

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

***Wachstumsverhalten gesunder Frühgeborener mit
einem sehr niedrigen Geburtsgewicht unter
vollenteraler Ernährung mit verstärkter Muttermilch auf
der neonatologischen Intensivstation der Frauenklinik
Maistraße***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stefanie Schneider

aus Weiden in der Oberpfalz

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Susanne Jonat

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1 Einleitung	1
1.1 Frühgeburtlichkeit	1
1.1.1 Definitionen.....	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Ursachen und Folgen der Frühgeburtlichkeit.....	2
1.2 Wachstum und Ernährung Frühgeborener – Streitfragen in der Neonatologie	3
1.2.1 Wachstumskurven für Frühgeborene – Einblick in eine Debatte	3
1.2.2 Ernährung Frühgeborener – aktueller Forschungsstand.....	6
1.2.3 Postnatale Wachstumsrestriktion als Realität – Ursachen und Folgen.....	6
1.2.4 Neue Ansätze.....	7
1.3 Zielsetzung der Studie	9
2 Studienaufbau und Methoden	10
2.1 Studiendesign	10
2.2 Untersuchungskollektiv	10
2.2.1 Einschlusskriterien	10
2.2.2 Ausschlusskriterien	11
2.3 Datenerhebung.....	12
2.3.1 Datenerhebung ohne Berücksichtigung der Ernährungssituation	12
2.3.2 Datenerhebung nach Erreichen der vollenteralen Ernährung	13
2.3.3 Angaben zu den Datenquellen und der Methodik.....	14
2.3.3.1 Labordaten	14
2.3.3.2 Körpermaße.....	14
2.3.3.3 Wiedererreichen des Geburtsgewichtes	16
2.3.3.4 Ernährungsparameter	16
2.4 Statistische Methodik	16
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Identifikation (Enrolement).....	18
3.2 Auswertung für das Gesamtkollektiv	19
3.2.1 Basisdaten des Studienkollektivs	19
3.2.2 Ernährung im Zeitraum der spezifischen Beobachtung	23

3.2.3	Wachstumsverhalten im spezifischen und gesamten Beobachtungszeitraum	23
3.2.3.1	Wachstumsgeschwindigkeit.....	24
3.2.3.2	Perzentilenverlauf	24
3.2.3.3	Entwicklung des Z-Scores	25
3.2.3.4	Wachstumskurven während des spezifischen Beobachtungszeitraumes für das Gesamtkollektiv	26
3.3	Auswertung nach Geschlecht	29
3.3.1	Vergleich der Basisdaten.....	29
3.3.2	Vergleich der Ernährung im Zeitraum der spezifischen Beobachtung.....	31
3.3.3	Vergleich des Wachstumsverhaltens im spezifischen und gesamten Beobachtungszeitraum	31
3.4	Auswertung nach den Altersgruppen	36
3.4.1	Vergleich der Basisdaten.....	36
3.4.2	Vergleich der Ernährung im Zeitraum der spezifischen Beobachtung.....	38
3.4.3	Vergleich des Wachstumsverhaltens im spezifischen und gesamten Beobachtungszeitraum	38
3.5	Outcome nach 32 SSW (korrigiertes Gestationsalter).....	42
3.6	Prognostiziertes Gewicht bei Erreichen der Reife (40. SSW).....	45
4	Diskussion.....	47
4.1	Methodenkritik	47
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	49
4.2.1	Identifikation (Enrolment).....	49
4.2.2	Eigenschaften der Studienpopulation.....	50
4.2.2.1	Verteilung nach Geschlecht	50
4.2.2.2	Verteilung nach Gestationsalter und Geburtsgewicht.....	50
4.2.2.3	Verteilung nach SGA, AGA und LGA	51
4.2.2.4	Verlaufsdaten	51
4.2.3	Wachstumsverhalten	53
4.3	Schlussfolgerung	57
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	60
7	Anhang.....	64
7.1	Abkürzungsverzeichnis	64
7.2	Tabellenverzeichnis	65

7.3	Abbildungsverzeichnis	67
7.4	Daten der Erstversorgung	68

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit

1.1.1 Definitionen

Neugeborene werden nach der Schwangerschaftsdauer und dem Geburtsgewicht eingeteilt. Kinder, die vor dem Vollenden der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren werden, werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als frühgeboren definiert. Die Dauer der Schwangerschaft korreliert eindeutig mit der Mortalität und Morbidität der Kinder [1]. Je nach Gestationsalter werden folgende Gruppen unterschieden [2]:

- moderat frühgeborene Kinder (32 bis < 37 SSW),
- sehr frühgeborene Kinder (28 bis < 32 SSW)
- extrem frühgeborene Kinder (< 28 SSW).

Neben der Einteilung nach der Schwangerschaftsdauer ist auch eine Einteilung der Kinder nach dem Geburtsgewicht möglich. Ein niedriges Geburtsgewicht ist unabhängig vom Gestationsalter mit einer erhöhten Sterblichkeit und Komplikationsrate behaftet [3]. Folgende Einteilung hat sich etabliert:

- low birthweight infants (LBWI): Geburtsgewicht < 2500 g
- very low birthweight infants (VLBWI): Geburtsgewicht < 1500 g
- extremely low birthweight infants (ELBWI): Geburtsgewicht < 1000 g.

Entspricht das Geburtsgewicht des Neugeborenen dem Gestationsalter, bezeichnet man das Gewicht als ‚appropriate for gestational age‘ (AGA). Liegt das Geburtsgewicht über der 90. Referenzperzentile, gilt das Kind als ‚large for gestational age‘ (LGA) [4]. Bleibt das Kind deutlich unter dem erwarteten Gewicht zurück, wird es als ‚small for gestational age‘ (SGA) bezeichnet. Im klinischen Setting wird SGA meist als ein Geburtsgewicht unter der 10. Referenzperzentile definiert [5]. Diese Einteilung ist von klinischer Bedeutung, da SGA-Kinder eine erhöhte Rate an Komplikationen aufweisen. Dazu zählen bronchopulmonale Dysplasien und ein schlechteres neurologisches Outcome [5, 6].

Die differenzierte Einteilung verdeutlicht, dass „Frühgeboren nicht gleich frühgeboren“ ist [7]. Eine Beurteilung von Wachstum und Entwicklung eines Frühgeborenen ist daher immer nur im Vergleich zu Frühgeborenen mit ähnlichen Startbedingungen sinnvoll.

1.1.2 Epidemiologie

Weltweit kommt rund jedes zehnte Kind zu früh auf die Welt, damit sind jährlich 15 Millionen Kinder von einer Frühgeburtlichkeit betroffen [2, 8]. Die Frühgeburtlichkeit inklusive auftretender Komplikationen ist mit 18 % die häufigste Todesursache bei den unter 5-jährigen Kindern weltweit [9]. Der prozentuale Anteil an Frühgeburten zeigt starke regionale Schwankungen von 6,9 % in China bis 19 % in Bangladesch [8]. Weltweit kam es zwischen 2000 und 2014 zu einem Anstieg der Rate an Frühgeborenen um 0,8 % [8].

In Deutschland wurden 2013 laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes knapp 9 % der Kinder zu früh geboren. Damit blieb zwischen 2003 und 2013 die Rate stabil [10]. Unter den Frühgeborenen waren 0,6 % extrem frühgeborene Kinder, 0,9 % sehr frühgeborene Kinder und 7,4 % moderat frühgeborene Kinder [10].

Auch zur Verteilung der Geburtsgewichte nimmt die Gesundheitsberichterstattung Stellung: 2012 kamen 0,5 % der Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht zur Welt, 0,7 % mit sehr niedrigem, 5,7 % mit niedrigem, 92 % mit altersentsprechendem und 1,2 % mit überdurchschnittlichem Geburtsgewicht [10].

Der weltweite Anstieg und das hohe – obgleich konstante – Niveau der Rate der Frühgeborenen in Deutschland belegt die epidemiologische Bedeutung der Frühgeburtlichkeit [10].

1.1.3 Ursachen und Folgen der Frühgeburtlichkeit

Die Ursachen einer Frühgeburt lassen sich im Einzelfall nicht immer konkretisieren. Goldenberg et al. unterscheiden spontane Frühgeburten von der iatrogenen Geburtseinleitung bzw. der Geburt mittels Kaiserschnitt bei kindlicher oder mütterlicher Indikation [11]. Zu den Gründen für eine spontane Frühgeburt zählen infektiöse oder entzündliche Geschehnisse, plazentare Ischämien oder Hämorrhagien, Stress und immunvermittelte Reaktionen [12]. Iatrogen bedingte Frühgeburten erfolgen zu einem Großteil aufgrund einer Präeklampsie oder Eklampsie, einem schlecht eingestellten Schwangerschaftsdiabetes oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung [13].

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frühgeborenen differiert in verschiedenen Ländern deutlich. Während die extrem Frühgeborenen in westlichen Industrienationen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von über 90 % besitzen, überleben in Entwicklungsländern weniger als 10 % der Kinder des gleichen Gestationsalters [14]. In der 2011 in Frankreich durchgeführten EPIPAGE-2 Studie lag die Überlebenswahrscheinlichkeit für

Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 24 Wochen bei 31 % und für Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 32 und 34 Wochen bei bis zu 99 % [1]. Das Überleben – insbesondere der ELBWI – hat sich in den vergangenen drei Jahrzehnten signifikant verbessert. Diese Entwicklung ist unter anderem auf die Surfactant- und präpartale Steroid-Gabe zurückzuführen. In den in den USA durchgeführten Cleveland Studien von 1982–1988 bzw. 1990–1992 verbesserte sich das Überleben von 23 % auf 43 % [15].

Trotz gesunkener Mortalität haben Frühgeborene ein deutlich höheres Risiko für Langzeitkomplikationen wie neurologische Entwicklungsstörungen, Retinopathien oder bronchopulmonale Dysplasien [1, 16]. Dieses erhöhte Risiko blieb in den vergangenen zwei Jahrzehnten trotz gesunkener Mortalität bestehen und gilt als ein „bislang weitgehend unabänderlicher Preis der Frühgeburtlichkeit“ [7].

Neben den Folgen für das frühgeborene Kind und der hohen psychischen Belastung der betroffenen Familien stellt die Frühgeburtlichkeit mit ihren Komplikationen auch eine ökonomische Belastung der Gesundheitssysteme dar [17].

1.2 Wachstum und Ernährung Frühgeborener – Streitfragen in der Neonatologie

Parallel zu den gestiegenen Überlebensraten ist die Vermeidung der oben genannten Langzeitkomplikationen der Frühgeburtlichkeit stärker in den Fokus der Wissenschaft gerückt. In diesem Kontext stellen sich folgende Fragen:

- Wie entwickeln sich Kinder, die weit vor dem eigentlichen Termin geboren werden, idealerweise ex utero?
- Wie sollte man die Kinder ernähren, um Langzeitfolgen zu minimieren und eine bestmögliche Entwicklung zu gewährleisten?

Die folgenden Abschnitte geben einen kurzen Überblick über den aktuellen Forschungsstand.

1.2.1 Wachstumskurven für Frühgeborene – Einblick in eine Debatte

Zur Kontrolle der körperlichen Entwicklung von Säuglingen und Kindern sind Wachstumskurven unverzichtbare Hilfsmittel und in der klinischen Routine fest verankert [19]. Durch den Vergleich der Entwicklung des Gewichts und anderer Wachstumsparameter mit Referenzwerten kann der betreuende Arzt auf den Gesundheitszustand des Kindes und etwaige Wachstumsstörungen schließen [20].

Während für Termingeborene internationale Referenzperzentilen existieren [21], fehlt dieser Goldstandard für Frühgeborene bisher. Im Folgenden soll ein historischer Überblick über einige der wichtigsten Arbeiten zu dem Thema gegeben werden.

Die erste häufig zitierte Studie von **Dancis et al.** [22] stammt aus dem Jahre 1948. Die publizierten Wachstumskurven beruhen auf einer longitudinalen Beobachtung von 100 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 g und 2500 g; das Gestationsalter wird nicht berücksichtigt. 1963 veröffentlichten **Lubchenco et al.** [23] Wachstumskurven auf der Basis der Geburtsgewichte von 5635 Kindern mit einem Gestationsalter von 24–42 Wochen. Bis in die 2000er Jahre wurden neben den genannten Wachstumskurven die Perzentilen von **Babson und Benda** („fetal infant growth graph“, 1976) am häufigsten verwendet [24]. Diese basieren auf den Geburtsgewichten von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen der 26. und 40. SSW (Querschnittstudie). Speziell für Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (501–1500 g) veröffentlichten **Ehrenkranz et al.** 1999 eine prospektive Studie mit 1660 Frühgeborenen [25]. 2003 überarbeiteten **Fenton et al.** den etablierten „fetal-infant growth graph“ von Babson und Benda anhand von Daten einer Metaanalyse neuerer Studien [26]. Auch diese Studie war als Querschnittstudie angelegt, da für die Perzentilen die Geburtsgewichte von Frühgeborenen unterschiedlichen Gestationsalters verwendet wurden. Da die Autoren sich der eingeschränkten Beurteilbarkeit des postnatalen Wachstums Frühgeborener anhand solcher Querschnittstudien bewusst waren, verglichen sie ihre Daten 2013 mit den longitudinalen Wachstumsdaten von 977 Frühgeborenen [27]. Dabei bestätigten sich die vermuteten Unterschiede zwischen dem longitudinalen Wachstumsverlauf Frühgeborener und den anhand der Geburtsgewichte erstellten Kurven (Querschnittstudien).

Eine neben der von Fenton et al. bis heute auch im deutschsprachigen Raum häufig verwendete Wachstumsreferenz für Frühgeborene sind die 2010 von **Voigt et al.** vorgestellten Kurven. Sie basieren auf den Geburtsgewichten von über 20.000 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 22 bis 31 Wochen [28].

Die 2015 erschienene **Intergrowth 21st** Studie kritisierte die Verwendung von Wachstumskurven basierend auf Querschnittstudien von Geburtsgewichten als Referenz für das Wachstum von Frühgeborenen und publizierte auf longitudinalen Beobachtungen basierende Wachstumskurven gesunder Frühgeborener. Diese Kurven stellen nach Meinung vieler Wissenschaftler die bisher beste Annäherung an das ideale Wachstum

Frühgeborener dar, wenn auch Begrenzungen für Frühgeborene mit einem Gestationsalter <32 Wochen bestehen, da sich deren Anzahl auf lediglich 12 belief [29].

Die vorangegangene Auflistung ist nur ein exemplarischer Auszug aus den vorhandenen Studien zum Thema „Wachstumskurven für Frühgeborene“ und verdeutlicht die Schwierigkeiten bei der Generierung von Referenzwerten.

Eine Möglichkeit zur Beurteilung der Entwicklung der Frühgeborenen besteht darin, das Geburtsgewicht Frühgeborener gegen das jeweilige Gestationsalter bei Geburt aufzutragen und somit eine „intrauterine“ Wachstumskurve [23] zu erstellen. Die Grundlage eines solchen Vorgehens basiert auf der aktuellen Empfehlung, dass das Wachstum von Frühgeborenen idealerweise wie „in utero“ erfolgen sollte [30]. Die Methodik ermöglicht den Vergleich der Wachstumsgeschwindigkeiten und den Nachweis eines möglichen Aufholwachstum in Bezug auf den physiologischen intrauterinen Zustand [26]. Ein weiterer Vorteil des Verfahrens besteht in der Unabhängigkeit von der medizinischen Versorgungsqualität oder dem Ernährungsregime [26].

Beim Vergleich mit auf Geburtsgewichten basierenden Wachstumskurven ist jedoch zu bedenken, dass physiologische postnatale Gewichtsveränderungen nicht berücksichtigt werden, woraus sich negative Konsequenzen (z. B. Overfeeding) ergeben können [26, 31]. Postnatal findet natürlicherweise ein Gewichtsverlust statt, bedingt vor allem durch den Verlust extrazellulärer Flüssigkeit sowie dem vorübergehenden Nährstoffdefizit durch Wegfall der plazentaren Ernährung [32]. Dieser beträgt bei termingerecht geborenen Kindern bis 10% des Geburtsgewichtes und sollte auch in die Beurteilung der Gewichtsentwicklung frühgeborener Kinder mit einbezogen werden.

Alternativ lässt sich aus der longitudinalen Beobachtung der Gewichtsentwicklung einzelner Frühgeborener eine durchschnittliche Wachstumsreferenz entwickeln. Laut den Autoren solcher longitudinalen Studien ist die These, dass das extrauterine Wachstum idealerweise dem intrauterinen ähneln sollte, nicht bewiesen und würde in der Praxis ohnehin nur äußerst selten erreicht [29, 31, 32]. Unstrittig von Vorteil ist, dass diese Wachstumskurven auch die physiologischen postnatalen Veränderungen abbilden. Solche Kurven zeigen deutliche Unterschiede zum intrauterinen Wachstum: Zum einen kommt es, bedingt durch den Verlust extrazellulärer Flüssigkeit, zu einem initialen postnatalen Gewichtsverlust von 6–13 % [32]. Zum anderen zeigen Feten einen Abfall der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen der 37. und 40. SSW, Frühgeborene wachsen dagegen in diesem Zeitraum konstant weiter [27].

Während das Wachstum der Frühgeborenen früher weit unter dem intrauterinen Wachstum lag und die Säuglinge bei Entlassung ein deutlich niedrigeres Gewicht hatten [27, 33, 34], geben neuere Studien Anlass zur Annahme, dass Frühgeborene, die keine Komplikationen erleiden, nach Abschluss der postnatalen Adaptation durchaus zufriedenstellende, dem intrauterinen Wachstum ähnelnde Verläufe erzielen können [35, 36]. In einer Studie von Rochow et al. aus dem Jahr 2016 mit gesunden Frühgeborenen und komplikationsloser Entwicklung lagen die Z-Scores konstant bei 0,8 unterhalb der „intrauterinen“ Referenzperzentile [32].

Die Frage nach dem idealen Wachstum Frühgeborener bleibt ungeklärt. Zur optimalen Beurteilung der Entwicklung eines Frühgeborenen ist derzeit die vergleichende Nutzung sowohl auf den Geburtsgewichten basierender Kurven als auch „longitudinaler“ Wachstumskurven zu empfehlen [26].

1.2.2 Ernährung Frühgeborener – aktueller Forschungsstand

Eng mit der Frage nach dem idealen Wachstum verknüpft ist die Frage nach der idealen Ernährungsstrategie für Frühgeborene. Insbesondere die steigenden Überlebensraten haben die Frage nach der bestmöglichen Ernährung stärker in den Mittelpunkt der Forschung rückt.

Aktuelle Empfehlung

Die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPAGHN) veröffentlichte 2006 ihre überarbeiteten Empfehlungen [37]: Darin empfiehlt die Organisation die verstärkte Muttermilch oder Formula- Ernährung speziell für Frühgeborene. Ein Frühgeborenes sollte 150–180 ml/kg Körpergewicht (KG)/d Flüssigkeit zu sich nehmen und 110–135 kcal/kg KG/d. Zur Sicherstellung einer zufriedenstellenden neurologischen Entwicklung sollte die Proteinzufuhr idealerweise mindestens 3 g/kg KG/d betragen. Das ideale Wachstum eines Frühgeborenen sollte laut ESPAGHN dem Wachstum in utero ähneln. Parallel dazu ist eine zufriedenstellende funktionelle Entwicklung anzustreben [30].

1.2.3 Postnatale Wachstumsrestriktion als Realität – Ursachen und Folgen

Frühgeborene, vor allem VLBWI, bleiben jedoch meist hinter einer idealen Wachstumsentwicklung zurück [25, 38]. Zwar ist die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit von VLBWI in den vergangenen Jahren angestiegen und die Rate an Kindern mit postnataler Wachstumsretention abgesunken, dennoch wurden 2013 in Nordamerika

die Hälfte der VLBWI mit einem Gewicht unterhalb der 10. Perzentile aus den Kliniken entlassen [39].

Die Folgen mangelnden frühkindlichen Wachstums sind für die Betroffenen von großer Relevanz. Laut verschiedener Studien der vergangenen Jahre besteht ein Zusammenhang zwischen einer postnatalen Wachstumsretention und einem schlechteren neurologischen Outcome [40-42]. Weitere Folgen sind Wachstumsverzögerungen im weiteren Verlauf sowie ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeborenen-Retinopathie und für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter [43-46].

Einer der Hauptgründe für das schlechte Wachstum ist neben Erkrankungen und Komplikationen die mangelhafte Versorgung der Kinder mit Nährstoffen [47]. Insbesondere die ausreichende Versorgung mit Protein scheint für das neurologische Outcome eine große Rolle zu spielen [48].

Die empfohlenen Nährstoffe sind jedoch bei vielen Frühgeborenen aufgrund der Begrenzung der Flüssigkeitszufuhr oder der Unreife des Verdauungssystems mit damit einhergehenden Komplikationen wie Intoleranz und der Notwendigkeit eines langsamen Nahrungsaufbaus schwer zuzuführen [49].

Daher stellt sich die Frage, ob neue Ernährungsstrategien das Wachstum und neurologische Outcome dieser Kinder verbessern könnten?

1.2.4 Neue Ansätze

Neben dem etablierten frühzeitigen oralen Nahrungsaufbau [43] hat sich in den vergangenen Jahren die frühe intensive parenterale Nährstoffzufuhr („early aggressive nutrition“, EAN) als Konzept zur Verbesserung des postnatalen Wachstums bewährt. Bei diesem Konzept wird bereits am ersten Lebenstag die parenterale Ernährung mit allen wesentlichen Nährstoffen versehen. Mehrere Studien belegen einen positiven Zusammenhang zwischen einer frühen intensiven parenteralen Ernährung und einem Rückgang der postnatalen Wachstumsrestriktion [49-51]. Die Empfehlungen der ESPAGHN entsprechen diesem Konzept der frühen parenteralen Ernährung [37].

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung des Wachstums Frühgeborener ist die gezielte Verstärkung der Muttermilch mit individuell angepassten Fortifier-Dosen (Frauenmilchverstärker). Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Ernährung Frühgeborener Muttermilch mit Fortifier oder spezielle Formulanahrung [30]. Aufgrund der fluktuierenden Zusammensetzung der Muttermilch kann es bei Verwendung einer Fortifier-Standarddosis zu einer temporären Unterversorgung des Frühgeborenen

kommen [52, 53]. Zur weiteren Verbesserung der Gewichtsentwicklung von mit verstärkter Muttermilch ernährten Frühgeborenen haben sich in den letzten Jahren zwei Konzepte als vielversprechend erwiesen [54]:

- **Einschätzung der Proteinzufuhr über die Bestimmung von Blutharnstoffwerten:** Bei normaler Nierenfunktion deuten niedrige Harnstoffwerte auf eine geringe Proteinzufuhr und hohe Harnstoffwerte auf eine hohe Proteinzufuhr hin. Bei sehr niedrigen oder sehr hohen Werten lässt sich die Menge an Frauenmilchverstärker anpassen und so eine bessere Proteinversorgung erreichen, ohne zu hohe Dosen zuzuführen [55]. Laut verschiedener Studien führt diese „adjustable fortification“ [54] zu einer höheren Proteinzufuhr und besseren Gewichtszunahme [55, 56].
- **Untersuchung der Zusammensetzung der Muttermilch und Optimierung des Nährstoffgehaltes (“targeted fortification”)[57]:** Bei dieser Methode kann exakt die fehlende Menge an Protein und anderen Nährstoffen zugeführt werden, um eine bestmögliche Versorgung des Frühgeborenen zu gewährleisten. Auch für diese Methode belegen Studien im Vergleich zur Standardverstärkung ein besseres Outcome der Kinder. Rochow et al. fanden zwar keine größere Gewichtszunahme, aber ein in Bezug auf die aufgenommene Milchmenge lineareres Wachstumsverhalten, vermutlich bedingt durch die geringere Variabilität der Zusammensetzung [58]. Die Kinder in der Studie von Morlacchi et al. zeigten eine bessere Gewichtszunahme [57].

Bei der Beurteilung dieser vielversprechenden Befunde sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Langzeitauswirkungen dieser Interventionen noch nicht ausreichend untersucht wurden [57]. Weiter fehlen endgültige Belege, dass das Ziel dieser Konzepte, ein intrauterines Wachstumsverhalten zu erreichen, der richtige Weg ist [43, 59].

Folgen eines möglichen „Overfeeding“

Prinzipiell müssen auch die Folgen einer zu hohen Nährstoffzufuhr und einer schnellen Gewichtszunahme berücksichtigt werden:

Singhal et al. fanden bei SGA-Kindern eine Korrelation zwischen einem höheren Blutdruck im Alter von 6–8 Jahren und einer nährstoffreicheren Diät im Säuglingsalter [60]. In einer weiteren Studie bestand ein Zusammenhang zwischen einer schnellen postnatalen Gewichtszunahme und einer endothelialen Dysfunktion im Alter von 16 Jahren [61]. Embleton et al. kamen dagegen zu dem Schluss, dass negative metaboli-

sche Auswirkungen nur bei einer schnellen Gewichtszunahme nach dem ersten Lebensjahr und nicht im Säuglingsalter auftreten [62].

1.3 Zielsetzung der Studie

Die neuen Ernährungsstrategien, u.a. die targeted fortification, zielen insbesondere auf die Verbesserung des Wachstums sehr kleiner Frühgeborener ab. Bislang existieren aber kaum Daten zu den Wachstumsverläufen frühgeborener Kinder <1500 g ohne Begleiterkrankungen und für Verläufe bei einer rein enteralen Ernährung mit verstärkter Muttermilch. Die meisten longitudinalen Wachstumskurven basieren auf gemischten Daten gesunder und kranker Kinder oder berücksichtigen nicht die Ernährungsform. Zur validen Beurteilung der neuen Ernährungsformen ist die Generierung spezifischer Wachstumskurven unverzichtbar.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Erstellung longitudinaler Wachstumskurven von frühgeborenen Kindern ohne Begleiterkrankungen mit einem Gestationsalter <30 SSW und <1500 g Geburtsgewicht vom Zeitpunkt des Beginns der rein enteralen Ernährung mit verstärkter Muttermilch bis zur Verlegung, Entlassung oder Vollendung der 36. SSW. Diese Kurven sollen als Basis für die vergleichende Beurteilung neuer Ernährungsstrategien dienen.

Weiter sollte das Wachstum und die Ernährung im gesamten Zeitraum des Aufenthaltes auf der Intensivstation und dem spezifischen Zeitraum der vollenteralen Ernährung verglichen werden.

Neben einer Analyse des Gesamtkollektivs sollten auch verschiedene Subgruppenanalysen erfolgen:

- unreifer (Gestationsalter $24+0$ – $27+6$ SSW) vs. reifer (Gestationsalter $28+0$ – $29+6$ SSW) geborene Kinder
- Mädchen vs. Jungen

2 Studienaufbau und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive, klinische Studie.

2.2 Untersuchungskollektiv

Die Studie basiert auf den Daten von 85 Frühgeborenen, die im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 01.08.2017 in der Frauenklinik Maistraße der Ludwig-Maximilians Universität (LMU) geboren und auf der zugehörigen neonatologischen Intensivstation behandelt wurden. Die Daten wurden aus den beiden Patientenverwaltungsprogrammen der Neonatologie Maistraße, *neolink 2000* und *niq*, extrahiert. Die detaillierten Gewichts- und Ernährungsparameter wurden durch Sichtung der Archivakten und des Klinischen Arbeitsplatzsystems *KAS* sowie der dazugehörigen Laborsoftware *LAMP* erhoben.

2.2.1 Einschlusskriterien

Aus dem Patientenkollektiv der Verwaltungsprogramme wurden alle Kinder eingeschlossen, die den folgenden Kriterien entsprachen:

- Geburt im Zeitraum 01.01.2007 bis 01.08.2017
- Gestationsalter mindestens 24+0 SSW bis maximal 29+6 SSW
- Geburtsgewicht <1500 g
- Dokumentierende Station: Neonatologische Intensivstation der Frauenklinik Maistraße, LMU München

Anmerkungen zu dem Inklusionskriterium Gestationsalter:

Die Bestimmung des Gestationsalters basierte auf der Berechnung des zu erwartenden Geburtstermins mithilfe der Naegele-Regel anhand der mütterlichen Angaben zur letzten Menstruation und zusätzlicher Ultraschalluntersuchungen. Angegeben wurde das Menstruationsalter in abgeschlossenen SSW post menstruationem plus der zusätzlich verstrichenen Tage, z. B. 26+3. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und des langen Beobachtungszeitraumes können geringfügige individuelle Abweichungen bei der Berechnung jedoch nicht ausgeschlossen werden.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Kinder, bei denen folgende Kriterien zutrafen, wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Geburt außerhalb der Frauenklinik der LMU München
- Mehrlinge
- stationäre Aufenthaltsdauer <30 Tage
- im Rahmen des stationären Aufenthaltes verstorben
- nekrotisierende Enterokolitis oder Verdacht auf nekrotisierende Enterokolitis mit Nahrungskarenz
- gramnegative Sepsis
- intrazerebrale oder intraventrikuläre Hämorrhagie III°
- systemische Steroidtherapie
- schwere, angeborene Fehlbildungen
- chromosomale Aberrationen
- schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen
- Operationen vor oder während der Datenerhebung
- Notwendigkeit erneuter parenteraler Ernährung nach Erreichen der vollenteralen Ernährung
- Ernährung mit Formulanahrung während des Beobachtungszeitraumes
- Dauer der Beobachtung <14 Tage

Anmerkungen zu den Ausschlussursachen:

- *Größere kongenitale Fehlbildungen:* Kinder mit Klump-, Knick- und Hackenfüße wurden nicht ausgeschlossen. Bei Kindern, die eine Gipstherapie erhielten, wurden die Gewichtsmessungen nicht berücksichtigt. Kinder mit Fehlbildungen des Zentralnervensystem (Teilagenesie des Septum pellucidum (N=1) und iatrogener Enzephalozele (N=1)) wurden nicht ausgeschlossen.
- *Gramnegative Sepsis:* Die Kinder wurden exkludiert, wenn sowohl ein positiver Nachweis in der Blutkultur als auch klinische Zeichen die Diagnose sicherten.
- *Schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen:* Bei einer transienten akuten Insuffizienz im Stadium I wurden die Kinder nicht exkludiert (N=1).

Eine Teilnahme an anderen Studien (PHELBI, ETTNO, parenterale Fettemulsionsstudie, NEOVIT A) führte nicht zur Exklusion der betroffenen Kinder.

2.3 Datenerhebung

Nach Identifizierung der Kinder mithilfe der Patientenverwaltungsprogramme wurden die Daten mithilfe der zugehörigen Akten aus dem Archiv oder dem Klinischen Arbeitsplatzsystem *KAS* der Frauenklinik Maistraße erhoben. Zur Anonymisierung wurde jedem Kind eine fortlaufende Nummerierung zugeordnet. Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle angeordnet. Die Sammlung und Aufbereitung der Daten erfolgte mithilfe der Programme *Excel für Mac 2011*, *IBM SPSS Statistics Version 22* und *R*.

2.3.1 Datenerhebung ohne Berücksichtigung der Ernährungssituation

Folgende Daten wurden unabhängig der Ernährungssituation bei allen inkludierten Kindern erhoben:

Personendaten:

- Patienten-Identifikationsnummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht

Geburtsdaten:

- Gestationsalter bei Geburt
- Geburtsgewicht, Geburtslänge, Geburtskopfumfang
- Apgar nach 1 min, nach 5 min, nach 10 min
- pH der Arteria umbilicalis nach Geburt (Referenzwert >7,10) [63]
- Base-Excess bei Geburt (Referenzwert >-12) [63]

Entlass-/Verlegungsdaten:

- Lebenstag und Gestationsalter
- Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Entlassung/Verlegung
- Harnstoff, Serumeiweiß und Base-Excess bei Entlassung/Verlegung

Daten bei Wiedererreichen des Geburtsgewichtes:

- Lebenstag und Gestationsalter bei Wiedererreichen des Geburtsgewichtes

Daten zum Zeitpunkt des korrigierten Gestationsalters von 36 Wochen (Reifealter)

- Länge, Kopfumfang und Gewicht

2.3.2 Datenerhebung nach Erreichen der vollenteralen Ernährung

Beginn der spezifischen Datenerhebung:

Die spezifische Datenerhebung begann, sobald die inkludierten Kinder **mit mindestens 100 ml/kg KG/d mit verstärkter Muttermilch** ernährt werden konnten. Eine parenterale Ernährung durfte nicht mehr vorliegen (ausgenommen waren zeitweilige Glucose- oder Maltodextrin-Infusionen). Während des Zeitraums der spezifischen Datenerhebung wurden die Kinder ausschließlich mit verstärkter Muttermilch ernährt. Bei kurzzeitiger Umstellung der Ernährung auf reine Muttermilch (Pausieren der Nahrungszusätze für 1–2 d) blieben die Kinder in der Studie inkludiert. Bei dauerhafter Umstellung wurden die betroffenen Frühgeborenen von der Studie ausgeschlossen. Eine Ernährung mittels Formula wurde vor und nach der Erhebung toleriert, nicht jedoch während des Beobachtungszeitraumes.

Um eine zufriedenstellende Fallzahl zu gewährleisten, führten folgende, das Wachstum und die Entwicklung eventuell beeinflussende Faktoren nicht zur Exklusion der betroffenen Kinder:

- Insulin- oder Diuretika-Therapien
- Flüssigkeitsrestriktion aufgrund bronchopulmonaler Dysplasie
- Nahrungszusätze (Vigantöl, medium-chain-triglycerides-(MCT)-Öl, Nesta-Gel, Mazola-Öl, Ceres-Öl)
- Fortifier-Ersatz durch Eiweißpulver oder zusätzliche Verabreichung von Eiweißpulver

In einigen Fällen war der Nahrungsaufbau aufgrund Intoleranz oder nicht zu den Ausschlusskriterien zählenden Infektionen oder Erkrankungen nur verzögert möglich, sodass mit der spezifischen Datenerhebung dieser Kinder erst relativ spät begonnen werden konnte.

Die vollenterale Ernährung wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert. Die Werte reichen von 100 ml/kg KG/d bis zu 180 ml/kg KG/d [64-66]. In der vorliegenden Studie wurde bei einer enteralen Ernährung mit minimal 100 ml/kg KG/d von einer vollenteralen Ernährung ausgegangen, um das Kollektiv zu vergrößern.

Ende der spezifischen Datenerhebung:

Die Beobachtung der Kinder wurde beendet, sobald eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- Ernährungsumstellung auf reine Muttermilch, Formula oder die Notwendigkeit einer Nahrungskarenz über einen Zeitraum von ≥ 2 d
- Verlegung auf eine andere Station (auch Normalstation) oder Entlassung nach Hause
- Erreichen eines korrigierten Alters von 35+6 SSW

Erhobene Daten während der spezifischen Beobachtung:

In diesem Zeitraum wurden alle zwei Tage das Gewicht und die Zusammensetzung der Nahrung (Volumen, Kalorien, Protein) erfasst.

Weitere Parameter waren:

- Lebenstag und Gestationsalter zu Beginn der spezifischen Beobachtung
- Lebenstag, Gestationsalter und Ursache bei Ende der spezifischen Beobachtung
- Gewicht, Länge und Kopfumfang nach Gestationsalter einmal wöchentlich
- Harnstoff, Serumeiweiß und Base-Excess nach Gestationsalter einmal wöchentlich

2.3.3 Angaben zu den Datenquellen und der Methodik**2.3.3.1 Labordaten**

Die Daten zum Nabelschnur-pH und zum Base-Excess bei Geburt wurden aus dem Entlassbrief extrahiert. Die weiteren Laborparameter wurden aus der Laborsoftware *LAMP* ausgelesen. Dabei wurde stets der negativste Base-Excess der jeweiligen Gestationswoche gewählt. Die Harnstoff- und Serumeiweiß-Werte stammten vom selben Tag. Bei der Existenz mehrerer Harnstoff-Werte wurde der höchste Wert verwendet. Lagen nur Serumeiweiß-Werte vor, wurde ebenfalls der höchste Wert der Woche aufgenommen. Das Entlasslabor datierte sich auf maximal drei Tage vor Entlassung zurück.

2.3.3.2 Körpermaße

Die spezifischen Gewichts- und Ernährungsdaten wurden der Wochenkurve entnommen, ebenso die wöchentlichen Längen- und Kopfumfangsmessungen.

Gewichtsmessung: Wenn möglich, wurden die Kinder morgens vor der ersten Fütterung gewogen. In Abhängigkeit vom klinischen Zustand der Kinder wurde dabei eine

separate Säuglingswaage (SECA 661, Dräger Hamburg, Sensitivität 5 g) oder eine im Inkubator integrierte Waage (Soehnle Nassau, Sensitivität 2 g) genutzt.

Längenmessung: Die Länge des Kindes wurde einmal wöchentlich mit einem nicht dehnbaren, flexiblen Maßband gemessen. Die Messungen fanden unabhängig vom Gestationsalter vorzugweise am Wochenende oder zu Wochenbeginn statt. Das zugehörige Gestationsalter wurde im Rahmen der Studie berechnet.

Kopfumfangmessung: Der frontooccipitale Kopfumfang wurde analog zur Längenmessung ebenfalls mit einem nicht dehnbaren, flexiblen Maßband gemessen. Auch hier wurde das zugehörige Gestationsalter berechnet.

Perzentilen- und Z-Score-Berechnung: Die Perzentilen und Z-Scores wurden auf Grundlage der von Fenton 2013 publizierten Studie mit fast 4 Millionen Frühgeborenen berechnet [67]. Die Universität of Calgary stellt hierzu ein Berechnungstool zur Verfügung, das die Perzentilen und Z-Scores nach vollendeten SSW berechnet. [68] Die Berechnung der Perzentilen und Z-Scores nach dem Gestationsalter in vollendeten SSW beinhaltet eine Ungenauigkeit, da beispielsweise bei einem Gestationsalter von 27+0 und 27+6 SSW die gleiche Referenz herangezogen wird (vgl. Voigt et al. [28]).

Aufgrund der freundlichen Unterstützung der Universität Calgary basieren die Kurven (s. Abb. 6-8, 10-12, 14-16) auf den tagesgenauen Werten.

Geburts- und Entlass-/Verlegungsmaße: Die Geburtsmaße wurden aus dem Entlassbrief der Frauenklinik Maistraße extrahiert. Als Entlassgewicht wurde das letzte gemessene Gewicht maximal bis drei Tage vor Entlassung bzw. Verlegung herangezogen. Wenn möglich wurde das Entlassgewicht aus dem Entlassbrief übernommen, in den übrigen Fällen aus der Wochenkurve. Entlasslänge und -kopfumfang entsprachen den zuletzt dokumentierten Messwerten, nach Möglichkeit ebenfalls aus dem Entlassbrief. Als Entlassung wurde das Ende des stationären Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation in der Frauenklinik Maistraße definiert. Eine Verlegung wurde ebenfalls als Entlassung kodiert.

Maße im korrigierten Alter von 32+0 bis 32+6 SSW: Bei mehreren vorliegenden Gewichtsmessungen in der 33. SSW (korrigiertes Gestationsalter) bei einem Kind wurde der Mittelwert verwendet.

Maße im korrigierten Alter von 35+0 bis 35+6 SSW: Die Maße der 36. SSW (korrigiertes Gestationsalter) wurden unabhängig von der spezifischen Beobachtung für jedes Kind dokumentiert, sofern sie noch nicht entlassen oder verlegt worden waren.

Verwendet wurden möglichst am gleichen Tage gemessene Parameter. Wenn an dem Tag der Längen- und Kopfumfangmessung das Gewicht nicht bestimmt worden war, wurde ein möglichst in der Mitte der Gestationswoche liegendes Gewicht ausgewählt.

2.3.3.3 Wiedererreichen des Geburtsgewichtes

Als initialer Gewichtsverlust nach Geburt wurde eine Abnahme des Körpergewichtes unter dem Wert zum Zeitpunkt der Geburt definiert, die innerhalb der ersten fünf Lebenstage eintrat.

2.3.3.4 Ernährungsparameter

Die Ernährung wurde vom Pflegepersonal standardisiert dokumentiert. Das Volumen der Nahrungsaufnahme wurde in ml/kg KG/d angegeben, die zugeführten Kilokalorien in kcal/kg KG/d und die zugeführte Proteinmenge in g/kg KG/d.

2.4 Statistische Methodik

Datenverarbeitung

Die Daten wurden in ein Excel Datenblatt (Microsoft ® für Mac 2011) eingegeben und nach Export mit dem Statistikprogramm IBM ® SPSS Statistics Version 22 ausgewertet. Die Darstellungen, Diagramme und Kurven wurden mit Excel, SPSS und dem Statistikprogramm R erstellt.

Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte für das Gesamtkollektiv, aufgeteilt nach Geschlechtern sowie aufgeteilt in zwei Altersgruppen. Altersgruppe 1 inkludierte Kinder mit einem Gestationsalter bei Geburt von 24+0 bis 27+6 SSW, Altersgruppe 2 inkludierte Kinder mit einem Gestationsalter bei Geburt von 28+0 bis 29+6 SSW.

Neben der deskriptiven Statistik (Analyse der Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung) wurden die Gruppen mit geeigneten statistischen Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Beim Vergleich zwischen den Geschlechtern und zwischen den beiden Altersgruppen (unverbundene Stichproben) wurde bei normalverteilten Daten der t-Test angewendet, bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney- U Test oder - bei kategorialen Variablen - der Chi-Quadrat Test. Die Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Test geprüft.

Zum Vergleich der Wachstumsparameter (verbundene Stichproben) im gesamten und spezifischen Beobachtungszeitraum wurde bei normalverteilten Daten (Z-Score) der t-Test angewendet, bei nichtparametrischen Daten (Wachstumsgeschwindigkeit, Perzentilen) der Wilcoxon-Vorzeichen- Rang- Test.

Zur Generierung prognostizierter Wachstumsverläufe wurden lineare Regressionsmodelle verwendet. Das Körpergewicht im Alter von korrigiert 40 SSW wurde ebenfalls mittels Regressionsverfahren geschätzt.

Erstellung der Wachstumskurven (Abbildungen 6-8, 10-12 und 14-16)

Die Kurven wurden mithilfe des Statistikprogrammes R generiert. Mithilfe eines Loess Smoothers, einer lokal gewichteten Regression, wurden Regressionsgeraden erstellt. Zusätzlich wurde zur korrekten Schätzung das 95 % Konfidenzintervall eingezeichnet.

Berechnung der Wachstumsraten/Wachstumsgeschwindigkeit: Analog zu verschiedenen Studien [69-71] wurde zur Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit (engl. growth velocity, GV) in g/kg KG/d die exponentielle 2-Punkt Methode (Exp2pt) verwendet:

$$GV = [1000 \times \ln(W_n/W_1)]/(D_n - D_1)$$

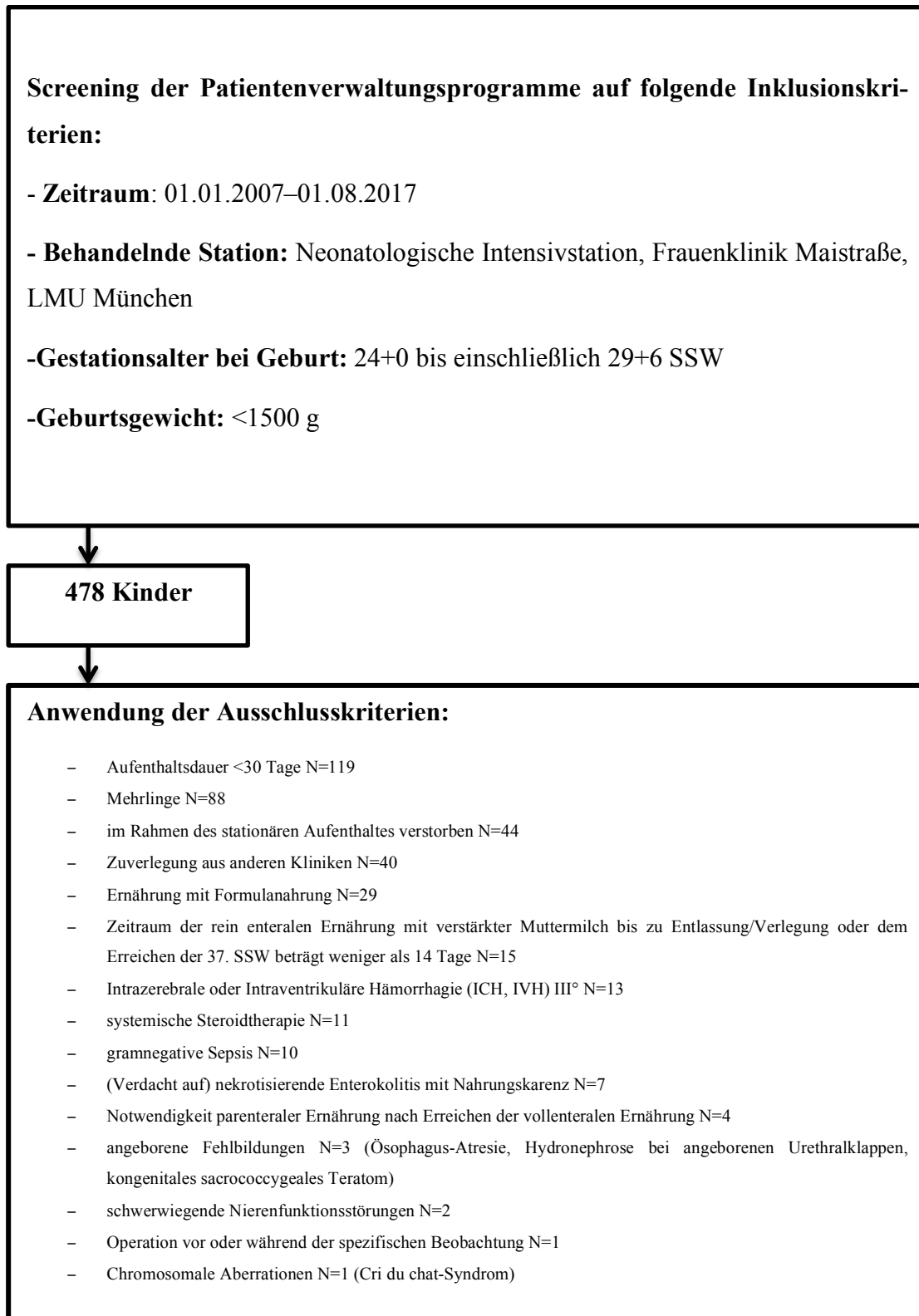
D_1 entsprach dem Tag nach dem Erreichen der vollenteralen Ernährung, für den eine Gewichtsmessung (W_1) vorlag. D_n bezeichnete das Gewicht (W_n), an dem Tag, an dem die spezifische Beobachtung der Kinder beendet wurde.

Als Referenzwerte wurde eine Wachstumsgeschwindigkeit von 15 g/kg KG/d angenommen [69].

3 Ergebnisse

3.1 Identifikation (Enrollement)

85 Kinder konnten in die Studie aufgenommen werden. Das in Abbildung 1 dargestellte Flowchart liefert eine Übersicht über den Inklusionsverlauf.



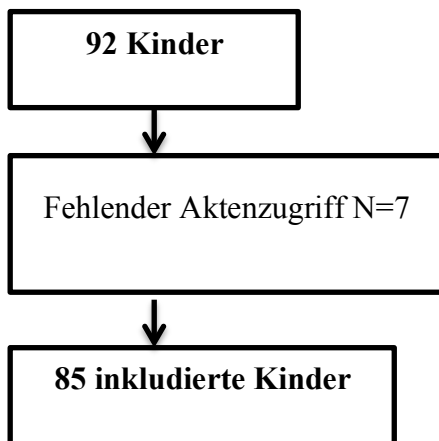


Abbildung 1: Flowchart für die Studieninklusion. N = Anzahl, SSW = Schwangerschaftswoche

Im Folgenden erfolgt die Auswertung der Basisdaten, der Ernährung und des Wachstumsverhaltens zunächst für das Gesamtkollektiv und anschließend aufgeteilt nach Geschlecht und Altersgruppe.

3.2 Auswertung für das Gesamtkollektiv

3.2.1 Basisdaten des Studienkollektivs

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Eigenschaften des Studienkollektivs, gruppiert nach vollendeten SSW bei Geburt.

Tabelle 1: Basisdaten des Studienkollektivs nach Gestationsalter bei Geburt

Gestationsalter bei Geburt (vollendete SSW)	N (N männ- lich/weiblich)	Geburtsgewicht in g (MW $\pm$ SD)	SGA (N (%))	LGA (N (%))
24	6 (3/3)	640,83 $\pm$ 138,40	2 (33,3)	1 (16,7)
25	6 (3/3)	786,67 $\pm$ 109,07	0 (0)	0 (0)
26	20 (10/10)	923,55 $\pm$ 157,15	1 (5)	2 (10)
27	17 (7/10)	1001,76 $\pm$ 205,95	2 (11,8)	1 (5,9)
28	23 (8/15)	1117,78 $\pm$ 217,79	2 (8,7)	2 (8,7)
29	13 (8/5)	1097,30 $\pm$ 228,13	4 (30,8)	0 (0)

MW $\pm$ SD = Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, LGA = large for gestional age, N = Anzahl, SGA = small for gestional age, SSW = Schwangerschaftswoche

Verteilung nach Geschlecht

Die Mädchen waren mit 54% (N=46) im Vergleich zu den Jungen (46 %, N=39) im Studienkollektiv leicht überrepräsentiert. Jungen und Mädchen zeigten mit 27 ± 2 SSW bzw. 28 ± 1 SSW bei Geburt ein vergleichbares durchschnittliches Gestationsalter.

Verteilung nach Gestationsalter bei Geburt

Das mittlere Gestationsalters betrug bei Geburt 28 ± 2 SSW. Die meisten Kinder des Kollektivs wurden mit 28 vollendeten SSW geboren (N=23). Die nachfolgende Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Anzahl der inkludierten Kinder nach vollendeten SSW.

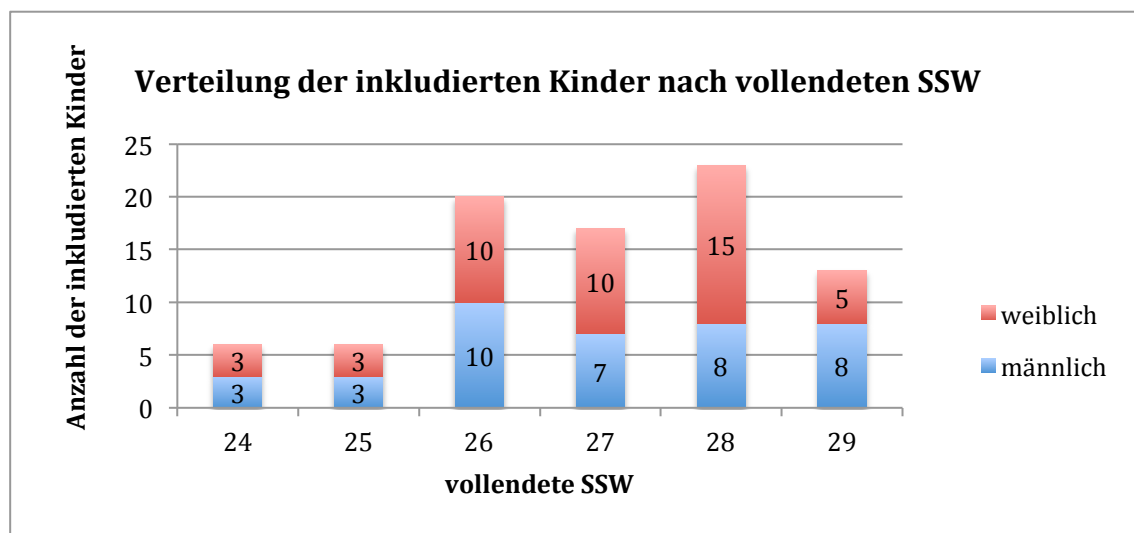


Abbildung 2: Anzahl der inkludierten Kinder nach Gestationsalter und Geschlecht in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW)

Verteilung nach Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht der Studienpopulation lag bei 989 ± 233 g mit einem Minimum bei 460 g und einem Maximum bei 1499 g. Am häufigsten betrug das Geburtsgewicht zwischen 800 g und 1000 g (N=29, 34 %), gefolgt von Geburtsgewichten zwischen 1000 g und 1249 g (N=27, 32 %). Elf Kinder zeigten ein Geburtsgewicht zwischen 1250 g und 1500 g (13 %). Nur vier Kinder (4,7 %) lagen in der untersten Gewichtsstufe (400–599 g, siehe Abbildung 3).

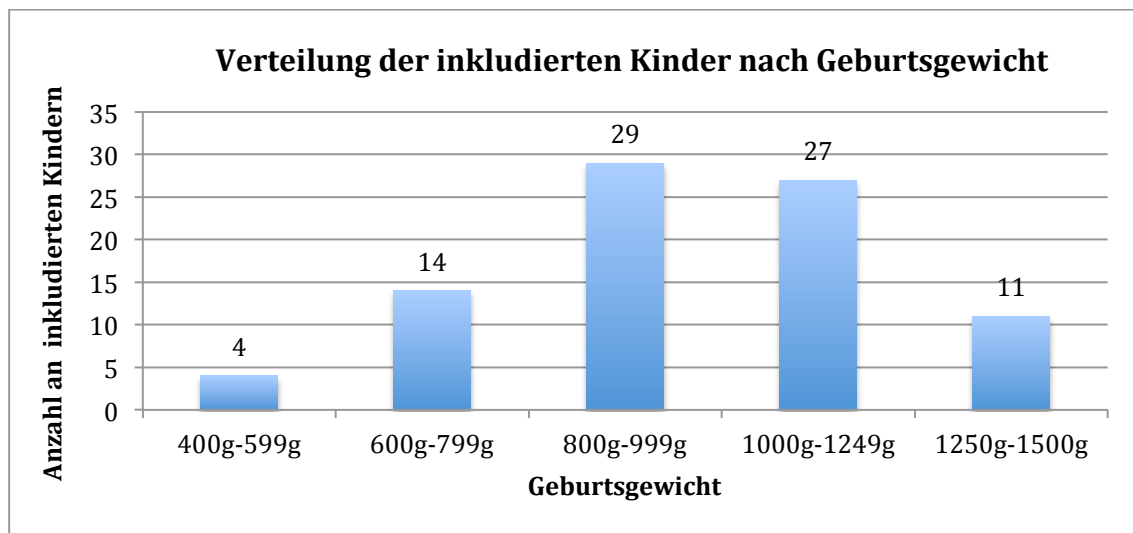


Abbildung 3: Anzahl der inkludierten Kinder nach Geburtsgewicht

Verteilung nach Gewichtsklasse

80 % der inkludierten Kinder zeigten ein dem Gestationsalter entsprechendes Geburtsgewicht (AGA, N=68). 13 % der Kinder (SGA, N= 11) ein zu niedriges und 7 % der Kinder (LGA, N=6) ein zu hohes Geburtsgewicht. Insbesondere in der 24. SSW war der Anteil der SGA-Kinder hoch (33 %). Aufgrund der geringen Fallzahl der inkludierten Kinder in dieser Gruppe (N= 6) ist aber auch eine Verzerrung möglich. Die nachfolgende Abbildung 4 zeigt die Verteilung von SGA-, AGA- und LGA-Kindern in Abhängigkeit vom Gestationsalter in vollendeten SSW.

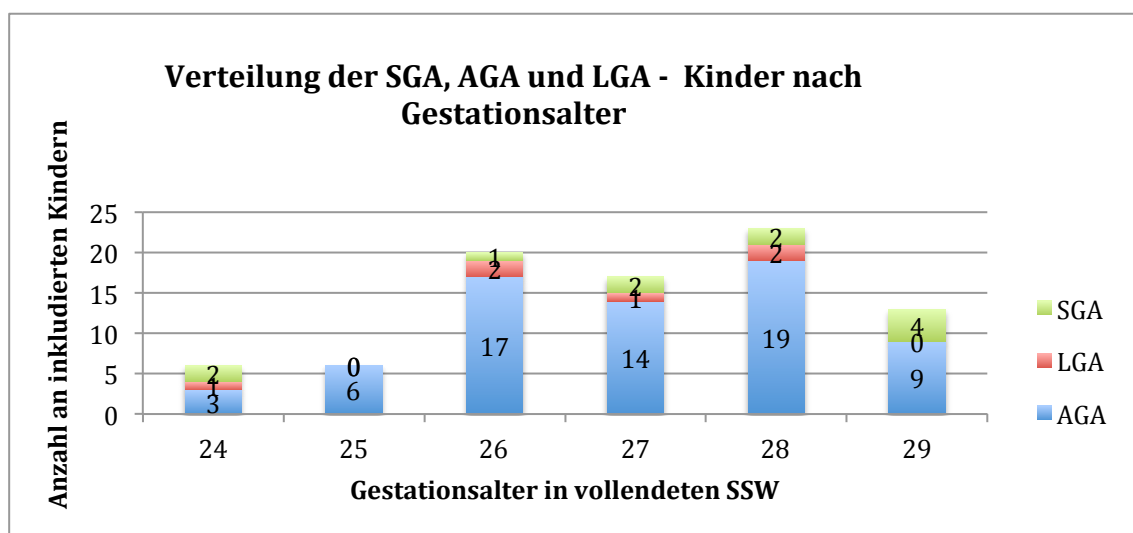


Abbildung 4: Verteilung der Gewichtsklassen nach dem Gestationsalter in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW). AGA = appropriate for gestational age, LGA = Large for gestational age, SGA = Small for gestational age

Daten der Erstversorgung

Tabelle 23 (Anhang) gibt einen Überblick über die Daten der Erstversorgung, gruppiert nach dem Gestationsalter in vollendeten SSW.

Es lässt sich insgesamt kein relevanter Unterschied in den Daten der Erstversorgung feststellen, lediglich die Frühgeborenen mit 24 SSW Gestationsalter zeigen einen auffällig schlechten APGAR nach 1 min.

Verlaufsdaten

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Verlaufsdaten, gruppiert nach Gestationsalter in vollendeten SSW.

Im Mittel erreichten die Kinder am 11. Lebenstag ihr Geburtsgewicht wieder. Eine vollentérale Ernährung war im Durchschnitt ab dem 14ten Lebenstag möglich. Nach im Mittel 57 Tagen konnten die Frühgeborenen die Intensivstation verlassen.

Tabelle 2: Verlaufsdaten, gruppiert nach dem Gestationsalter (vollendete Schwangerschaftswochen (SSW)) bei Geburt

Gestationsalter bei Geburt (vollendete SSW)	Wiedererreichen des Geburtsgewichtes (Lebenstag)	Beginn spezifische Beobachtung* (Lebenstag)	Ende spezifische Beobachtung** (Lebenstag)	Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (Anzahl Tage)
24	12,83 ± 7,47	26,33 ± 13,11	66,33 ± 19,84	83,00 ± 37,93
25	15,00 ± 4,24	15,33 ± 8,85	56,17 ± 15,43	61,67 ± 12,63
26	9,80 ± 5,50	13,70 ± 4,73	53,60 ± 13,71	66,80 ± 22,77
27	12,18 ± 5,04	12,18 ± 4,79	45,29 ± 11,15	53,35 ± 17,73
28	9,38 ± 6,38	11,96 ± 6,36	43,43 ± 8,76	52,43 ± 17,73
29	9,08 ± 4,70	12,92 ± 4,09	39,92 ± 6,21	43,31 ± 10,99
Gesamt	10,66 ± 5,73	13,81 ± 7,09	48,18 ± 13,52	57,41 ± 21,95

Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung

*Erreichen der vollenteralen Ernährung mit verstärkter Muttermilch

** Entlassung/Verlegung von der Intensivstation oder Ernährungsumstellung oder Erreichen des korrigierten Alters von 36+0 SSW

3.2.2 Ernährung im Zeitraum der spezifischen Beobachtung

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ernährung des vorliegenden Kollektivs im Zeitraum der spezifischen Beobachtung.

Tabelle 3: Ernährung im spezifischen Beobachtungszeitraum

	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung im vorliegenden Kollektiv	Referenzwert laut ESPAGHN [30]
Volumenzufuhr (ml/kg KG/d)	134,73 $\pm$ 11,54	135–200
Kalorienzufuhr (kcal/kg KG/d)	128,50 $\pm$ 32,51	110–135
Proteinzufuhr (g/kg KG/d)	3,96 $\pm$ 0,53	3,5–4,5

ESPAGHN = Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung,
KG = Körpergewicht

Die in der vorliegenden Studie erreichten Mittelwerte der Nahrungszufuhr während der Ernährung mit verstärkter Muttermilch wurden mit der Empfehlung der ESPAGHN verglichen [30]. Die mittlere Kalorien- und Proteinzufuhr lag im empfohlenen Bereich, die Volumenzufuhr um 0,3 ml/kg KG/d unter der Empfehlung. Die Abweichung war jedoch äußerst gering. Damit kann die Ernährungssituation im vorliegenden Kollektiv insgesamt als den Empfehlungen entsprechend angesehen werden.

3.2.3 Wachstumsverhalten im spezifischen und gesamten Beobachtungszeitraum

Das Wachstum der Kinder wurde einmal von der Geburt bis zur Entlassung/Verlegung von der Intensivstation (**gesamter Beobachtungszeitraum**) beobachtet, zum anderen aber auch ab dem Erreichen der vollenteralen Ernährung mit verstärkter Muttermilch bis zur Entlassung/Verlegung von der Intensivstation (**spezifischer Beobachtungszeitraum**). Die spezifische Beobachtung galt außerdem als beendet, wenn die Frühgeborenen die 36. SSW vollendet hatten oder die Ernährung dauerhaft umgestellt wurde (auf reine Muttermilch, Formula, o.ä.). Die Ursache für die Beendigung der spezifischen Beobachtung war in 51 % der Fälle (N=43) eine Entlassung/Verlegung von der Intensivstation, in 15 % (N= 13) eine Ernährungsumstellung und in 34 % (N=29) das Vollenden der 36. SSW Woche (korrigiertes Gestationsalter). Der gesamte Beobachtungszeitraum betrug im Mittel **57 $\pm$ 22** Tage, der spezifische Beobachtungszeitraum **34 $\pm$ 12** Tage.

3.2.3.1 Wachstumsgeschwindigkeit

Basierend auf dem Geburtsgewicht und dem Gewicht bei der Entlassung/Verlegung von der Intensivstation wurde die Wachstumsgeschwindigkeit während des stationären Aufenthalts auf der Intensivstation berechnet. Verglichen wurden diese Werte mit der Wachstumsgeschwindigkeit während der spezifischen Beobachtung (Zeitraum der ausschließlichen Ernährung mit verstärkter Muttermilch). Bei vier der 85 Kinder konnte keine Wachstumsgeschwindigkeit während der spezifischen Beobachtung ermittelt werden, weil das Gewicht zu Beginn oder zum Ende der spezifischen Beobachtung unbekannt war. Die Wachstumsgeschwindigkeit für das Gesamtkollektiv betrug gemittelt über den gesamten Beobachtungszeitraum 13 ± 2 g/kg KG/d (N= 85). Im spezifischen Beobachtungszeitraum lag die Wachstumsgeschwindigkeit durchschnittlich bei 18 ± 3 g/kg KG/d (N=81) und damit um 5 g/kg KG/d höher als im gesamten Beobachtungszeitraum. Ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest bestätigte die statistische Signifikanz des Unterschiedes der Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten und spezifischen Beobachtungszeitraum ($p < 0,001$).

3.2.3.2 Perzentilenverlauf

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über den Verlauf der Perzentilen:

Tabelle 4: Perzentilenverlauf

Zeitpunkt	N	Mittelwert + Standardabweichung	Minimum	Maximum
Geburt	85	$52,07 \pm 28,43$	1,03	96,18
Beobachtungsbeginn	85	$23,71 \pm 16,01$	1,26	75,69
Beobachtungsende (Verlegung/ Entlassung, Erreichen der 36. Schwangerschaftswoche, Nahrungsumstellung)	81	$21,39 \pm 18,92$	0,65	96,64
Entlassung/Verlegung von der Intensivstation	85	$19,51 \pm 18,39$	0,01	96,64

Sowohl im gesamten als auch im spezifischen Beobachtungszeitraum zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall der Perzentilen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; $p < 0,001$ und $p = 0,005$). Der Abfall war im gesamten Beobachtungszeitraum jedoch signifikant größer als im spezifischen Beobachtungszeitraum (Wilcoxon-Vorzeichen-

Rangtest; $p < 0,001$). Der stärkste Gewichtsverlust ereignet sich folglich zwischen Geburt und Erreichen einer suffizienten, vollenteralen Ernährung.

Im Mittel verloren die Kinder 33 ± 21 Perzentilenpunkte während des Aufenthalts auf der Intensivstation ($N=85$). Im Zeitraum der spezifischen Beobachtung (Erreichen der vollenteralen Ernährung bis zur Entlassung/Verlegung, Erreichen der 36. SSW oder Nahrungsumstellung) betrug der Verlust 2 ± 12 Punkte ($N=81$).

Nur eins von 85 Kindern zeigte im gesamten Zeitraum einen Anstieg der Perzentilen. Im spezifischen Beobachtungszeitraum stiegen zwar bei immerhin 27 von 81 Kindern die Perzentilen an. Die Mehrheit der Kinder ($N=54$) wies jedoch auch im spezifischen Beobachtungszeitraum einen Perzentilenabfall auf.

Anteil an Kindern <10. Referenzperzentile (SGA)

Bei Geburt lagen 13 % der inkludierten Kinder unter der 10. Perzentile und wurden somit als SGA klassifiziert. Es zeigt sich ein im zeitlichen Verlauf deutlicher Anstieg der SGA Kinder.

Tabelle 5 zeigt den Anteil der Kinder unter der 10. Referenzperzentile im Untersuchungszeitraum.

Tabelle 5: Anteil der Kinder unter der 10. Referenzperzentile

Zeitpunkt	N (N männlich)	Anteil der Kinder <10. Perzentile
Geburt	11 (7)	12,9 %
Beobachtungsbeginn (Erreichen der vollenteralen Ernährung)	20 (11)	23,5 %
Beobachtungsende (Verlegung/Entlassung, Erreichen der 36. SSW, Nahrungsumstellung)	25 (12)	29,4 %
Entlassung	28 (14)	31,8 %

3.2.3.3 Entwicklung des Z-Scores

Der Z-Score änderte sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes durchschnittlich um $-1,1354 \pm 0,6018$ und während der spezifischen Beobachtung um $-0,1180 \pm 0,4406$ Punkte. Im gesamten Zeitraum entwickelten sich die Z-Scores im Vergleich zum Zeitraum der spezifischen Beobachtung deutlich schlechter (t-Test; $p < 0,001$).

Tabelle 6: Entwicklung des Z-Scores

Zeitpunkt	N	Mittelwert SD	Minimum	Maximum
Geburt	85	0,025 ± 0,931	-2,313	1,772
Beobachtungsbeginn	85	-0,858 ± 0,644	-2,238	0,696
Beobachtungsende	81	-0,986 ± 0,781	-2,482	1,831
Entlassung	85	-1,110 ± 0,868	-3,678	1,831

Analog zur Änderung der Perzentilen zeigte im gesamten Beobachtungszeitraum nur ein Kind eine Verbesserung seines Z-Scores (N=85). Im spezifischen Beobachtungszeitraum verbesserte sich der Z-Score bei 27 Kindern. Jedoch trat bei der Mehrheit der Kinder (N=54) auch im spezifischen Beobachtungszeitraum eine Verschlechterung auf. Der durchschnittliche Z-Score war am Ende der spezifischen Beobachtung signifikant schlechter als zu Beginn (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest, $p=0,001$).

3.2.3.4 Wachstumskurven während des spezifischen Beobachtungszeitraumes für das Gesamtkollektiv

Die nachfolgenden Abbildungen 5–8 stellen die Entwicklung des Gewichtes (mit Z-Score), der Körperlänge und des Kopfumfanges für das Gesamtkollektiv während des spezifischen Beobachtungszeitraumes dar.

Es zeigt sich nach Erreichen der vollenteralen Ernährung zwar eine positive Gewichtsentwicklung des Kollektives, im Vergleich zu den Referenzwerten jedoch ein weiterer Z-Score Abfall.

Auch Länge und Kopfumfang zeigen bei starker Streuung eine positive Entwicklung.

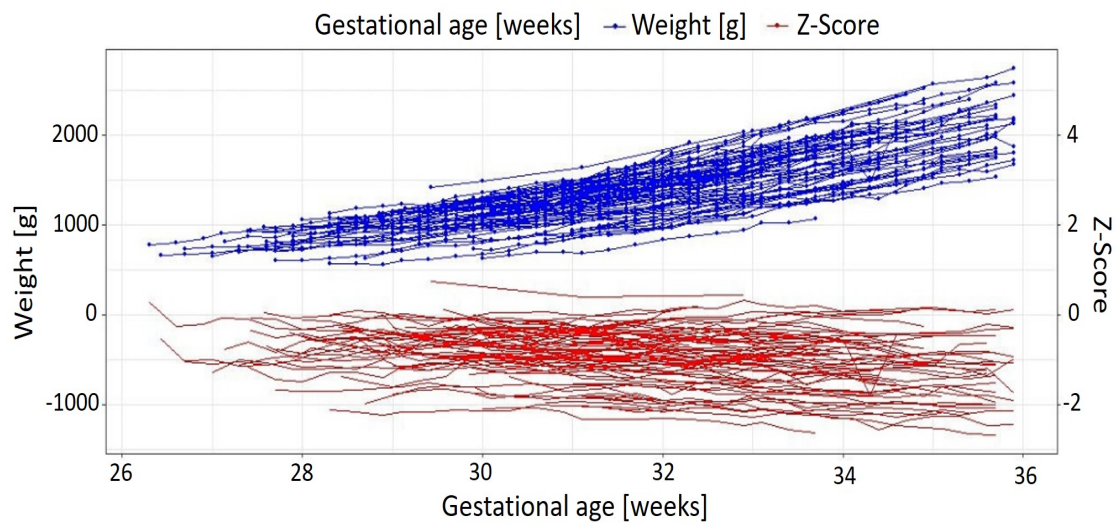


Abbildung 5: Gewichtsentwicklung (blau) und Z-Score Entwicklung (rot) für das Gesamtkollektiv während der spezifischen Beobachtung

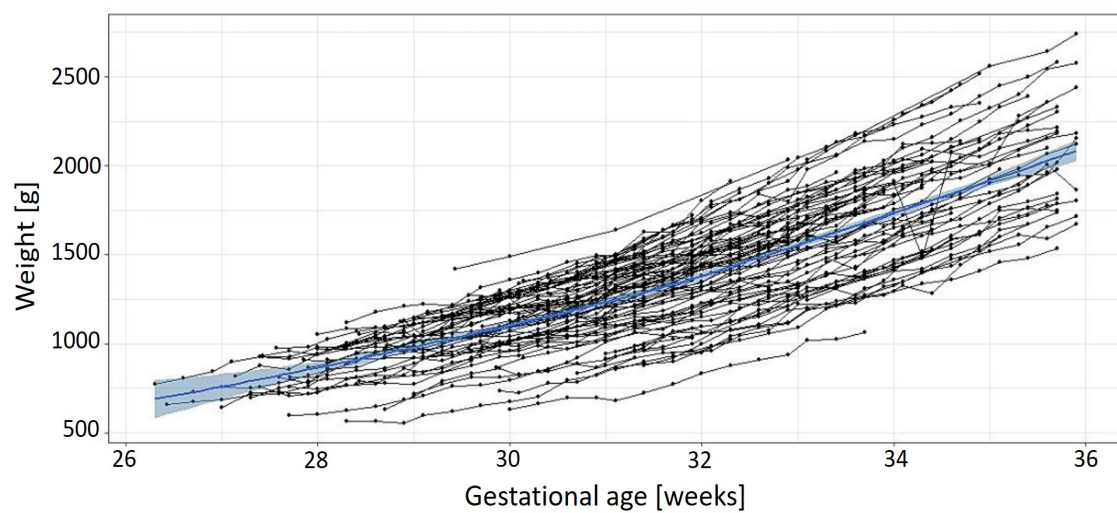


Abbildung 6: Gewichtsverlauf der Gesamtpopulation während der spezifischen Beobachtung (blau eingezeichnet Loess Smoother Regressionsgerade mit 95 % Konfidenzintervall)

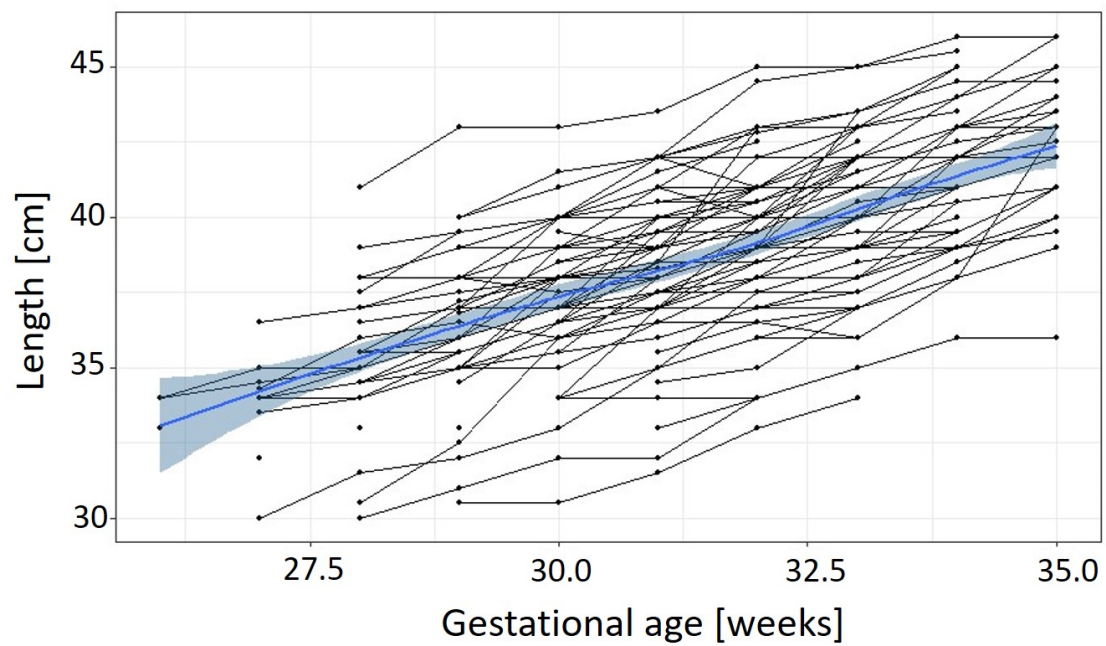


Abbildung 7: Verlauf Längenentwicklung der Gesamtpopulation während der spezifischen Beobachtung (blau eingezeichnet Loess Smoother Regressionsgerade mit 95 % Konfidenzintervall)

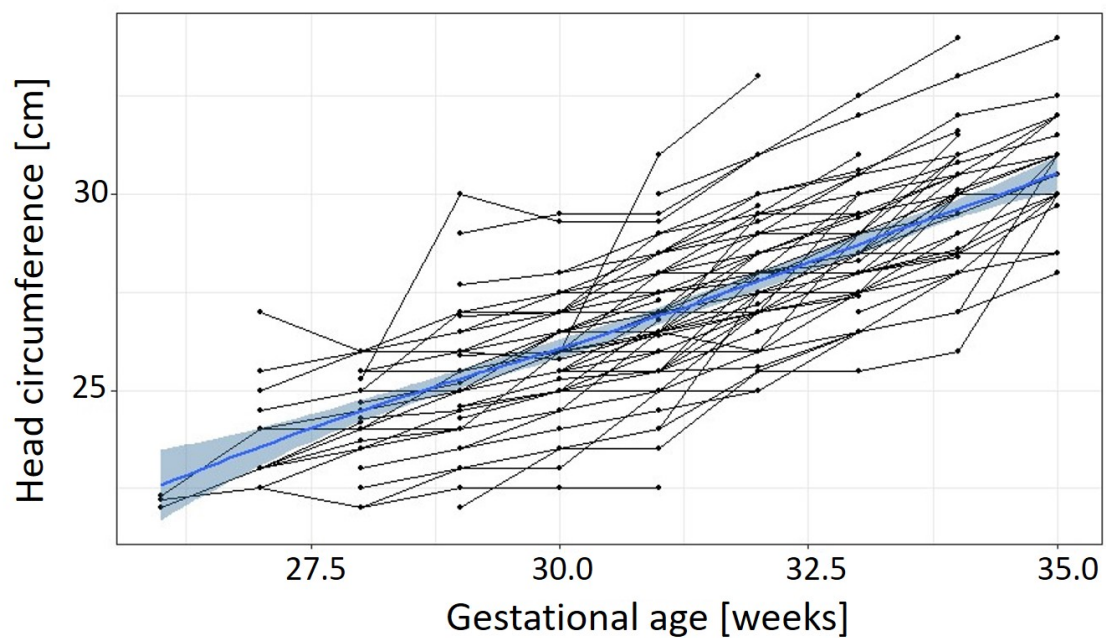


Abbildung 8: Verlauf Entwicklung Kopfumfang der Gesamtpopulation während der spezifischen Beobachtung (blau eingezeichnet Loess Smoother Regressionsgerade mit 95 % Konfidenzintervall)

3.3 Auswertung nach Geschlecht

Im Folgenden werden die Ergebnisse aufgeteilt nach Geschlecht ausgewertet.

3.3.1 Vergleich der Basisdaten

Geburtsmaße

Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug $983 \text{ g} \pm 243 \text{ g}$ bei den Jungen und $993 \text{ g} \pm 227 \text{ g}$ bei den Mädchen.

Die nachfolgende Tabelle 7 listet die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen von Gewicht (in Gramm), Länge (in Zentimeter) und Kopfumfang (in Zentimeter) bei der Geburt nach Geschlecht und Gestationsalter in vollendeten SSW auf.

Tabelle 7: Geburtsmaße nach Gestationsalter in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW)

SSW (N)	Geschlecht (N)	Geburtsgewicht	Geburtslänge	Kopfumfang
24 (6)	männlich (3)	$623,33 \pm 143,38$	$31,00 \pm 1,00$	$21,50 \pm 0,50$
	weiblich (3)	$658,33 \pm 162,51$	$31,33 \pm 2,31$	$22,47 \pm 1,86$
25 (6)	männlich (3)	$855,00 \pm 83,22$	$32,50 \pm 1,32$	$22,67 \pm 1,15$
	weiblich (3)	$718,33 \pm 93,85$	$31,83 \pm 1,76$	$23,67 \pm 1,15$
26 (20)	männlich (10)	$929,10 \pm 199,05$	$34,80 \pm 2,45$	$24,75 \pm 1,32$
	weiblich (10)	$918,00 \pm 111,56$	$33,95 \pm 1,26$	$24,78 \pm 1,26$
27 (17)	männlich (7)	$989,29 \pm 206,49$	$35,86 \pm 4,23$	$25,71 \pm 1,38$
	weiblich (10)	$1010,50 \pm 216,27$	$33,89 \pm 2,46$	$24,65 \pm 1,20$
28 (23)	männlich (8)	$1091,88 \pm 234,64$	$36,94 \pm 1,94$	$26,40 \pm 1,54$
	weiblich (15)	$1131,60 \pm 215,46$	$36,43 \pm 2,38$	$26,11 \pm 1,35$
29 (13)	männlich (8)	$1120,63 \pm 259,46$	$36,44 \pm 2,95$	$26,30 \pm 0,94$
	weiblich (5)	$1060,00 \pm 188,41$	$37,20 \pm 2,28$	$26,20 \pm 0,91$

Angabe der Daten in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Gewichtsklasse

Unter den Jungen war der Anteil an SGA-Kindern (18 %) deutlich höher als bei den Mädchen (9%). Obwohl die Mädchen im Studienkollektiv leicht überrepräsentiert waren, lag die Anzahl an SGA-Kindern bei den Jungen fast doppelt so hoch (sieben Jungen versus vier Mädchen). Der Chi-Quadrat Test ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Gewichtsklasse

($\chi^2(2)=3,461$, $p=0,177$), sodass von einer zufälligen Verteilung aufgrund geringer Fallzahl ausgegangen werden muss.

Daten der Erstversorgung

Tabelle 24 (siehe Anhang) bietet eine Übersicht über die Parameter der Erstversorgung. Diese zeigen bezüglich Apgar und Nabelschnur-pH ähnliche Werte, lediglich der Base Excess ist bei den Jungen im Durchschnitt azidotischer als bei den Mädchen, jedoch ebenfalls noch im Referenzbereich.

Wiedererreichen des Geburtsgewichtes

Die Mädchen erreichten nach 12 ± 5 Tage ihr Geburtsgewicht wieder, die Jungen nach 14 ± 3 Tagen. Laut Mann-Whitney-U-Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($U=415,5$, $p=0,101$). Sieben Jungen (18 %) und zehn Mädchen (22 %) zeigten keinen initialen Gewichtsverlust. Auch dieser Anteil war laut Chi-Quadrat-Test zwischen den Geschlechtern nicht signifikant verschieden ($\chi^2(1)=0,190$, $p=0,663$)

Aufnahme und Ende der spezifischen Beobachtung (Ernährung mit verstärkter Muttermilch)

Nach durchschnittlich 13 ± 5 Tagen bzw. 15 ± 9 Tagen konnten die Mädchen und Jungen vollenteral ernährt werden. Laut Mann-Whitney-U-Test unterschied sich der Zeitpunkt zwischen den Geschlechtern nicht signifikant voneinander ($U=842,500$, $p=0,629$)

Nach durchschnittlich 50 ± 15 Tagen bei den Jungen und 47 ± 46 Tagen bei den Mädchen wurde die spezifische Beobachtung beendet. Der spezifische Beobachtungszeitraum dauerte bei den Jungen im Mittel 35 ± 12 Tage und bei den Mädchen 34 ± 12 Tage bei den Mädchen. Bei 49 % der Mädchen und 52 % der Jungen wurde die Beobachtung aufgrund der Entlassung oder Verlegung auf eine andere Station beendet, bei 13 % der Mädchen und 17 % der Jungen aufgrund einer Ernährungsumstellung und bei 39 % der Mädchen und 30 % der Jungen aufgrund des Vollendens der 36. SSW.

3.3.2 Vergleich der Ernährung im Zeitraum der spezifischen Beobachtung

Die Mädchen des vorliegenden Studienkollektivs (siehe Tabelle 8) erhielten signifikant mehr Volumen und Kalorien als die Jungen (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$). Die Proteinzufuhr war dagegen zwischen Mädchen und Jungen nicht signifikant verschieden (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,57$).

Tabelle 8: Vergleich der Ernährung zwischen den Geschlechtern

	Jungen	Mädchen	Referenzwert laut ESPAGHN [30]
Volumen (ml/kg KG/d)	133,16 ± 11,22	136,12 ± 11,64	135–200
Brennwert (kcal/kg KG/d)	126,35 ± 13,06	130,37 ± 42,74	110–135
Protein (g/kg KG/d)	3,94 ± 0,49	3,98 ± 0,57	3,5–4,5

Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung

ESPAGHN = Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung,
KG = Körpergewicht

3.3.3 Vergleich des Wachstumsverhaltens im spezifischen und gesamten Beobachtungszeitraum

Wachstumsgeschwindigkeit

Tabelle 9 zeigt die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Wachstumsgeschwindigkeiten im gesamten und spezifischen Beobachtungszeitraum.

Tabelle 9: Geschlechtsspezifische Wachstumsgeschwindigkeiten (g/kg Körpergewicht/d) in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen

		Wachstumsgeschwindigkeit		
		Jungen	Mädchen	p-Wert +
gesamter Beobachtungszeitraum	MW ± SD	13,35 ± 2,20	12,59 ± 2,57	0,150
	N	39	46	
	Min–Max	8,59–20,40	3,88–17,94	
spezifischer Beobachtungszeitraum	MW ± SD	18,45 ± 3,41	16,82 ± 2,63	0,016
	N	36	45	
	Min–Max	10,93–29,26	11,07–23,61	

Min–Max = Spanne (Minimum bis Maximum); MW ± SD = Mittelwert ± Standardabweichung; N = Anzahl
+ t-Test

Während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation traten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Wachstumsverhaltens auf. Im spezifischen Beobachtungszeitraum zeigten Jungen aber eine signifikant höhere Wachstumsgeschwindigkeit ($p=0,016$).

Perzentilenänderung

Tabelle 10 zeigt die Perzentilenänderung im gesamten und spezifischen Beobachtungszeitraum für Jungen und Mädchen.

Tabelle 10: Geschlechtsspezifische Perzentilenänderung in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen

		Perzentilenänderung		
		Jungen	Mädchen	p-Wert +
gesamter Beobachtungszeitraum	MW $\pm$ SD	-0,2886 $\pm$ 0,2360	-0,3570 $\pm$ 0,1909	0,125
	N	39	46	
	Min–Max	-0,74–0,14	-0,77–0,01	
spezifischer Beobachtungszeitraum	MW $\pm$ SD	0,0166 $\pm$ 0,1441	-0,0525 $\pm$ 0,0943	0,007
	N	36	45	
	Min–Max	-0,28–0,65	-0,22–0,17	

Min–Max = Spanne (Minimum bis Maximum); MW $\pm$ SD = Mittelwert $\pm$ Standardabweichung ; N = Anzahl
+Mann-Whitney-U-Test

Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigten die Geschlechter keinen signifikanten Unterschied bei der Perzentilenentwicklung. Im spezifischen Beobachtungszeitraum wiesen Mädchen ein signifikant schlechteres Wachstum erkennbar an der Änderung der Perzentilen auf ($p=0,007$). Die Perzentilen der Jungen zeigten keine signifikante Änderung während der spezifischen Beobachtung (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; $p=0,604$). Bei den Mädchen kam es auch in diesem Zeitraum zu einem signifikanten Abfall (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; $p=0,001$).

Z-Scores

Tabelle 11 zeigt die Entwicklung der Z-Scores im gesamten und spezifischen Beobachtungszeitraum für Jungen und Mädchen.

Tabelle 11: Z-Score-Entwicklung in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen

		Änderung des Z-Scores		p-Wert
		Jungen	Mädchen	
gesamter Beobachtungszeitraum	MW ± SD	-1,0737 ± 0,6783	-1,1876 ± 0,5304	0,388+
	N	39	46 (-2,42--0,7)	
	Min-Max	-2,33– 0,88		
spezifischer Beobachtungszeitraum	MW ± SD	-0,0056 ± 0,5103	-0,2079 ± 0,3565	0,048**
	N	36	45	
	Min-Max	-0,85–2,30	-1,07–0,51	

Min–Max = Spanne (Minimum bis Maximum); MW ± SD = Mittelwert ± Standardabweichung; N = Anzahl

+ t-Test, ** Mann-Whitney-U-Test

Im gesamten Beobachtungszeitraum bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Z-Score-Entwicklung zwischen den Geschlechtern. Im spezifischen Beobachtungszeitraum zeigten die Mädchen eine signifikant schlechtere Z-Score-Entwicklung ($p=0,048$). Die Z-Scores der Jungen wiesen keine signifikante Änderung während der spezifischen Beobachtung auf (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; $p=0,258$). Bei den Mädchen kam es innerhalb dieses Zeitraums zu einem signifikanten Abfall (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest; $p=0,001$).

Wachstumskurven

Die nachfolgenden Abbildungen 9-12 veranschaulichen die Entwicklung des Gewichtes, der Körperlänge und des Kopfumfanges (mit zugehörigem Z-Score) im spezifischen Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit vom Geschlecht.

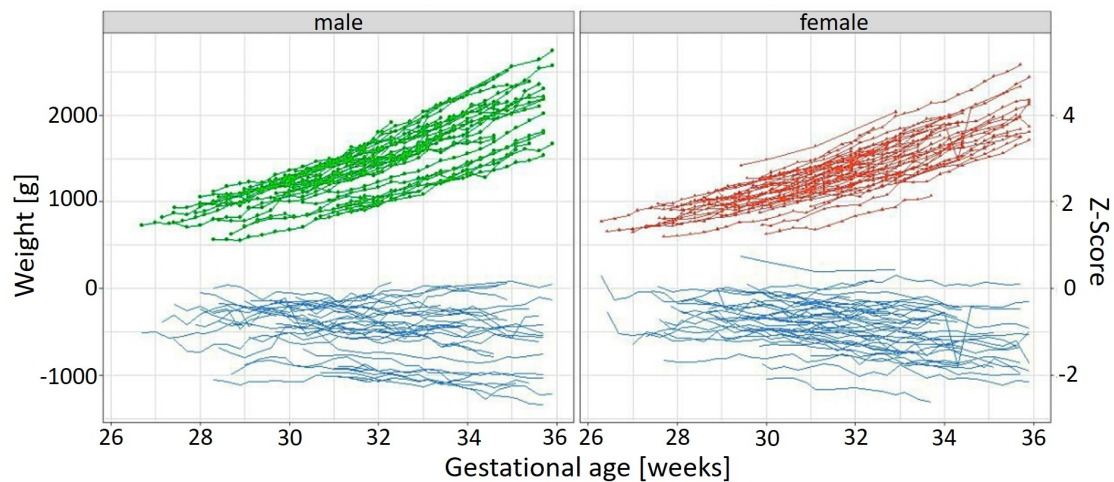


Abbildung 9: Gewichtsentwicklung (grün bzw. rot) und zugehörige Z-Score-Entwicklung (blau) nach Geschlecht während der spezifischen Beobachtung

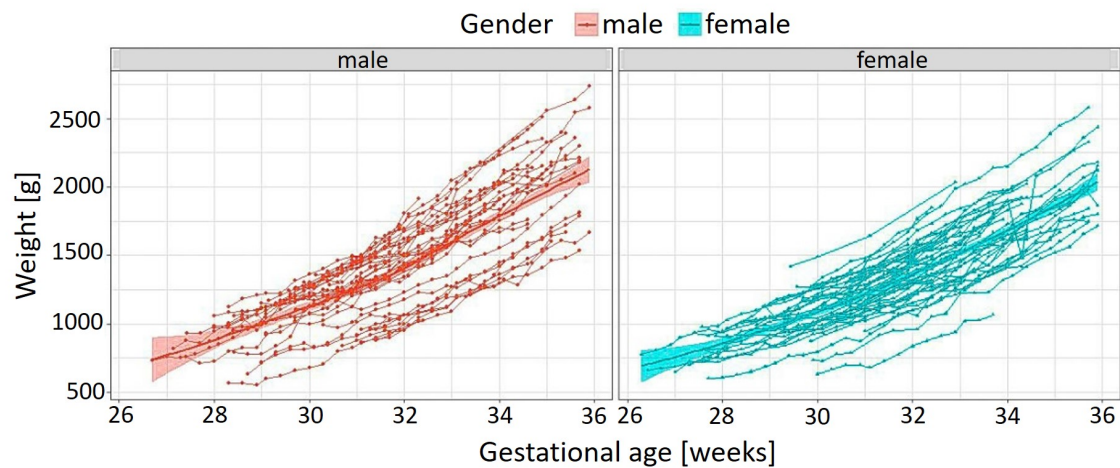


Abbildung 10: Gewichtsverlauf nach Geschlecht während der spezifischen Beobachtung. (verstärkte Linie: Loess Smoother Regressionsgerade mit 95 % Konfidenzintervall)

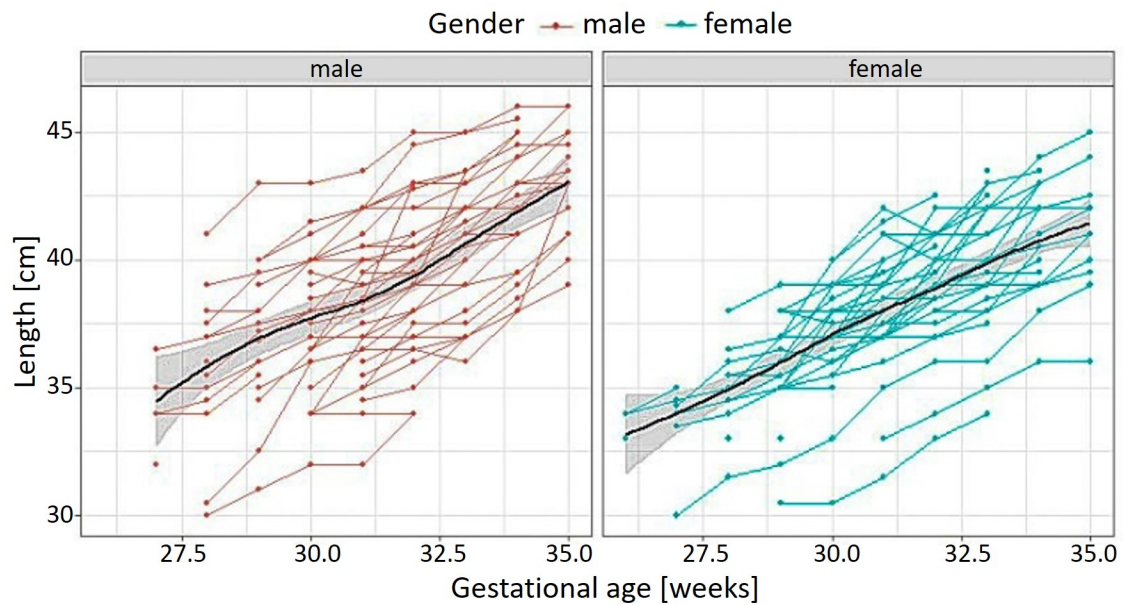


Abbildung 11: Verlauf der Längenentwicklung nach Geschlecht während der spezifischen Beobachtung. (schwarze Linie: Loess Smoother Regressionsgrade mit 95 % Konfidenzintervall)

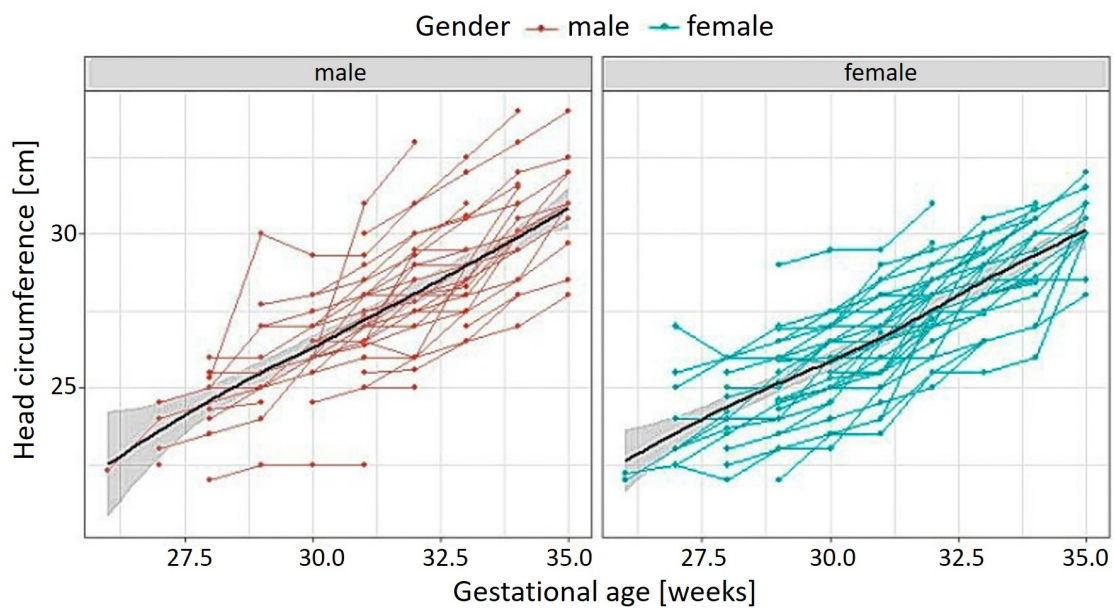


Abbildung 12: Verlauf der Entwicklung des Kopfumfangs nach Geschlecht während der spezifischen Beobachtung. (schwarze Linie: Loess Smoother Regressionsgrade mit 95 % Konfidenzintervall)

Im spezifischen Beobachtungszeitraum kam es bei beiden Geschlechtern zu einer kontinuierlichen Gewichtszunahme nach Erreichen der vollenteralen Ernährung. Der Z-Score zeigte bei den Mädchen eine negative Entwicklung. Bei den Jungen war dagegen während der spezifischen Beobachtung keine deutliche Änderung zu verzeichnen.

3.4 Auswertung nach den Altersgruppen

Für die folgenden Analysen wurden die Kinder in zwei Altersgruppen eingeteilt, um die Unterschiede zwischen unreifer und reifer geborenen Kinder zu analysieren. Das Gestationsalter betrug bei der Geburt in der ersten Gruppe 24+0 bis 27+6 SSW, und in der zweiten Gruppe 28+0 bis 29+6 SSW.

3.4.1 Vergleich der Basisdaten

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Eigenschaften des Studienkollektivs, aufgeteilt nach den beiden Altersgruppen.

In Altersgruppe 1 (mittleres Gestationsalter 26 Wochen) war die Anzahl an inkludierten Kindern höher als in Altersgruppe 2 (mittleres Gestationsalter 29 Wochen).

Tabelle 12: Altersgruppenverteilung im Gesamtkollektiv

Gruppe	Gestationsalter (MW $\pm$ SD)	N (N männlich)	Geburtsgewicht (MW $\pm$ SD)
1	26, 44 $\pm$ 1,03 SSW	49 (23)	899, 31 $\pm$ 202,60 SSW
2	28,87 $\pm$ 0,50 SSW	36 (16)	1110,39 $\pm$ 218,54 SSW

MW $\pm$ SD = Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, SSW = Schwangerschaftswochen
Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW

Verteilung der Gewichtsklasse

Tabelle 13 zeigt die Verteilung der Gewichtsklassen in den beiden Altersklassen.

Tabelle 13: Verteilung der Gewichtsklassen nach Altersgruppen

Gruppe	SGA N (%)	AGA N (%)	LGA N (%)
1	5 (10,2)	40 (81,6)	4 (8,2)
2	6 (16,7)	28 (77,8)	2 (5,6)

Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW
AGA = appropriate for gestional age, LGA = large for gestional age, SGA = small for gestional age
Angaben in absoluten Zahlen (prozentualen Anteilen)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Aufteilung von SGA-, AGA-, und LGA-Kindern zwischen den beiden Altersgruppen (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,351$)

Daten der Erstversorgung

Tabelle 25 (siehe Anhang) listet die Daten der Erstversorgung nach Altersgruppen. Reifer geborene Kinder zeigten signifikant höhere Apgar-Werte. Der Nabelschnur-pH war bei den reifer geborenen Kindern signifikant niedriger, jedoch im Normalbereich ($> 7,1$).

Verlaufsdaten

Tabelle 14 fasst die Verlaufsdaten nach den Altersgruppen zusammen.

Tabelle 14: Verlaufsdaten nach Altersgruppe

Gruppe	Wiedererreichen des Geburtsgewichts (Lebenstag)	Beginn spezifische Beobachtung * (Lebenstag)	Ende spezifische Beobachtung ** (Lebenstag)	Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (Tage)
1	11,63 $\pm$ 5,59	14,92 $\pm$ 7,88	52,59 $\pm$ 15,04	63,49 $\pm$ 23,78
2	9,26 $\pm$ 5,72	12,31 $\pm$ 5,60	42, 17 $\pm$ 8,03	49,14 $\pm$ 16,09
p-Wert+	0,036	0,066	0,001	0,004

Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW
+ Mann-Whitney-U-Test,

*Erreichen der vollenteralen Ernährung mit verstärkter Muttermilch,

** Entlassung/Verlegung von der Intensivstation oder Ernährungsumstellung oder Erreichen des korrigierten Alters von 36+0 SSW

Die reifer geborenen Kinder erreichten signifikant früher ihr Geburtsgewicht wieder ($p=0,036$). Mit der vollenteralen Ernährung konnte in dieser Gruppe tendenziell aber nicht signifikant ($p=0,066$) früher begonnen werden. Reifer geborene Kinder wurden signifikant früher entlassen bzw. verlegt ($p=0,004$).

3.4.2 Vergleich der Ernährung im Zeitraum der spezifischen Beobachtung

Tabelle 15 fasst die Ernährungssituation in Abhängigkeit von der Altersgruppe zusammen.

Tabelle 15: Ernährungssituation nach Altersgruppe

	Referenzwert laut ESPAGHN [30]	Gruppe 1 (MW $\pm$ SD)	Gruppe 2 (MW $\pm$ SD)	p-Wert+
Volumenzufuhr (ml/kg KG/d)	135–200	135,14 $\pm$ 7,67	133,84 $\pm$ 6,12	0,663
Kalorienzufuhr (kcal/kg KG/d)	110–135	129,72 $\pm$ 10,94	125,74 $\pm$ 7,87	0,08
Proteinzufuhr (g/kg KG/d)	3,5–4,5	4,18 $\pm$ 1,45	3,98 $\pm$ 0,24	0,682

Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW

+Mann-Whitney-U-Test

ESPAGHN = Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung,

KG = Körpergewicht

In beiden Gruppen wurde die empfohlene Zufuhr im Mittel erreicht. Die unreiferen Kinder erhielten tendenziell mehr Nährstoffe pro kg KG als die reiferen Kinder. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

3.4.3 Vergleich des Wachstumsverhaltens im spezifischen und gesamten Beobachtungszeitraum

Der gesamte Beobachtungszeitraum betrug in der ersten Altersgruppe im Mittel 63 ± 24 Tage und in der zweiten Altersgruppe 49 ± 16 Tage. Die spezifische Beobachtung dauerte bei unreiferen Kindern durchschnittlich 38 ± 14 Tage und bei reiferen Kindern 30 ± 8 Tage.

Wachstumsgeschwindigkeit

Tabelle 16 zeigt das durchschnittliche Wachstumsverhalten in den beiden Altersgruppen.

Tabelle 16: Wachstumsverhalten nach Altersgruppe

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert*
Wachstumsgeschwindigkeit (g/kg Körpergewicht/d) im gesamten Zeitraum des stationären Aufenthaltes	12,89 ± 2,20 N= 49	13,00 ± 2,43 N= 36	0,493
Wachstumsgeschwindigkeit (g/kg Körpergewicht/d) im spezifischen Beobachtungszeitraum	17,40 ± 3,10 N=46	17,76 ± 3,11 N= 35	0,226

Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 –28+0 bis 29+6 SSW
Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen

*Mann-Whitney-U-Test

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Beobachtungszeiträumen zwischen den beiden Altersgruppen.

Perzentilenverlauf und Z-Score Entwicklung

Tabelle 17 zeigt den mittleren Perzentilenverlauf und die Z-Score-Entwicklung in den beiden Altersgruppen.

Tabelle 17: Perzentilenverlauf und Z-Score-Entwicklung nach Altersgruppe

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Änderung der Perzentile im gesamten Zeitraum des stationären Aufenthaltes	-0,3620 ± 0,2188 N=49	-0,2760 ± 0,2001 N=36	0,499
Änderung der Perzentile im spezifischen Beobachtungszeitraum	-0,0239 ± 0,1342 N=46	-0,0189 ± 0,1089 N=35	0,475
Änderung des Z-Scores im gesamten Zeitraum des stationären Aufenthaltes	-1,20 ± 0,64 N=49	-1,05 ± 0,55 N= 36	0,859
Änderung des Z-Scores im spezifischen Beobachtungszeitraum	-0,14 ± 0,49 N=46	-0,09 ± 0,36 N=35	0,505

Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 –28+0 bis 29+6 SSW
Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen

Zwischen den Gruppen zeigte sich bezüglich der Perzentilenentwicklung weder im gesamten Zeitraum (Mann-Whitney-U-Test, $U=806,00$, $p=0,499$) noch im spezifischen Beobachtungszeitraum (Mann-Whitney-U-Test, $U=730,000$, $p=0,475$) ein signifikanter Unterschied. Das Gleiche galt für die Z-Score-Entwicklung (gesamter Beobachtungszeitraum: Mann-Whitney-U-Test, $U=862,00$; $p=0,859$, spezifischer Beobachtungszeitraum: Mann-Whitney-U-Test, $U=735,00$; $p=0,505$).

Der Vergleich der beiden Altersgruppen ist nur eingeschränkt aussagekräftig, da der Zeitraum der spezifischen Beobachtung in beiden Altersgruppen deutlich voneinander abwich. In Gruppe 1 war der Beobachtungszeitraum, das heißt der Zeitraum der rein enteralen Ernährung mit verstärkter Muttermilch, mit 63 Tagen deutlich länger als in Gruppe 2 mit 49 Tagen.

Wachstumskurven

Die nachfolgenden Abbildungen 13–16 veranschaulichen die Entwicklung des Gewichtes, der Körperlänge und des Kopfumfanges (mit zugehörigem Z-Score) im spezifischen Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Altersgruppe.

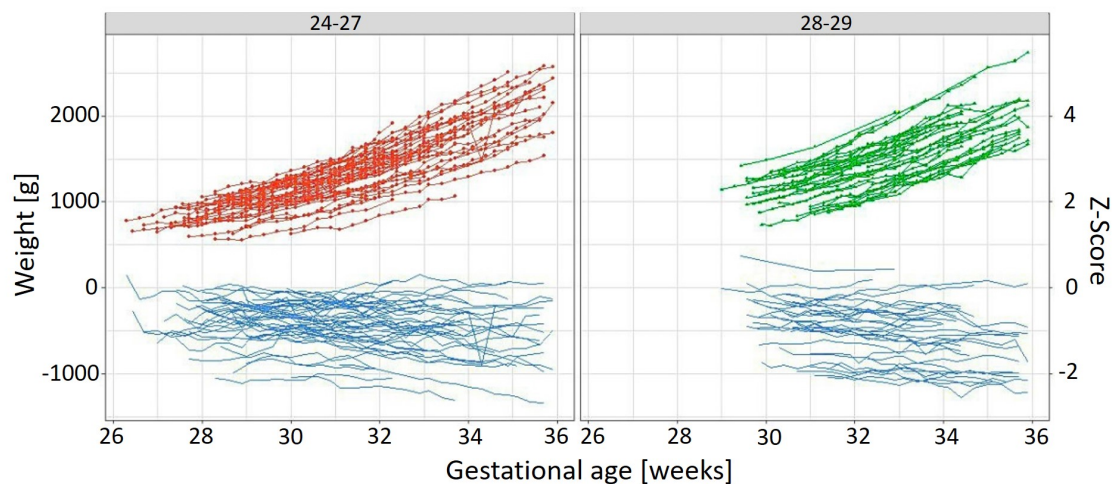


Abbildung 13: Gewichts- (rot bzw. grün) und Z-Score-Verläufe (blau) während der spezifischen Beobachtung in den beiden Altersgruppen. Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW

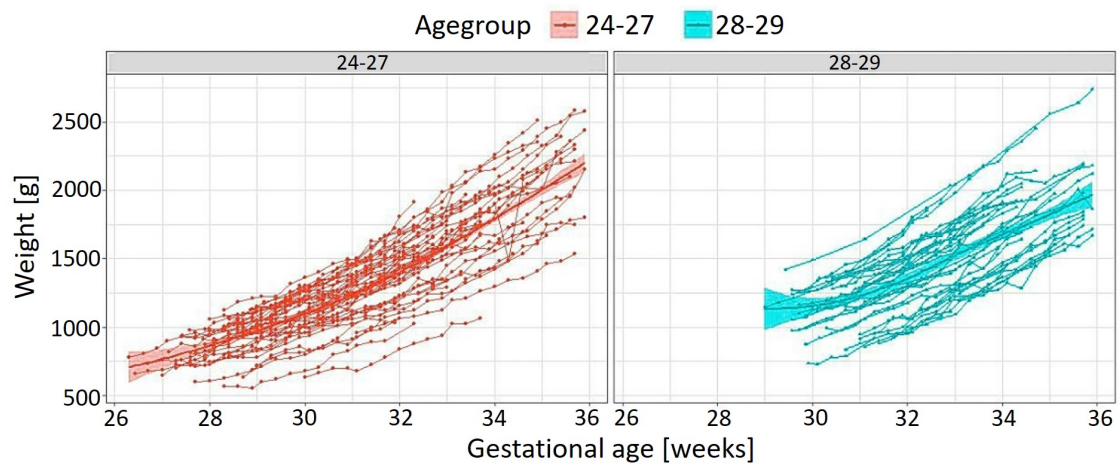


Abbildung 14: Gewichtsverlauf in den beiden Altersgruppen während der spezifischen Beobachtung (dicke Linie: Loess Smoother Regressionsgerade mit 95 % Konfidenzintervall). Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW

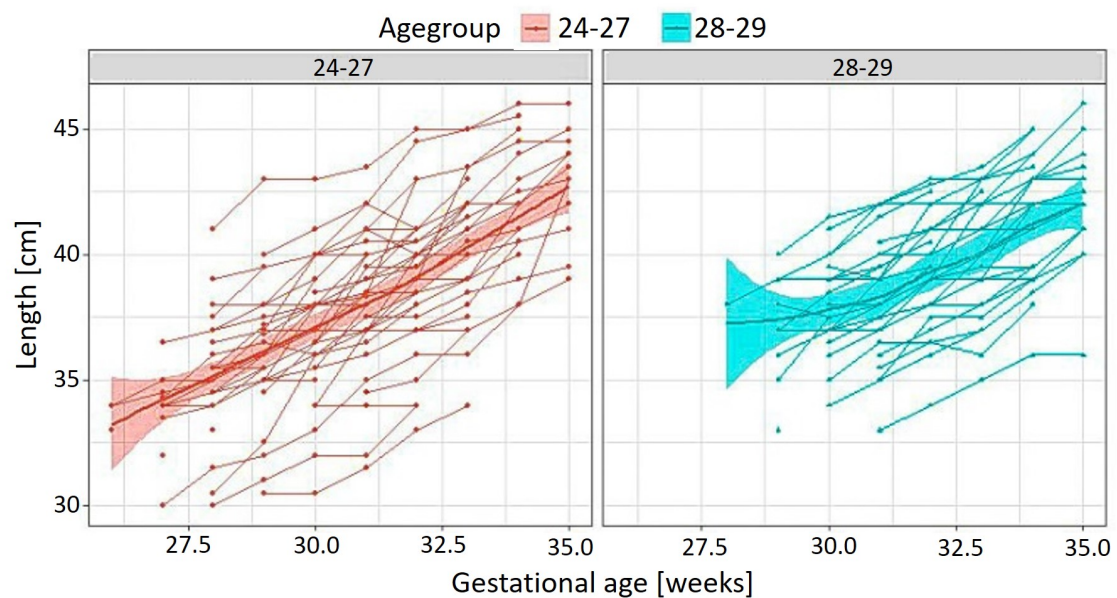


Abbildung 15: Verlauf der Längenentwicklung in den beiden Altersgruppen während der spezifischen Beobachtung (dicke Linie: Loess Smoother Regressionsgerade mit 95 % Konfidenzintervall). Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW

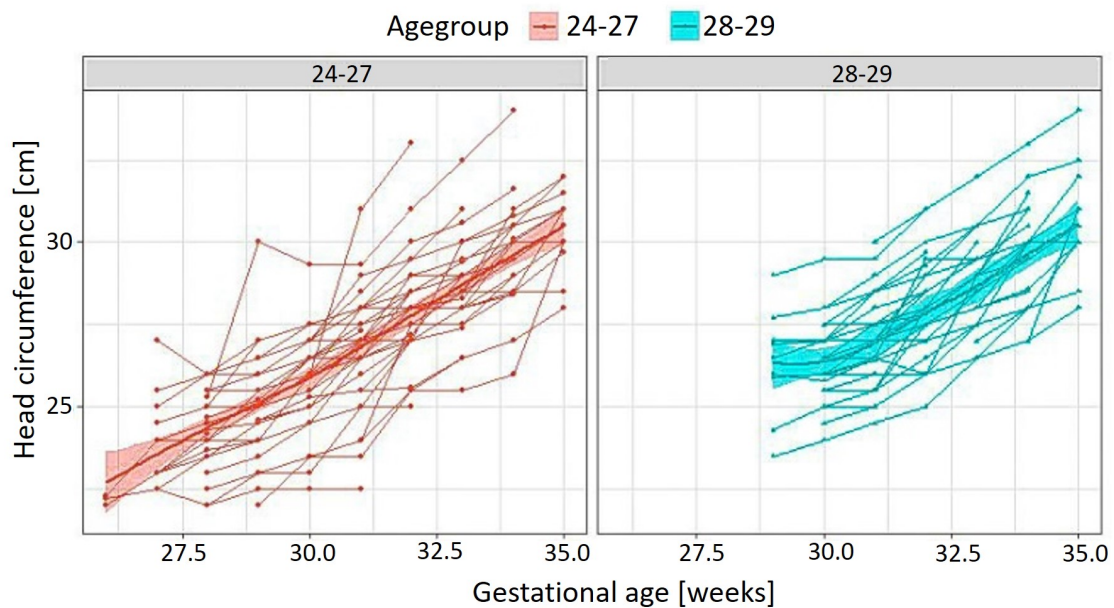


Abbildung 16: Verlauf der Entwicklung des Kopfumfang in den beiden Altersgruppen während der spezifischen Beobachtung (dicke Linie: Loess Smoother Regressionsgerade mit 95 % Konfidenzintervall). Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW

In beiden Altersgruppen war während des spezifischen Beobachtungszeitraum ein konstantes Wachstum zu beobachten. Der Z-Scores zeigte in beiden Gruppen in diesem Zeitraum einen gleichbleibenden, tendenziell fallenden Verlauf.

3.5 Outcome nach 32 SSW (korrigiertes Gestationsalter)

Im Folgenden wurden die beiden Altersgruppen bezüglich ihres Outcomes nach 32 vollendeten SSW (korrigiertes Gestationsalter) verglichen. Die Hypothese war, dass unreifer geborene, aber weitgehend gesunde Kinder das gleiche Outcome erzielen können wie reifer geborene Kinder.

Von den 85 inkludierten Kindern lagen bei 74 Kindern im Zeitraum von 32+0 bis 32+6 SSW Gewichtsdaten vor. Bei den übrigen elf Kindern war die spezifische Beobachtung bereits beendet worden. In die Gruppe 1 wurden 39 Kinder inkludiert (N=18 männlich) und in die Gruppe 2 35 Kinder (N=16 männlich).

Für die Körperlänge und den Kopfumfang lagen die Daten von 52 bzw. 53 Kindern vor.

Tabelle 18: Outcome bei 32 Wochen korrigiertes Gestationsalter

Gewicht (in g)		Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert+
Jungen	Gewicht bei Geburt	913,94 ± 222,43 (N=18)	1106,25 ± 239,43 (N=16)	0,021
	Gewicht bei 32 SSW korrigiertes Gestationsalter	1535,20 ± 230,74 (N=18)	1431,86 ± 282,62 (N=16)	0,249
Mädchen	Gewicht bei Geburt	914,52 ± 217,21 (N=21)	1127,58 ± 202,47 (N=19)	0,003
	Gewicht bei 32 SSW korrigiertes Gestationsalter	1424,59 ± 224,14 (N=21)	1451,58 ± 238,59 (N=19)	0,714

Kopfumfang (in cm)		Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert+
Jungen	Kopfumfang bei Geburt	24,31 ± 1,93 (N=18)	26,35 ± 1,25 (N=16)	0,001
	Kopfumfang bei 32 SSW korrigiertes Gestationsalter	28,44 ± 1,28 (N=14)	27,91 ± 1,51 (N=15)	0,319
Mädchen	Kopfumfang bei Geburt	24,41 ± 1,56 (N=21)	26,17 ± 1,25 (N=18)	0,000
	Kopfumfang bei 32 SSW korrigiertes Gestationsalter	27,33 ± 1,08 (N=19)	27,83 ± 1,39 (N=19)	0,224

Körperlänge (in cm)		Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert+
Jungen	Körperlänge bei Geburt	34,75 ± 3,17 (N=18)	36,69 ± 2,42 (N=16)	0,056
	Körperlänge bei 32 SSW korrigiertes Gestationsalter	39,81 ± 3,06 (N=16)	39,30 ± 2,35 (N=16)	0,599
Mädchen	Körperlänge bei Geburt	33,33 ± 2,34 (N=20)	36,87 ± 2,11 (N=19)	0,000 **
	Körperlänge bei 32 SSW korrigiertes Gestationsalter	38,42 ± 2,10 (N=18)	39,31 ± 2,01 (N=16)	0,686

Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW
 Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen
 +t-Test, **Mann-Whitney-U-Test

Der bei Geburt aufgrund der unterschiedlichen Reife vorhandene Unterschied in Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang hatte sich bis zum Alter von 32 SSW (korrigiertes Gestationsalter) ausgeglichen, zu diesem Zeitpunkt fehlten signifikante Unterschieden zwischen den unreifer und reifer geborenen Kindern. Zwischen den Geschlechtern bestanden bezüglich der Mittelwerte der Wachstumsparameter ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test: Gewicht $p=0,257$; Länge $p=0,592$; Kopfumfang $p=0,086$)

Vergleich mit den Referenzwerten von Fenton und Kim [67]

Über das von der Universität Calgary bereit gestellte Berechnungstool (siehe Methodenteil) konnten die Maße des vorliegenden Untersuchungskollektivs in Relation zu den von Fenton erhobenen Daten gesetzt werden. Die vom vorliegenden Kollektiv erreichten Perzentilen sind in Tabelle 19 gelistet.

Tabelle 19: Vergleich der Werte des vorliegenden Studienkollektivs mit den Referenzwerten von Fenton und Kim [67]

	erreichte Perzentile Jungen		erreichte Perzentile Mädchen	
Altersgruppe	1	2	1	2
Geburtsgewicht	$0,6049 \pm 0,2923$ ($N=18$)	$0,3820 \pm 0,2892$ ($N=16$)	$0,5837 \pm 0,2688$ ($N=21$)	$0,5301 \pm 0,2620$ ($N=19$)
Gewicht bei 32 SSW	$0,2054 \pm 0,1308$ ($N=18$)	$0,1629 \pm 0,1426$ ($N=16$)	$0,2041 \pm 0,1447$ ($N=21$)	$0,2223 \pm 0,1802$ ($N=19$)
Kopfumfang bei 32 SSW	$0,2309 \pm 0,2182$ ($N=14$)	$0,1814 \pm 0,2359$ ($N=15$)	$0,1391 \pm 0,1403$ ($N=19$)	$0,2275 \pm 0,2238$ ($N=19$)
Körperlänge bei 32 SSW	$0,2321 \pm 0,2745$ ($N=16$)	$0,1672 \pm 0,1912$ ($N=16$)	$0,1428 \pm 0,1250$ ($N=18$)	$0,2096 \pm 0,1670$ ($N=16$)
	Z-Score Jungen		Z-Score Mädchen	
Altersgruppe	1	2	1	2
Geburtsgewicht	$0,2317 \pm 1,0125$ ($N=18$)	$-0,4000 \pm 0,9132$ ($N=16$)	$0,2198 \pm 0,9083$ ($N=21$)	$0,0756 \pm 0,8676$ ($N=19$)
Gewicht bei 32 SSW	$-0,9473 \pm 0,5762$ ($N=18$)	$-1,2014 \pm 0,7011$ ($N=16$)	$-0,9603 \pm 0,5970$ ($N=21$)	$-0,8887 \pm 0,6326$ ($N=19$)
Kopfumfang bei 32 SSW	$-0,9419 \pm 0,8627$	$-1,2980 \pm 1,0153$	$-1,3294 \pm$	$-0,9923 \pm 0,9376$

	erreichte Perzentile Jungen		erreichte Perzentile Mädchen	
SSW	(N=14)	(N=15)	0,7284 (N=19)	(N=19)
Körperlänge bei 32 SSW	-1,1382 ± 1,2074 (N=16)	-1,3404 ± 0,9282 (N=16)	-1,3333 ± 0,7916 (N=18)	-0,9960 ± 0,7558 (N=16)

Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW
Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen

Verglichen mit den Referenzwerten des intrauterinen Verlaufs von Fenton und Kim [67] zeigten beide Altersgruppen und Geschlechter ein schlechteres Outcome bei 32 SSW korrigiertes Alter. Alle Wachstumsparameter lagen unterhalb der 30. Perzentile.

3.6 Prognostiziertes Gewicht bei Erreichen der Reife (40. SSW)

Mittels einer Regressionsanalyse wurde die Entwicklung des Körpergewichtes für das Erreichen der 40. SSW im Untersuchungskollektiv prognostiziert. Hierbei ergaben sich die in Tabelle 20 aufgeführten Werte.

Tabelle 20: Prognostiziertes Gewicht (g) im Gesamtkollektiv und in den Geschlechtergruppen bei Erreichen der 40. Schwangerschaftswoche (SSW)

Gruppe	Prognostiziertes Gewicht	Konfidenzintervall
Gesamtkollektiv (N085)	2633,48 g	2586,01 – 2680,95 g
Jungen (N=39)	2724,81 g	2646,90 – 2802,72 g
Mädchen (N=45)	2542,40 g	2486,42 g - 2598,58 g

Tabelle 21 zeigt die Daten von Fenton und Kim für die 40. SSW [67].

Tabelle 21: Gewichte (g) in der 40. SSW bei Fenton und KIM [67]

10. Perzentile Jungen	90. Perzentile Jungen	10. Perzentile Mädchen	90. Perzentile Mädchen
3059	4181	2938	4014

Verglichen mit den Daten von Fenton und Kim lagen die Werte für die 40. SSW bei beiden Geschlechtern in der vorliegenden Studie unterhalb der 10. Perzentile. Dabei

wurde vorausgesetzt, dass die Kinder das gleiche Wachstumsverhalten zeigen wie innerhalb des Zeitraumes der spezifischen Beobachtung.

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik

Studiendesign

Durch das retrospektive Design der Studie war es möglich, einen langen Zeitraum (10 Jahre) abzubilden. Zudem konnten die Kinder weitgehend restriktiv ausgewählt werden. Die Datenakquise beschränkte sich auf eine Station. Das retrospektive Design führte jedoch auch zu Einschränkungen der Datenqualität, z. B. bei der Beurteilung des Gesundheitszustandes der Kinder. Fehlende Informationen in den Akten oder potenzielle Confounder können aufgrund des Studiendesigns nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Datenerhebung dieser Studie umfasste einen Zeitraum von 10 Jahren. In dieser Zeit kam es zu einer stetigen Weiterentwicklung in der neonatologischen Intensivmedizin. Ebenso haben sich Ernährungsstandards geändert und technische Neuerungen etabliert. Während des Erhebungszeitraums dieser Studie haben folglich Einflussfaktoren auf das Wachstum Frühgeborener an Bedeutung gewonnen, die in dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnten.

Die Wachstums- und Ernährungsdaten, auf denen die vorliegende Studie basiert, wurden von unterschiedlichen Pflegekräften erhoben und dokumentiert. Trotz klinikinterner Standards zur Messung und Dokumentation der verschiedenen Parameter sind personal- und situationsbedingte Abweichungen möglich.

Zur Validierung der vorliegenden retrospektiven Ergebnisse sind daher prospektiv angelegte Studien erforderlich.

Studienpopulation

Eine Stärke der Studie liegt in der longitudinalen Beobachtung weitgehend gesunder Frühgeborener. Bisher publizierte Wachstumskurven für Frühgeborene sind meist querschnittsbasierte Kurven, die aus den Geburtsgewichten sowohl kranker als auch gesunder Frühgeborener erstellt wurden. Dazu zählen auch die häufig verwendeten Referenzperzentilen von Fenton und Kim oder von Voigt et al. [28, 67]. Eine Beurteilung des longitudinalen Wachstums gesunder Frühgeborener ist mit diesen Kurven nur eingeschränkt möglich [32].

Die Studie von Ehrenkranz et al. gehört zu den ersten Erhebungen, die sich auf das longitudinale Wachstum Frühgeborener ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen

beschränkte [40]. Die Autoren konnten zeigen, dass nach Wiedererreichen des Geburtsgewichts die Wachstumsgeschwindigkeit annähernd intrauterine Raten erreicht.

Laut Rochow et al. pendelt sich das Wachstum von gesunden Frühgeborenen nach abgeschlossener postnataler Adaptation 0,8 Z-Scores unter der Geburtsperzentile ein [32]. Auch die Intergrowth-21st Studie inkludierte nur gesunde Frühgeborene, die Anzahl an Frühgeborenen <32 SSW war jedoch sehr gering [29].

In der vorliegenden longitudinalen Beobachtung sollten nur gesunde Frühgeborene eingeschlossen werden, um das Wachstumspotential besser beurteilen zu können. Da Frühgeborene eine hohe Morbiditätsrate aufweisen, war es schwierig eine ausreichende Fallzahl zu gewährleisten. Deshalb galten nur solche Erkrankungen als Ausschlusskriterien, die das Wachstum und die Ernährung erheblich beeinflussen (z. B. Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis, siehe Kapitel 2.2.2).

Die Auswahl der Kinder in nachfolgenden Studien sollte noch restriktiver gehandhabt werden, insbesondere auch im Hinblick auf mütterliche Erkrankungen (Substanzmissbrauch, Diabetes) und der Notwendigkeit einer maschineller Beatmung.

Fallzahl

Aufgrund der restriktiven Auswahl in der vorliegenden Studie war die Fallzahl der aufgenommenen Kinder gering (N=85). Insbesondere bei der statistischen Auswertung der Geschlechts- und Altersgruppen beeinflussten Ausreißer das Ergebnis stark und schränkten die Aussagekraft der Befunde deutlich ein.

Beschränkung auf eine dokumentierende Station

Die vorliegenden Daten wurden nur auf der neonatologischen Intensivstation der Frauenklinik Maistraße erhoben. Durch die Beschränkung auf eine dokumentierende Station wurden Unterschiede bei den Fütterungs- und Messabläufen minimiert und die Vergleichbarkeit der Daten erhöht. Dieses Vorgehen birgt jedoch auch Nachteile. Möglicherweise bestand durch den Einschluss von Kindern lediglich einer Station ein gewisser Selektionsbias. Die spezifische Beobachtungsdauer (>100 ml/ kg KG/ d mit verstärkter Muttermilch) sollte mindestens 14 Tage betragen, daher wurden Kinder, die wenige Tage nach Erreichen dieser Ernährungssituation auf eine andere Station verlegt wurden, nicht inkludiert. Auch durch diese Vorgaben wurde das eingeschlossene Kollektiv potenziell weiter selektiert.

Für weiterführende Studien erscheint es sinnvoll, mehrere Standorte einzubinden und die Beobachtung der Kinder stations- und klinikübergreifend bis zur Entlassung nach Hause fortzuführen.

Berücksichtigung der Ernährungssituation

Der Vorteil der Studie gegenüber anderen publizierten Wachstumskurven liegt neben der Konzentration auf gesunde Frühgeborene vor allem in der Berücksichtigung der Ernährungssituation. Bisher publizierte Wachstumsverläufe lassen die Ernährungssituation weitgehend unberücksichtigt. Folglich basieren die bisherigen Studien auf den Daten von teilweise unterschiedlich ernährten Kindern.

In der vorliegenden Studie wurde das Wachstum erst ab Erreichen einer enteralen Ernährung >100 ml/kg KG/d dokumentiert. Es wurden nur Kinder inkludiert, die ausschließlich verstärkte Muttermilch erhielten (Einschränkungen siehe Kapitel 2.3.2).

Dieses Vorgehen ermöglicht in Zukunft einen Vergleich des Wachstums von Frühgeborenen mit unterschiedlichen Ernährungsformen und gehört zu den ersten Studien dieser Art.

Vergleich mit anderen Studien

Die in der vorliegenden Arbeit zitierten Studien beruhen teilweise auf kleinen Patientenkollektiven, was die Repräsentativität der Erhebungen einschränkt. Die Studien zeigen zum Teil Inhomogenitäten in Bezug auf Ernährungsstandards, Patientenzahl, Beobachtungszeiträume und Messabläufe, wodurch die Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungen deutlich eingeschränkt wird.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Identifikation (Enrolement)

Von den 478 Kindern, die beim Screening der Patientenverwaltungsprogramme für die vorliegende Studie identifiziert wurden, konnten letztlich nur 85 Kinder inkludiert werden (18%). Die Hauptursachen für das Ausscheiden der Kinder waren eine zu kurze stationäre Aufenthaltsdauer (30 %), Mehrlingsgeburten (22 %), Tod im Rahmen des stationären Aufenthaltes (11 %) und die Zuverlegung aus anderen Kliniken (10 %). Dieses restriktive Enrolement ist kritisch zu bewerten, da die daraus resultierende geringe Fallzahl die Verlässlichkeit der Befunde deutlich mindert. Eine Mindestaufenthaltsdauer von 30 Tagen erschien jedoch essentiell, um eine aussagekräftige, longitudinale Beobachtung der Kinder gewährleisten zu können.

Durch das restriktive Enrolement wurde eine homogene, wenn auch kleine Gruppe von gesunden Frühgeborenen identifiziert, mit der das Wachstum weitgehend frei von Störfaktoren abgebildet werden konnte. In zukünftigen Studien sollte die geringe Fallzahl durch die Beteiligung mehrerer Neonatalzentren erhöht werden, um die Aussagekraft der Befunde zu stärken.

4.2.2 Eigenschaften der Studienpopulation

4.2.2.1 Verteilung nach Geschlecht

Im vorliegenden Gesamtkollektiv waren 46 % der Neugeborenen männlich. In den beiden Altersgruppen waren 47 % (Gruppe 1: 24–27 SSW) bzw. 44 % (Gruppe 2: 28–29 SSW) Jungen. Damit waren Mädchen im vorliegenden Kollektiv leicht überrepräsentiert. Die Geschlechter zeigten ein vergleichbares mittleres Gestationsalter und Geburtsgewicht. Auch bei den anderen Basis- und Verlaufsparemtern traten keine nennenswerten Unterschiede auf.

4.2.2.2 Verteilung nach Gestationsalter und Geburtsgewicht

Die Anzahl der inkludierten Kinder variierte in den Gestationsaltersgruppen in vollendeten SSW. Insbesondere in der Gruppe mit einem Gestationsalter von 24 und 25 SSW konnten nur wenige Kinder inkludiert werden (N=12). Dies entspricht jedoch der Verteilung in anderen Studienpopulationen, da naturgemäß deutlich weniger Kinder in früheren SSW geboren werden: Bei Fenton und Kim war die Anzahl der inkludierten Kinder mit 29 vollendeten SSW mit N= 8178 mehr als doppelt so hoch wie die Anzahl der inkludierten Kinder mit 24 vollendeten SSW (N=3012) [67].

Beim Geburtsgewicht zeigten die inkludierten Kinder eine ähnliche Verteilung mit einer geringen Besetzung der unteren Gewichtsstufen (4 Kinder mit Geburtsgewicht zwischen 400 g und 599 g). Auch diese Struktur entspricht der Verteilung in anderen Studienpopulationen. Bei Ehrenkranz et al. [25] wurden im Bereich zwischen 501 und 600 g nur 61 Kinder inkludiert, im Bereich zwischen 601 und 700 g dagegen 163 Kinder.

Überraschend wurden in der vorliegenden Untersuchung aber auch weniger Kinder mit einem Gestationsalter von 29 SSW und einem Geburtsgewicht von 1250–1500 g inkludiert als Kinder mit einem mittleren Gestationsalter und Geburtsgewicht. Dies war vermutlich dadurch bedingt, dass reifere Kinder mit einem höheren Geburtsgewicht in der Regel weniger lang auf der Intensivstation verblieben und daher die Voraussetzung für die Aufnahme in die vorliegende Studie (Aufenthaltsdauer >30 d) häufig nicht erfüllten. Der Ausschluss dieser Kinder führte möglicherweise zu einer Verzerrung der

vorliegenden Ergebnisse, da auf diese Weise Kinder mit einer längeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und einem höheren Behandlungsbedarf selektiert wurden.

Die höhere Fallzahl in Altersgruppe 1 (N=49) im Vergleich zu Altersgruppe 2 (N=36) ist durch den größeren, durch die Altersgruppe 1 abgedeckten Zeitraum (24–27 versus 28–29 SSW) zu erklären.

4.2.2.3 Verteilung nach SGA, AGA und LGA

Laut Definition werden je 10 % der frühgeborenen Kinder als SGA und LGA klassifiziert. In der vorliegenden Studie wich insbesondere der Anteil von Kindern, die in der 24. und 29. SSW geboren wurden, mit 33 % bzw. 44 % SGA-Kindern von diesen Vorgaben ab.

In der 24. SSW ist die Anzahl der inkludierten Kinder (N=6) eine mögliche Ursache. Unter diesen Bedingungen wirkte sich das möglicherweise zufällige Auftreten von zwei SGA-Kindern überproportional stark aus. In der 29. SSW ist vermutlich wie schon bei der Verteilung nach Gestationsalter und Geburtsgewicht die Anwendung der Ausschlusskriterien für den hohen Anteil an SGA-Kindern verantwortlich: SGA Kinder blieben länger auf der Intensivstation und erfüllten daher öfter die Inklusionskriterien als AGA-Kinder.

4.2.2.4 Verlaufsdaten

Wiedererreichen des Geburtsgewichtes

Die Mehrheit der Kinder der vorliegenden Studienpopulation (80 %) zeigte in den ersten fünf Lebenstagen einen Abfall des Gewichtes unter das Geburtsgewicht. Diese Entwicklung ist vor allem durch den Verlust extrazellulärer Flüssigkeit [72, 73] sowie durch eine vorübergehende Unterbrechung der Nährstoffzufuhr [32] bedingt. Bei 17 der 85 Kinder trat initial kein solcher Gewichtsverlust auf.

Bei Cole et al. zeigten Frühgeborene (24–28 SSW) in den meisten Fällen keinen Abfall des Geburtsgewichtes [32]. Allerdings exkludierten die Autoren kranke Frühgeborene nicht aus ihrer Studie. Laut Rochow et al. [32] kann angesichts des Alters und der Geburtsgewichte in der Studie von Cole et al. von einem hohen Anteil kranker Frühgeborener ausgegangen werden. Beispielsweise führt das ‚fetal inflammatory response syndrom‘ zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität und zu extrazellulären Flüssigkeitsansammlungen, die einen postnatalen Gewichtsverlust verschleiern. Bei Rochow et al., die sich auf gesunde Frühgeborenen beschränkten, kam es bei den meisten Kindern zu einem postnatalen Abfall des Körpergewichtes unter das

Geburtsgewicht [32]. Weitere longitudinal angelegte Studien zeigten den gleichen Befund [25, 27].

Auch die vorliegende Studie unterstützt somit die Annahme, dass ein initialer Gewichtsverlust als physiologisch zu bewerten ist. Weiter unterstreicht die Datenlage zu dieser Thematik die Notwendigkeit einer Beschränkung auf gesunde Frühgeborene bei der Erarbeitung von Wachstumskurven.

Die Kinder in der vorliegenden Studie erreichten, sofern initial ein Gewichtsverlust stattgefunden hatte (80 %), im Mittel am $11. \pm 6$. Lebenstag wieder ihr Geburtsgewicht. Verglichen mit den Daten von Rochow et al. [32] zum Wachstumsverhalten gesunder Frühgeborener, erreichten die Kinder des vorliegenden Kollektivs ihr Geburtsgewicht früher (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Dauer bis zum Wiedererreichen des Geburtsgewichtes (Lebenstage) – Vergleich der vorliegenden Daten mit den Befunden von Rochow et al. [32]

korrigiertes Gestationsalter in vollendeten SSW	Wiedererreichen des Geburtsgewichtes in der vorliegenden Studie	Wiedererreichen des Geburtsgewichtes bei Rochow et al.
24	13	-
25	15	18
26	10	16
27	12	16
28	9	15
29	9	15

Eine mögliche Ursache für die abweichenden Befunde sind die Inklusionskriterien: Während Rochow et al. keine Einschränkungen bezüglich der Ernährungsform vornahmen, wurden in die vorliegende Studie nur Kinder aufgenommen, die im Laufe des Aufenthaltes ausschließlich mittels verstärkter Muttermilch ernährt wurden. Vermutlich zeigten diese Kinder prinzipiell eine höhere Nahrungstoleranz und eine bessere Gewichtszunahme. Weiter wird die Vergleichbarkeit der beiden Studien dadurch eingeschränkt, dass Rochow et al. nicht ausschließlich VLBWI berücksichtigten.

Die reifer geborenen Kinder (Altersgruppe 2) erreichten ihr Geburtsgewicht im Durchschnitt 2 Tage früher wieder als unreifer geborene Kinder der Altersgruppe 1.

Dieser Befund bestätigt die Beobachtungen von Rochow et al. (siehe Tabelle 22), dass reifer geborene Kinder ihr Geburtsgewicht vermutlich aufgrund der Reife des Verdauungssystems und somit der besseren Ernährungssituation generell früher wiedererlangen.

Studienaufnahme und -ende

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine deutliche Tendenz dahingehend, dass reifere Kinder früher ausreichend enteral ernährt und somit in die Studie aufgenommen werden konnten. Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation Maistraße nahm mit fortschreitendem Gestationsalter bei Geburt ab. Diese Ergebnisse entsprachen den Erwartungen, da reifere Kinder im Allgemeinen früher enteral ernährt und von der Intensivstation entlassen werden können.

4.2.3 Wachstumsverhalten

Das Wachstumsverhalten zeigte in Abhängigkeit vom beobachteten Zeitraum deutliche Unterschiede und war im Vergleich zum spezifischen Beobachtungszeitraum für den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant schlechter. Im gesamten Beobachtungszeitraum erreichte die Wachstumsgeschwindigkeit, vermutlich bedingt durch den starken Flüssigkeitsverlust im Rahmen der postnatalen Adaptation, mit 13 g/kg KG/d nicht die empfohlenen 15 g/kg KG/d [72].

Horbar et al. [72] kamen in ihrer Studie zur Wachstumsgeschwindigkeit von Frühgeborenen <1500 g ab der Geburt zu einem ähnlichen Ergebnis. Weder die Kinder mit einem Gestationsalter von 24–26 SSW (13 g/kg KG/d) noch die Kinder mit einem Gestationsalter von 27–29 SSW (13 g/kg KG/d) erreichten die empfohlene Wachstumsgeschwindigkeit.

Dagegen entsprach in der vorliegenden Studie unter der vollenteralen Ernährung mit verstärkter Muttermilch die Wachstumsgeschwindigkeit mit 18 g/kg KG/d den empfohlenen Werten. Auch bei Ehrenkranz et al. [25] betrug die Wachstumsgeschwindigkeit von gesunden Frühgeborenen <1500 g nach abgeschlossener postnataler Adaptation zwischen 14 und 16 g/kg KG/d. Nach abgeschlossener postnataler Adaptation können gesunde Frühgeborene folglich die empfohlene Wachstumsgeschwindigkeit erreichen.

Im gesamten Beobachtungszeitraum fiel die Wachstumskurve der Kinder der vorliegenden Studie um durchschnittlich 33 Perzentilenpunkte ab, der Z-Score verringerte sich um -1,1354. Die Anzahl der Kinder unter der 10. Referenzperzentile

stieg von elf auf 28. Im spezifischen Beobachtungszeitraum stabilisierte sich das Wachstum der Kinder deutlich: Die Wachstumskurven fielen durchschnittlich lediglich um 2 Perzentilenpunkte ab und der Z-Score nahm nur geringfügig um $-0,1180$ ab. Die Anzahl der Kindern unter der 10. Referenzperzentile stieg weniger stark an (von 20 auf 25 Kinder).

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen schließen, dass Frühgeborene auch nach abgeschlossener, postnataler Adaptation und trotz Erreichen der empfohlenen Wachstumsgeschwindigkeit unter einer vollenteralen Ernährung mit verstärkter Muttermilch schlechtere Wachstumsverläufe als die intrauterine Referenzpopulation zeigten. Die Abweichungen von der Referenzpopulation waren in dem spezifischen Beobachtungszeitraum aber deutlich geringer als im gesamten Beobachtungszeitraum.

Auch das mittels der Regressionsanalyse prognostizierte durchschnittliche Gewicht in der 40. SSW (vgl. Kapitel 3.6) lag im Mittel sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen unter der 10. Perzentile, wenn ein ähnliches Wachstumsverhalten wie während der spezifischen Beobachtung zugrunde gelegt wurde. Die Schere zwischen dem intrauterinen Fetus und dem frühgeborenen Kind klaffte auch unter den in der vorliegenden Studie weitgehend gegebenen optimalen Bedingungen auseinander.

Auch Ehrenkranz et al. zeigten 1999 [25], dass sich nach abgeschlossener postnataler Adaptation die Wachstumsgeschwindigkeit weitgehend gesunder VLBWI der intrauterinen Referenz annähern kann. Dennoch unterschied sich der Wachstumsverlauf von Frühgeborenen anhaltend vom intrauterinen Wachstumsverlauf (siehe Abbildung 17).

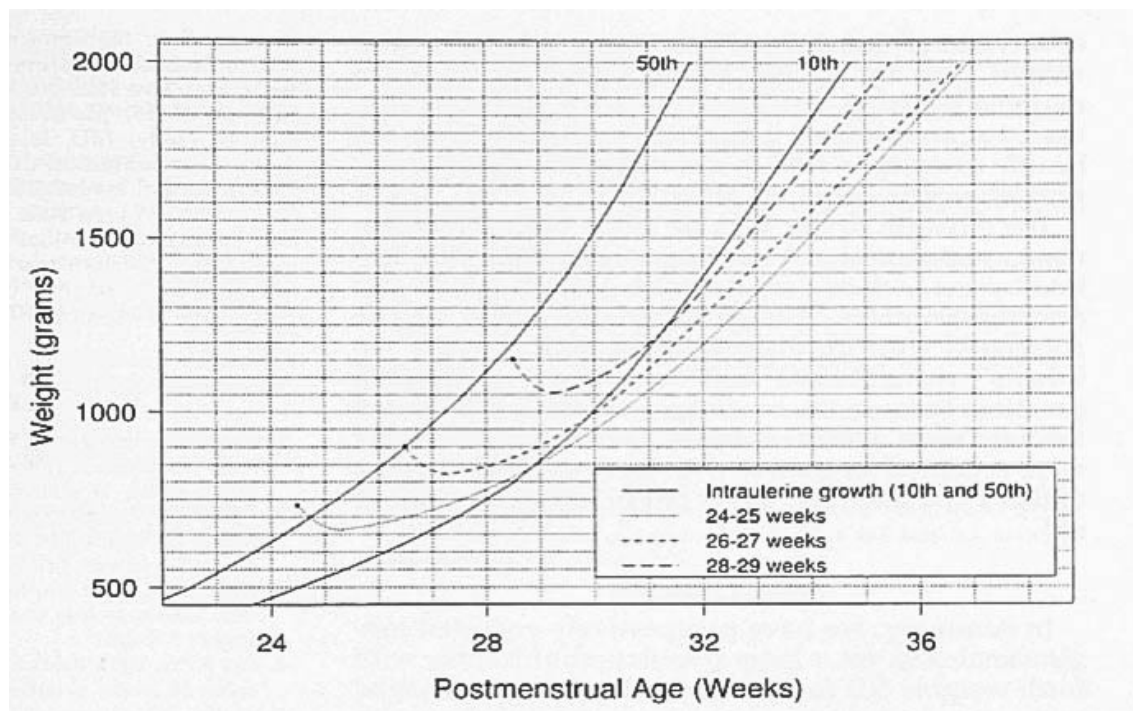


Abbildung 17: Vergleich des intrauterinen Wachstumsverlaufs mit postnatalen Wachstumsverläufen von Frühgeborenen [25]

In der Literatur werden verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für den schlechteren Wachstumsverlauf der Frühgeborenen diskutiert. Laut Rochow et al. [32] ist dieser vor allem durch den irreversiblen extrazellulären Flüssigkeitsverlust, einer vorübergehenden Unterbrechung der Nährstoffzufuhr und im weiteren Verlauf durch einen häufig verzögerten Nahrungsaufbau, einer verlängerten parenteralen Ernährung, einem verspäteten enteralen Nahrungsaufbau sowie durch eine nicht frühgeborenengerechte Nahrungszusammenstellung bedingt.

In der vorliegenden Studie wurden diese Faktoren weitgehend ausgeschlossen. Die Wachstumsverläufe bezogen sich auf einen Beobachtungszeitraum, in dem die Kinder ausschließlich enteral mit verstärkter Muttermilch ernährt wurden und die empfohlene Nahrungsmenge erhielten. Dennoch war auch unter diesen Bedingungen kein Wachstum parallel zur intrauterinen Referenz möglich.

In der Studie von Rochow et al. [32] pendelte sich der Z-Score der Frühgeborenen nach abgeschlossener postnataler Adaptation bei 0,8 unterhalb der Referenzpopulation ein. Im Vergleich zur vorliegenden Studie, die sich auf VLBWI und Kinder bis zu einem Gestationsalter von 30 vollendeten SSW bei Geburt beschränkte, inkludierten Rochow et al. ohne Einschränkungen bezüglich des Gewichts alle Kinder bis einschließlich der 34. vollendeten SSW. Damit ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation von

Rochow et al. durchschnittlich deutlich gesünder war und ein stabileres Wachstum zeigte als das vorliegende Kollektiv.

Auf der Basis der aktuellen Datenlage lässt sich das Wachstumspotential gesunder Frühgeborener und insbesondere VLBWI nicht abschließend evaluieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen jedoch die Bedeutung der Ernährungssituation. Zukünftige Studien zur Beurteilung des Wachstumspotentials sollten sich daher auf Frühgeborene, die die empfohlene Ernährung (mit verstärkter Muttermilch) erhalten, beschränken.

Unterschiede zwischen den Altersgruppen

Zwischen den unreifer und reifer geborenen Kinder bestand während des spezifischen Beobachtungszeitraumes kein signifikanter Unterschied bei der Wachstumsgeschwindigkeit sowie bei der Perzentilen- und Z-Score Entwicklung. Auch das Outcome nach 32 SSW war in Bezug auf Gewicht, Länge und Kopfumfang nicht signifikant verschieden. Im Vergleich mit der intrauterinen Referenzpopulation schnitten beide Altersgruppen deutlich schlechter ab.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Beim vorliegenden Studienkollektiv traten geschlechtsspezifische Unterschiede im Wachstumsverhalten auf. Männliche Frühgeborene zeigten im Vergleich zu weiblichen Frühgeborenen im spezifischen Zeitraum keine signifikante Änderung ihrer Perzentilen und Z-Scores sowie eine bessere Wachstumsgeschwindigkeit. Zudem war bei Jungen die Wachstumsgeschwindigkeit um 1,6 g/kg KG/d größer. Die Perzentilen stiegen um durchschnittlich 2 Punkte, während sie bei den Mädchen um 5 Punkte abnahmen. Der Z-Score der Jungen fiel durchschnittlich um -0,0056 Punkte, der der Mädchen um -0,2079. Die Dauer der spezifischen Beobachtung war dagegen bei beiden Geschlechtern vergleichbar (35 bzw. 34 Tage).

Andere Studien konnten dagegen keine Unterschiede beim Wachstumsverhaltens zwischen den Geschlechtern feststellen. In den Studien von Fenton et al. [69] und Landau-Crangle et al. [74] waren die Wachstumsgeschwindigkeiten bei Jungen und Mädchen annähernd identisch. Auch Ehrenkranz et al. [25] konnten keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit feststellen.

Aufgrund der Vergleichbarkeit der Geschlechter in Bezug auf das mittlere Gestationsalter und Geburtsgewicht sowie bei den Verlaufsparemetern ist die Erklärung für das bessere Wachstumsverhalten bei den männlichen Frühgeborenen am ehesten auf einen

statistischen Bias zurückzuführen. Die geringe Fallzahl (N=85) erhöhte die Empfindlichkeit gegenüber Ausreißern. Die maximale Wachstumsgeschwindigkeit der Jungen lag um 5,7 g/kg KG/d höher als die der Mädchen. Das Maximum der Perzentilenänderung lag bei den Jungen 7 Punkten, bei den Mädchen hingegen nur bei 2 Punkten. Der Z-Score änderte sich bei den Jungen um maximal +2,30, bei den Mädchen um maximal +0,51.

Der Vergleich der Geschlechter war aufgrund der Homogenität bezüglich Geburts- und Verlaufparameter dennoch sinnvoll. In Anbetracht der insgesamt geringen Fallzahl (N=85) sollten zur Bestätigung der Ergebnisse allerdings Studien mit größerem Kollektiven durchgeführt werden, um potenzielle Ausreißereffekte zu minimieren.

4.3 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie belegt, dass sich das Wachstum von weitgehend gesunden Frühgeborenen, die entsprechend den Empfehlungen ernährt werden können, nach abgeschlossener postnataler Adaptation stabilisieren kann. Diese Stabilisierung kann zwar die Differenzen zur intrauterinen Referenzpopulation nicht ausgleichen, schränkt aber eine auseinanderlaufende Entwicklung mit einem zunehmendem Abstand zwischen den Verläufen (Referenzpopulation/Frühgeborene) ein. Möglicherweise sind neue Ernährungsstrategien, wie die ‚targeted fortification‘ der Muttermilch geeignet, die nach wie vor bestehende Lücke zu schließen.

Aufgrund der methodischen Einschränkungen der vorliegenden Studie (retrospektives Studiendesign, kleines Studienkollektiv) sollten größere, prospektiv angelegte Studien folgen, um die Befunde zu evaluieren. Solche Studien sind unerlässlich, um das bisher unterschätzte Wachstumspotential gesunder Frühgeborener angemessen beurteilen und den Mehrwert neuer Ernährungsstrategien einschätzen zu können.

5 Zusammenfassung

Durch die gestiegenen Überlebenschancen von extrem Frühgeborenen und Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht wird der Fokus der Neonatologie zunehmend auf die Optimierung der Entwicklung der betroffenen Kinder gelenkt. Neue Ernährungsstrategien wie z. B. die targeted fortification der Muttermilch werden erforscht.

Um eine verlässliche Aussage zur Sinnhaftigkeit neuer Methoden zu treffen, sind Erhebungen über das Wachstum extrem Frühgeborener, die ohne relevante Komplikationen nach den aktuell empfohlenen Richtlinien ernährt werden, unabdingbar.

Ziel dieser Studie war es daher, Wachstumsverläufe von very low birthweight infants mit einem Geburtsgewicht <1500g nach Erreichen der vollenteralen Ernährung zu beurteilen.

Hierfür wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung 85 weitgehend gesunde Frühgeborene mit einem Gestationsalter bei Geburt <30 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht <1500g inkludiert, welche im Verlauf vollenteral mit verstärkter Muttermilch ernährt werden konnten und mindestens 30 Tage auf der Intensivstation beobachtet wurden.

Aus den erhobenen Werten wurden mittels einer lokal gewichteten Regressionsfunktion (LOESS Smoother) Regressionsgeraden erstellt, die das Wachstumsverhalten der inkludierten Kinder widerspiegeln.

Darüberhinaus wurde das Kollektiv nach Geschlecht und Altersgruppen verglichen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass sich das Wachstum der Frühgeborenen nach Erreichen der vollenteralen Ernährung deutlich stabilisiert.

Im Vergleich zu den Feten in utero jedoch zeigen sich die Perzentilen der inkludierten Frühgeborenen trotz fehlender Komplikationen, den Empfehlungen entsprechender Ernährung und Erreichen der empfohlenen Wachstumsgeschwindigkeit fallend. Ein Einpendeln parallel zur intrauterinen Referenzpopulation, wie in anderen Studien beschrieben, konnte in dieser Erhebung nicht festgestellt werden.

Bezüglich der Altersgruppen zeigte sich kein relevanter Unterschied. Im Alter von 32 SSW korrigiertes Gestationsalter hatten die unreifer geborenen Kinder (24 -27 SSW) die reifer geborenen Kinder (28-29 SSW) eingeholt.

Die Jungen zeigten in unserer Studie ein besseres Wachstum als die Mädchen, aufgrund des hohen Effektes von Störfaktoren angesichts der geringen Fallzahl ist dieses Ergebnis jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig.

Die vorliegende Studie sollte durch Studien mit Beteiligung mehrerer Neonatalzentren und in prospektivem Design validiert werden, da aufgrund der geringen Fallzahl sowie des Studiendesigns Verzerrungen nicht auszuschließen sind.

6 Literaturverzeichnis

1. Ancel, P.Y., et al., *Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study*. JAMA Pediatr, 2015. **169**(3): p. 230-8.
2. Organization, W.H. *Preterm birth: Fact sheet 2016*. 2016; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
3. WHO, U.a., *Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates*. 2004.
4. Khambalia, A.Z., et al., *Long-term outcomes for large for gestational age infants born at term*. J Paediatr Child Health, 2017. **53**(9): p. 876-881.
5. Nobile, S., P. Marchionni, and V.P. Carnielli, *Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants*. Eur J Pediatr, 2017. **176**(8): p. 1083-1088.
6. Geva, R., et al., *Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study*. Pediatrics, 2006. **118**(1): p. 91-100.
7. Singer, D., *Langzeitüberleben von Frühgeborenen*. Vol. 55. 2012. 568-75.
8. Chawanpaiboon, S., et al., *Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis*. Lancet Glob Health, 2019. **7**(1): p. e37-e46.
9. Liu, L., et al., *Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals*. Lancet, 2016. **388**(10063): p. 3027-3035.
10. Institut, R.K.-. *Gesundheit in Deutschland*. 2015, RKI und Destatis: Berlin. p. 510.
11. Goldenberg, R.L., et al., *Epidemiology and causes of preterm birth*. Lancet, 2008. **371**(9606): p. 75-84.
12. Romero, R., et al., *The preterm parturition syndrome*. Bjog, 2006. **113 Suppl 3**: p. 17-42.
13. Purisch, S.E. and C. Gyamfi-Bannerman, *Epidemiology of preterm birth*. Semin Perinatol, 2017. **41**(7): p. 387-391.
14. Organization, W.H., *Born too soon: the global action report on preterm birth*. 2012, World Health Organization: Geneva.
15. Hack, M., H. Friedman, and A.A. Fanaroff, *Outcomes of extremely low birth weight infants*. Pediatrics, 1996. **98**(5): p. 931-7.
16. Jensen, E.A. and B. Schmidt, *Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014. **100**(3): p. 145-57.
17. Alvarez-Fuente, M., et al., *The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia*. Eur J Pediatr, 2017. **176**(12): p. 1587-1593.
18. Ziegler, E.E. and S.E. Nelson, *The WHO growth standards: strengths and limitations*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2012. **15**(3): p. 298-302.
19. Ziegler, E.E. and S.E. Nelson, *Growth charts compared*. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2010. **65**: p. 197-210; discussion 210-2.
20. Neuhauser, H., et al., *Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2013, Berlin: Robert Koch- Institut.
21. Group, W.M.G.R.S., *WHO Child Growth Standards*. 2006, World Health Organization: Geneva.
22. Dancis, J., J.R. O'Connell, and L.E. Holt, Jr., *A grid for recording the weight of premature infants*. J Pediatr, 1948. **33**(11): p. 570-2.

23. Lubchenco, L.O., et al., *INTRAUTERINE GROWTH AS ESTIMATED FROM LIVEBORN BIRTH-WEIGHT DATA AT 24 TO 42 WEEKS OF GESTATION*. Pediatrics, 1963. **32**: p. 793-800.
24. Babson, S.G. and G.I. Benda, *Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age*. J Pediatr, 1976. **89**(5): p. 814-20.
25. Ehrenkranz, R.A., et al., *Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants*. Pediatrics, 1999. **104**(2 Pt 1): p. 280-9.
26. Fenton, T.R., *A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format*. BMC Pediatr, 2003. **3**: p. 13.
27. Fenton, T.R., et al., *Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant*. BMC Pediatr, 2013. **13**: p. 92.
28. Voigt, M., et al., *Birth weight percentile charts based on daily measurements for very preterm male and female infants at the age of 154-223 days*. J Perinat Med, 2010. **38**(3): p. 289-95.
29. Villar, J., et al., *Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change*. Pediatrics, 2018. **141**(2).
30. Agostoni, C., et al., *Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **50**(1): p. 85-91.
31. Villar, J., et al., *Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project*. Lancet Glob Health, 2015. **3**(11): p. e681-91.
32. Rochow, N., et al., *Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants*. Pediatr Res, 2016. **79**(6): p. 870-9.
33. Cole, T.J., et al., *Birth weight and longitudinal growth in infants born below 32 weeks' gestation: a UK population study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014. **99**(1): p. F34-40.
34. Cooke, R.J., S.B. Ainsworth, and A.C. Fenton, *Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. **89**(5): p. F428-30.
35. Loys, C.M., et al., *Extremely low birthweight infants: how neonatal intensive care unit teams can reduce postnatal malnutrition and prevent growth retardation*. Acta Paediatr, 2013. **102**(3): p. 242-8.
36. Senterre, T. and J. Rigo, *Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. **53**(5): p. 536-42.
37. Koletzko, B., et al., *1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **41 Suppl 2**: p. S1-87.
38. Johnson, M.J., et al., *Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis*. Pediatrics, 2012. **130**(3): p. e640-9.
39. Horbar, J.D., et al., *Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013*. Pediatrics, 2015. **136**(1): p. e84-92.

40. Ehrenkranz, R.A., et al., *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants*. Pediatrics, 2006. **117**(4): p. 1253-61.
41. Zozaya, C., C. Diaz, and M. Saenz de Pipaon, *How Should We Define Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants?* Neonatology, 2018. **114**(2): p. 177-180.
42. Sammallahti, S., et al., *Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood*. J Pediatr, 2014. **165**(6): p. 1109-1115.e3.
43. Maas, C., C.F. Poets, and A.R. Franz, *Avoiding postnatal undernutrition of VLBW infants during neonatal intensive care: evidence and personal view in the absence of evidence*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. **100**(1): p. F76-81.
44. Hack, M., et al., *Growth of very low birth weight infants to age 20 years*. Pediatrics, 2003. **112**(1 Pt 1): p. e30-8.
45. Singhal, A., T.J. Cole, and A. Lucas, *Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials*. Lancet, 2001. **357**(9254): p. 413-9.
46. VanderVeen, D.K., et al., *Early nutrition and weight gain in preterm newborns and the risk of retinopathy of prematurity*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e64325.
47. Embleton, N.E., N. Pang, and R.J. Cooke, *Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants?* Pediatrics, 2001. **107**(2): p. 270-3.
48. Poindexter, B.B., et al., *Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome*. J Pediatr, 2006. **148**(3): p. 300-305.
49. Liu, M.Y., et al., *The Influence of Aggressive Parenteral Nutrition to Preterm and Very Low Birth Weight Infants*. Glob Pediatr Health, 2015. **2**: p. 2333794x14567192.
50. Genoni, G., et al., *Nonrandomised interventional study showed that early aggressive nutrition was effective in reducing postnatal growth restriction in preterm infants*. Acta Paediatr, 2017. **106**(10): p. 1589-1595.
51. Can, E., et al., *Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants*. Pediatr Int, 2012. **54**(6): p. 869-74.
52. Arslanoglu, S., G.E. Moro, and E.E. Ziegler, *Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need*. J Perinatol, 2009. **29**(7): p. 489-92.
53. Maas, C., et al., *Early feeding of fortified breast milk and in-hospital-growth in very premature infants: a retrospective cohort analysis*. BMC Pediatr, 2013. **13**: p. 178.
54. Kumar, R.K., et al., *Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants-Consensus Summary*. Front Nutr, 2017. **4**: p. 20.
55. Arslanoglu, S., G.E. Moro, and E.E. Ziegler, *Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference?* J Perinatol, 2006. **26**(10): p. 614-21.
56. Moro, G.E., et al., *Fortification of human milk: evaluation of a novel fortification scheme and of a new fortifier*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995. **20**(2): p. 162-72.
57. Morlacchi, L., et al., *Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study*. J Transl Med, 2016. **14**(1): p. 195.

58. Rochow, N., et al., *Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants*. J Pediatr, 2013. **163**(4): p. 1001-7.
59. Chan, S.H., et al., *Nutrition and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a systematic review*. Acta Paediatr, 2016. **105**(6): p. 587-99.
60. Singhal, A., et al., *Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure?* Circulation, 2007. **115**(2): p. 213-20.
61. Singhal, A., et al., *Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health?* Circulation, 2004. **109**(9): p. 1108-13.
62. Embleton, N.D., et al., *Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm*. Arch Dis Child, 2016. **101**(11): p. 1026-1031.
63. Leinonen, E., et al., *Umbilical artery pH and base excess at birth are poor predictors of neurodevelopmental morbidity in early childhood*. Acta Paediatr, 2019. **108**(10): p. 1801-1810.
64. Salas, A.A., et al., *Short versus Extended Duration of Trophic Feeding to Reduce Time to Achieve Full Enteral Feeding in Extremely Preterm Infants: An Observational Study*. Neonatology, 2017. **112**(3): p. 211-216.
65. Kreissl, A., et al., *Starting enteral nutrition with preterm single donor milk instead of formula affects time to full enteral feeding in very low birthweight infants*. Acta Paediatr, 2017. **106**(9): p. 1460-1467.
66. Aceti, A., et al., *Probiotics and Time to Achieve Full Enteral Feeding in Human Milk-Fed and Formula-Fed Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis*. Nutrients, 2016. **8**(8).
67. Fenton, T.R. and J.H. Kim, *A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants*. BMC Pediatr, 2013. **13**: p. 59.
68. Fenton, T. *Fenton Preterm Growth charts*. 2020 [cited 2020 04.09.2020]; Available from: <https://ucalgary.ca/resource/preterm-growth-chart/preterm-growth-chart>.
69. Fenton, T.R., et al., *An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants-Evaluation of Practical Bedside Methods*. J Pediatr, 2018. **196**: p. 77-83.
70. Patel, A.L., et al., *Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants*. J Perinatol, 2009. **29**(9): p. 618-22.
71. Patel, A.L., et al., *Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants*. Pediatrics, 2005. **116**(6): p. 1466-73.
72. Bauer, K. and H. Versmold, *Postnatal weight loss in preterm neonates less than 1,500 g is due to isotonic dehydration of the extracellular volume*. Acta Paediatr Scand Suppl, 1989. **360**: p. 37-42.
73. Singhi, S., et al., *Composition of postnatal weight loss & subsequent weight gain in preterm infants*. Indian J Med Res, 1995. **101**: p. 157-62.
74. Landau-Crangle, E., et al., *Individualized Postnatal Growth Trajectories for Preterm Infants*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2018. **42**(6): p. 1084-1092.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AGA	appropriate for gestational age
ELBWI	extremely low birthweight infant (< 1000 g Geburtsgewicht)
ESPAGHN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
KG	Körpergewicht
LBWI	low birthweight infant (< 2500 g Geburtsgewicht)
LGA	large for gestational age
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
N	Anzahl
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
SGA	small for gestational age
VLBWI	very low birthweight infant (< 1500 g Geburtsgewicht)

7.2 Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Basisdaten des Studienkollektivs nach Gestationsalter bei Geburt.....	19
Tabelle 2: Verlaufsdaten, gruppiert nach dem Gestationsalter (vollendete Schwangerschaftswochen (SSW)) bei Geburt	22
Tabelle 3: Ernährung im spezifischen Beobachtungszeitraum.....	23
Tabelle 4: Perzentilenverlauf.....	24
Tabelle 5: Anteil der Kinder unter der 10. Referenzperzentile	25
Tabelle 6: Entwicklung des Z-Scores	26
Tabelle 7: Geburtsmaße nach Gestationsalter in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW).....	29
Tabelle 8: Vergleich der Ernährung zwischen den Geschlechtern.....	31
Tabelle 9: Geschlechtsspezifische Wachstumsgeschwindigkeiten (g/kg Körpergewicht/d) in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen	31
Tabelle 10: Geschlechtsspezifische Perzentilenänderung in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen	32
Tabelle 11: Z-Score-Entwicklung in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen	33
Tabelle 12: Altersgruppenverteilung im Gesamtkollektiv	36
Tabelle 13: Verteilung der Gewichtsklassen nach Altersgruppen	36
Tabelle 14: Verlaufsdaten nach Altersgruppe	37
Tabelle 15: Ernährungssituation nach Altersgruppe	38
Tabelle 16: Wachstumsverhalten nach Altersgruppe	39
Tabelle 17: Perzentilenverlauf und Z-Score-Entwicklung nach Altersgruppe.....	39
Tabelle 18: Outcome bei 32 Wochen korrigiertes Gestationsalter.....	43
Tabelle 19: Vergleich der Werte des vorliegenden Studienkollektivs mit den Referenzwerten von Fenton und Kim	44
Tabelle 20: Prognostiziertes Gewicht (g) im Gesamtkollektiv und in den Geschlechtergruppen bei Erreichen der 40. Schwangerschaftswoche (SSW)	45
Tabelle 21: Gewichte (g) in der 40. SSW bei Fenton und KIM.....	45

Tabelle 22: Dauer bis zum Wiedererreichen des Geburtsgewichtes (Lebenstage) – Vergleich der vorliegenden Daten mit den Befunden von Rochow et al.	52
Tabelle 23: Daten der Erstversorgung, gruppiert nach dem Gestationsalter (vollendete Schwangerschaftswochen (SSW)) bei Geburt	68
Tabelle 24: Daten der Erstversorgung, gruppiert nach Geschlecht.....	68
Tabelle 25: Daten der Erstversorgung, gruppiert nach Altersgruppe.....	68

7.3 Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Flowchart für die Studieninklusion	19
Abbildung 2: Anzahl der inkludierten Kinder nach Gestationsalter und Geschlecht in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW)	20
Abbildung 3: Anzahl der inkludierten Kinder nach Geburtsgewicht	21
Abbildung 4: Verteilung der Gewichtsklassen nach dem Gestationsalter in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW)	21
Abbildung 5: Gewichtsentwicklung (blau) und Z-Score Entwicklung (rot) für das Gesamtkollektiv während der spezifischen Beobachtung	27
Abbildung 6: Gewichtsverlauf der Gesamtpopulation während der spezifischen Beobachtung	27
Abbildung 7: Verlauf Längenentwicklung der Gesamtpopulation während der spezifischen Beobachtung	28
Abbildung 8: Verlauf Entwicklung Kopfumfang der Gesamtpopulation während der spezifischen Beobachtung	28
Abbildung 9: Gewichtsentwicklung (grün bzw. rot) und zugehörige Z-Score-Entwicklung (blau) nach Geschlecht während der spezifischen Beobachtung	34
Abbildung 10: Gewichtsverlauf nach Geschlecht während der spezifischen Beobachtung	34
Abbildung 11: Verlauf der Längenentwicklung nach Geschlecht während der spezifischen Beobachtung	35
Abbildung 12: Verlauf der Entwicklung des Kopfumfangs nach Geschlecht während der spezifischen Beobachtung	35
Abbildung 13: Gewichts- (rot bzw. grün) und Z-Score-Verläufe (blau) während der spezifischen Beobachtung in den beiden Altersgruppen.....	40
Abbildung 14: Gewichtsverlauf in den beiden Altersgruppen während der spezifischen Beobachtung	41
Abbildung 15: Verlauf der Längenentwicklung in den beiden Altersgruppen während der spezifischen Beobachtung	41
Abbildung 16: Verlauf der Entwicklung des Kopfumfang in den beiden Altersgruppen während der spezifischen Beobachtung.....	42
Abbildung 17: Vergleich des intrauterinen Wachstumsverlaufs mit postnatalen Wachstumsverläufen von Frühgeborenen	55

7.4 Daten der Erstversorgung

Tabelle 23: Daten der Erstversorgung, gruppiert nach dem Gestationsalter (vollendete Schwangerschaftswochen (SSW)) bei Geburt

Gestationsalter bei Geburt (vollendete SSW)	Apgar nach 1 Minute	Apgar nach 5 Minuten	Apgar nach 10 Minuten	pH der Arteria umbilicalis	Base-Excess (mmol/l)
24	4,00 ± 2,00	5,33 ± 3,27	6,83 ± 2,56	7,37 ± 0,054	-2,58 ± 4,66
25	7,50 ± 0,55	9,50 ± 0,55	9,67 ± 0,52	7,43 ± 0,22	0,34 ± 1,29
26	4,90 ± 2,36	7,35 ± 2,35	8,45 ± 1,54	7,35 ± 0,82	-3,18 ± 4,05
27	6,29 ± 2,47	8,06 ± 1,60	8,88 ± 0,49	7,37 ± 0,08	-0,82 ± 3,69
28	6,65 ± 2,52	8,39 ± 1,53	9,17 ± 0,94	7,32 ± 0,16	-2,96 ± 6,42
29	7,31 ± 1,38	9,23 ± 0,73	8,85 ± 1,86	7,30 ± 0,09	-3,31 ± 2,91
Gesamt	6,14 ± 2,39	8,07 ± 2,03	8,76 ± 1,45	7,345 ± 0,11	-2,38 ± 4,54

Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 24: Daten der Erstversorgung, gruppiert nach Geschlecht

	Apgar nach 1 Minute	Apgar nach 5 Minuten	Apgar nach 10 Minuten	Nabelschnur-pH	Base-Excess bei Geburt (mmol/l)
männlich	5,97 ± 2,35	7,92 ± 2,34	8,51 ± 1,73	7,33 ± 0,13	-3,09 ± 5,20
weiblich	6,28 ± 2,45	8,20 ± 1,73	8,98 ± 1,15	7,36 ± 0,08	-1,72 ± 3,79

Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 25: Daten der Erstversorgung, gruppiert nach Altersgruppe

Gruppe	Apgar nach 1 Minute	Apgar nach 5 Minuten	Apgar nach 10 Minuten	pH der Arteria umbilicalis	Base-Excess (mmol/l)
1	5,59 ± 2,41	7,61 ± 2,32	8,55 ± 1,52	7,37 ± 0,08	-1,85 ± 3,89
2	6,89 ± 2,18	8,69 ± 1,35	9,06 ± 1,33	7,31 ± 0,14	-3,10 ± 5,28
p-Wert +	0,07	0,023	0,034	0,042	0,535

Alter der Kinder bei der Geburt: Gruppe 1 – 24+0 bis 27+6 SSW, Gruppe 2 – 28+0 bis 29+6 SSW
 Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen
 +Mann-Whitney-U-Test

Danksagung

Ich möchte mich besonders bei Frau Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczény für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken. Frau Prof. Genzel-Boroviczény war stets erreichbar und stand mir motivierend und geduldig zur Seite.

Mein Dank gilt darüberhinaus Frau Dr. Alexandra Puchwein-Schwepcke. Frau Dr. Puchwein-Schwepcke hat außerordentlich hilfsbereit und freundlich einen wertvollen Teil der Betreuung übernommen und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein großer Dank gilt auch dem Pflegepersonal der Intensivstation Maistraße, die mir geduldig die Pflegekurven erläutert und viele Detailinformationen zu Messungs- und Fütterungsabläufen gegeben haben.

Darüberhinaus möchte ich mich bei der Universität Calgary für die schnelle und unkomplizierte Bereitstellung der Z-Score- und Perzentilenrechner bedanken.

Bei meinen Eltern und Freunden möchte ich mich für die Unterstützung und die wertvollen Ratschläge bedanken.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

—
Stefanie Schneider, geboren am 27.12.1991

Name, Vorname, Geburtsdatum

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Wachstumsverhalten gesunder Frühgeborener mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht
unter vollenteraler Ernährung mit verstärkter Muttermilch auf der neonatologischen
Intensivstation der Frauenklinik Maistraße

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.05.2022

Stefanie Schneider

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand