

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde IV  
(Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin)

**Auswirkungen der Ernährung sehr kleiner Frühgeborener  
nach Geburt auf das Wachstum bis ins 6. Lebensjahr**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Doll, Jan-Niklas**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

Tag der Disputation: 31.08.2021

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Überblick .....	9
1.2	Ernährung Frühgeborener .....	11
1.2.1	Parenterale Ernährung Frühgeborener .....	12
1.2.2	Enterale Ernährung Frühgeborener .....	13
1.2.3	Auswirkungen der Ernährung Frühgeborener .....	15
1.2.3.1	Epigenetische Prägung (Programming) der Entwicklung .....	15
1.2.3.2	Neurologische Folgen.....	16
1.2.3.3	Metabolische Folgen.....	18
1.2.4	Ernährungsregime Neonatologie Tübingen.....	19
1.3	Ziel der Studie und Fragestellung .....	21
2	Methoden.....	22
2.1	Studiendesign.....	22
2.2	Patientenkollektiv.....	22
2.2.1	Studienpopulation .....	22
2.2.2	Einschlusskriterien.....	22
2.2.3	Ausschlusskriterien.....	22
2.2.4	Abbruchkriterien .....	23
2.2.5	Patienten .....	23
2.3	Datenerhebung.....	23
2.3.1	Ablauf .....	23
2.3.2	Datenquellen .....	24
2.4	Verwendete Software .....	26
2.5	Statistische Methoden .....	27
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Vergleich der Kohorten .....	30
3.1.1	Basisdaten.....	30
3.1.2	Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis oder fokaler intestinaler Perforation .....	32
3.1.3	Postnataler stationärer Aufenthalt.....	33
3.1.4	Entlassung aus stationärer Behandlung.....	37
3.1.5	Wachstumsdaten.....	38
3.1.5.1	Absolute Wachstumsparameter.....	38

3.1.5.1.1	Kinderuntersuchung U5.....	38
3.1.5.1.2	Kinderuntersuchung U6.....	38
3.1.5.1.3	Kinderuntersuchung U7.....	39
3.1.5.1.4	Kinderuntersuchung U8.....	39
3.1.5.1.5	Kinderuntersuchung U9.....	39
3.1.5.2	Wachstumsparameter als Standard Deviation Score.....	40
3.1.5.2.1	Gewichts-SDS.....	40
3.1.5.2.2	Kopfumfangs-SDS.....	41
3.1.5.2.3	Längen-SDS.....	42
3.1.5.2.4	BMI-SDS.....	43
3.1.6	Anthropometrische Daten der Eltern.....	45
3.2	Uni-/ multivariate Analyse.....	46
3.2.1	Prognostische Faktoren für das Wachstum zur U9.....	46
3.2.1.1	Einfluss und Zielgrößen.....	46
3.2.1.2	Univariate Ergebnisse.....	48
3.2.1.3	Multivariate Ergebnisse.....	49
3.2.1.3.1	Zielgröße Gewichts-SDS zum Zeitpunkt der U9.....	49
3.2.1.3.2	Zielgröße Kopfumfangs-SDS zum Zeitpunkt U9.....	50
3.2.1.3.3	Zielgröße Längen-SDS zum Zeitpunkt der U9.....	51
3.2.1.3.4	Zielgröße BMI-SDS zum Zeitpunkt U9.....	51
3.2.1.3.5	Gegenüberstellung der beiden Modellierungen.....	52
3.2.2	Modellierung des Gewichtsverlaufs innerhalb der ersten 6 Lebensjahre sowie den Verlauf beeinflussende Faktoren.....	53
3.2.2.1	Modellierung mittels gemischter linearer Modelle: Einflussgrößen auf Achsenabschnitt und Verlauf für den Zeitabschnitt 0 – 42 Wochen.....	54
3.2.2.1.1	Univariate Ergebnisse.....	54
3.2.2.1.2	Multivariate Ergebnisse.....	54
3.2.2.2	Modellierung mittels gemischter linearer Modelle: Einflussgrößen auf Achsenabschnitt und Verlauf für den Zeitabschnitt 42 - 300 Wochen.....	59
3.2.2.2.1	Univariate Ergebnisse.....	59
3.2.2.2.2	Multivariate Ergebnisse.....	60
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	64
3.3.1	Vergleich der Kohorten.....	64
3.3.2	Prognostische Faktoren für das Wachstum zur U9.....	64

3.3.3	Einflussgrößen auf den Gewichtsverlauf-SDS für den Zeitraum 0 – 42 Lebenswochen .....	65
3.3.4	Einflussgrößen auf den Verlauf des Gewichts-SDS für den Zeitraum 42 – 300 Lebenswochen.....	65
4	Diskussion .....	67
4.1	Diskussion der Ergebnisse .....	68
4.1.1	Vergleich der Kohorten .....	68
4.1.2	Prognostische Faktoren für das Wachstum zum Zeitpunkt der U9.....	69
4.1.2.1	Geburtsgewichts-SDS .....	70
4.1.2.2	Gestationsalter .....	73
4.1.2.3	Proteinzufuhr .....	74
4.1.2.4	Energiezufuhr .....	77
4.1.2.5	Ernährung nach gültiger Leitlinie .....	79
4.1.2.6	Auftreten von NEC und FIP .....	80
4.1.2.7	Geschlecht .....	81
4.1.2.8	BMI Vater .....	83
4.1.3	Einflussgrößen auf den Verlauf des Gewichts-SDS für den Zeitraum 0-300 Wochen .....	84
4.1.3.1	Gewichts-SDS zum Zeitpunkt der Geburt .....	84
4.1.3.2	Gestationsalter .....	85
4.1.3.3	Proteinzufuhr .....	86
4.1.3.4	Energiezufuhr .....	87
4.1.3.5	Ernährung nach gültiger Leitlinie .....	88
4.1.3.6	Auftreten von NEC und FIP .....	90
4.1.3.7	Geschlecht .....	91
4.1.3.8	BMI Vater .....	92
4.2	Methodenkritik .....	94
4.3	Fazit .....	97
5	Zusammenfassung .....	99
6	Anhang .....	100
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	100
6.2	Tabellenverzeichnis .....	101
6.3	Literaturverzeichnis.....	102
7	Erklärung zum Eigenanteil .....	108
8	Danksagung .....	109

9	Lebenslauf.....	110
10	Anlagen.....	112
10.1	Ernährungsregime der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen gemäß den Leitlinien 2006/2007 und 2009.....	112
10.2	Prognostische Faktoren für das Wachstum zum Zeitpunkt der U9.....	113
10.2.1	Zielgröße Gewichts-SDS .....	113
10.2.2	Zielgröße Kopfumfangs-SDS .....	113
10.2.3	Zielgröße Längen-SDS: .....	114
10.2.4	Zielgröße BMI-SDS.....	115
10.3	Fragebogen .....	116

## Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate for gestational age (Geburtsgewichts-SDS -2 bis +2)
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
ELBW	Extremely low birth weight, d. h. < 1000 g
EN	Enterale Ernährung
FIP	Fokale intestinale Perforation
GA	Gestationsalter
KG	Körpergewicht
LGA	Large for gestational age (Geburtsgewichts-SDS > 2)
MM	Muttermilch
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
P25	25. Perzentile (1. Quartile)
P75	75. Perzentile (3. Quartile)
PN	Parenterale Ernährung
SD	Standard-Deviation (Standardabweichung)
SDS	Standard-Deviation-Score
SGA	Small for gestational age (Geburtsgewichts-SDS < -2)
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very low birth weight, d. h. < 1500 g

## **1 Einleitung**

### **1.1 Überblick**

Das Überleben und die Versorgung Frühgeborener wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend verbessert. Um diesen Kindern optimale Entwicklungschancen ermöglichen zu können, ist das Wachstum und hierfür wiederum eine optimale Ernährung von zentraler Bedeutung.

Weltweit werden 11% aller Kinder vor dem Erreichen der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) und somit zu früh geboren. (Blencowe et al., 2012) (Tielsch, 2015)

In skandinavischen Ländern liegt die Prävalenz einer Frühgeburt nur bei 5-6%, während in den USA 12-13% aller Kinder zu früh geboren werden; in Mitteleuropa und Deutschland sind es 8-10% (Jorch, Arenz, 2010). 10% dieser Frühgeborenen kommen bereits vor Erreichen der 32. SSW zur Welt, 5% werden schon vor Abschluss der 28. SSW geboren (Frey, Klebanoff, 2016), (Blencowe et al., 2012). 75% aller perinatalen Todesfälle sind Frühgeborene, 40% dieser Kinder sind bereits vor der 32. SSW geboren. (Slattery, Morrison, 2002) (Ananth, Vintzileos, 2006).

Eine stetige Verbesserung der prä-, peri-, und postnatalen Versorgung in neonatologischen Intensivstationen führte in den vergangenen 20 Jahren zu einer deutlichen Steigerung der perinatalen Überlebensrate. Die erhöhte perinatale Überlebenschance insbesondere extrem Frühgeborener kann postnatal zu Komplikationen und Morbidität führen (Stoelhorst et al., 2005). Schätzungen von Jorch & Arenz zufolge sind über 60% der perinatalen Morbidität und 50% der neurologischen Langzeitmorbidität im Kindesalter durch Frühgeburtlichkeit bedingt (Jorch, Arenz, 2010). Nur ein Drittel aller extrem Frühgeborenen erreicht eine bis ins 6. Lebensjahr uneingeschränkte neurologische Entwicklung (Stahlmann et al., 2009).

Verschiedenste Faktoren wie beispielsweise pränatale Einflüsse, sozioökonomischer Status, genetische Faktoren, Geschlecht, das Auftreten von neonatologischen Erkrankungen und Komplikationen sowie die Ernährung beeinflussen das neonatale Wachstum und die weitere Entwicklung des Kindes. Neben der Verbesserung der Prävention von neonatologischen Erkrankungen ist von den oben genannten Faktoren vor allem die Ernährung beeinflussbar. Weil Frühgeborene postnatal sehr schnell an Gewicht zunehmen und initial ca. alle 4-5 Wochen ihr Geburtsgewicht verdoppeln, wesentlich schneller als Reifgeborene, welche durchschnittlich 4-5 Monate benötigen, lassen sich die Ernährungsbedürfnisse eines Frühgeborenen nicht mit denen eines Reifgeborenen gleichsetzen (Jorch, Arenz, 2010).

Um Frühgeborenen möglichst optimale Entwicklungschancen zu ermöglichen, wurden in den letzten Jahren zunehmend wissenschaftliche Untersuchungen zu Wachstum und Ernährung Frühgeborener durchgeführt. Nur eine perfekt an die Bedürfnisse der Frühgeborenen angepasste Ernährung und Versorgung ermöglicht ein uneingeschränktes Wachstum und Gedeihen. In den letzten Jahren wurde vor allem die Wichtigkeit der frühzeitigen und ausreichenden Versorgung mit Aminosäuren und Lipiden unmittelbar postnatal beschrieben. Bezüglich der Versorgung Aminosäuren wird bisher angenommen, dass ein, der fetalen Versorgung möglichst ähnliches Angebot von 3,5-4,5 g/kg/Tag ein, dem intrauterinen Wachstum ähnliches Gedeihen ermöglicht (Tonkin et al., 2014), (Maas et al., 2014). Während auch für andere Bestandteile wie Glucose, Lipide und Elektrolyte notwendige Tagesmengen empfohlen werden (Van Goudoever et al., 2018), ist der Bedarf an anderen Nahrungsbestandteilen wie beispielsweise Cholin oder Vitamine noch nicht genau bekannt (Maas et al., 2017), (Mehedint, Zeisel, 2013). Eine altersentsprechende Ernährung wirkt sich nicht nur auf die unmittelbare postnatale Entwicklung positiv aus, sondern verbessert auch signifikant das neurologische Outcome: Extrem Frühgeborene mit adäquater postnataler Wachstumsgeschwindigkeit und Gewichtszunahme weisen eine deutliche Reduktion neurologischer Langzeitbeeinträchtigungen auf (Ehrenkranz et al., 2006). Stephens et al. zeigten, dass eine höhere Protein- und Energiezufuhr in

der ersten Lebenswoche bei extrem Frühgeborenen die Wahrscheinlichkeit einer späteren Wachstumsrestriktion senkt und zu einer verbesserten neurologischen Entwicklung führt (Stephens et al., 2009).

## **1.2 Ernährung Frühgeborener**

Aufgrund der geringen Energiereserven bei Frühgeborenen besteht die Notwendigkeit, direkt nach der Geburt mit einer ausreichenden Nährstoffzufuhr zu beginnen. Jorch und Arenz beschreiben diesen besonderen Zustand treffend als „Ernährungsnotfall“ (Jorch, Arenz, 2010). Auch wenn die Glykogensynthese des Fetus bereits in der 9. SSW beginnt, nimmt die Glykogenspeicherkapazität der Leber erst unmittelbar vor Geburt deutlich zu, sie erreicht sogar höhere Werte als die eines Erwachsenen (40-60 mg/g Leber). Allerdings wird das meiste gespeicherte Glykogen unmittelbar nach der Geburt verbraucht und ein gesundes Neugeborenes kann ohne exogene Zufuhr nur 10-12 Stunden einen normwertigen Blutzuckerspiegel durch Glykogenolyse aufrechterhalten (Rodeck, Zimmer, 2008). Bei Frühgeborenen sind die Glykogenreserven jedoch deutlich reduziert und diese sind daher auf eine zeitnahe postnatale Glukosezufuhr angewiesen.

Um ein intrauterines Wachstum auch extrauterin erreichen zu können, ist eine Gewichtszunahme von 15 – 20 g/kg/d notwendig (Ehrenkranz et al., 2006). Aufgrund des Gewichtsverlusts in den ersten Lebenstagen, Schwierigkeiten einer ausreichenden Nährstoffzufuhr, der Unreife des gastrointestinalen Systems und somit einer initial verringerten enteralen Aufnahmefähigkeit von Nährstoffen bei extrem Frühgeborenen ist eine adäquate Gewichtszunahme oft schwierig. So berichten beispielweise Ehrenkranz et al. 2006, dass ein Erreichen von Werten oberhalb der 10. Geburtsgewichtspersentile bei Entlassung von der neonatologischen Intensivstation nur in seltenen Fällen möglich war (Ehrenkranz et al., 2006).

Nach Intensivierung der Bemühungen, eine bessere Ernährung Frühgeborener zu erreichen, konnten in den letzten Jahren verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, dass auch ein deutlich besseres postnatales Wachstum möglich ist. So

konnten beispielsweise Maas et al. durch die verbesserte, v.a. früher begonnene postnatale Ernährung und Versorgung der Frühgeborenen ein Wachstum entlang intrauterinen Perzentilen zeigen. Hier erreichten nach 27 Wochen geborene Kinder durchschnittlich bereits am 7. Tag eine vollständig enterale Ernährung und eine Gewichtszunahme von 14,3 g/kg/Tag bis zur Entlassung (Maas et al., 2018).

Intrauterin wird ein Fetus mit Nährstoffen über die Plazenta versorgt, die notwendigen Nährstoffe können somit in der benötigten Menge und Zusammensetzung aus dem mütterlichen Blut aufgenommen und im Übermaß vorliegende oder nicht umsetzbare Nahrungsbestandteile über die Nabelschnur wieder in die Mutter zurückfließen. Postnatal ist bei Frühgeborenen aufgrund einer häufig nur suboptimalen Nährstoffzufuhr eine Mangel- bzw. Überversorgung möglich (Embleton et al., 2015), (Manea et al., 2016), (Donovan et al., 2006). Dies soll im Folgenden genauer betrachtet werden.

Prinzipiell sind verschiedene Ernährungsformen bei Frühgeborenen möglich: eine parenterale Ernährung (PN), eine enterale Ernährung und eine Kombination aus beiden.

### **1.2.1 Parenterale Ernährung Frühgeborener**

Da das Verdauungssystem Frühgeborener nach der Geburt noch unreif und die Nährstoffspeicher extrem begrenzt sind, ist eine PN bei Frühgeborenen unmittelbar nach der Geburt meist unumgänglich (Embleton, Simmer, 2014). Dies gilt insbesondere für Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA) von weniger als 28 SSW (extrem Frühgeborene), bzw. für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000g (sog. ELBW-Kinder<sup>1</sup>). Die Energiereserven eines ELBW-Kindes sind ohne zusätzliche Nährstoffzufuhr nur für die ersten 2 – 3 Lebenstage ausreichend, die vorhandene Mengen an Glucose und in der Leber gespeichertem Glykogen reichen nur erheblich kürzer (Heird, 1999). Die S3-Richtlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfiehlt daher

---

<sup>1</sup> Aus dem Englischen für „ELBW = extremely low birth weight“ – extrem niedriges Geburtsgewicht

eine Versorgung mit initial teilparenteraler Ernährung für alle Frühgeborenen vor der 34. SSW bzw. <2000g Geburtsgewicht (Jochum et al., 2014). Insbesondere für ELBW-Kinder mit gastrointestinalen Störungen wie beispielsweise nekrotisierender Enterokolitis, welche enteral kaum oder keine Nährstoffe aufnehmen können, ist die parenterale Ernährung zeitweise die einzig mögliche (Embleton, Simmer, 2014).

Am häufigsten wird eine Teil-PN zusätzlich zum enteralen Nahrungsaufbau verwendet, wenn der tägliche Nährstoffbedarf des Kindes deutlich über der aktuellen enteralen Zufuhr liegt.

### **1.2.2 Enterale Ernährung Frühgeborener**

Zeitgleich mit einer direkt postnatal begonnenen parenteralen Ernährung erfolgt zumeist der Beginn eines enteralen Nahrungsaufbaus, die vollständig enterale Ernährung (EN) stellt das Ziel für eine dauerhafte Ernährung der Frühgeborenen dar.

Bisher wird davon ausgegangen, dass eine vollständige orale Ernährung eines ELBW unmittelbar nach der Geburt aufgrund der noch unzureichenden enteralen Aufnahmefähigkeit nicht möglich ist (Manea et al., 2016). Die funktionelle und biochemische Reife wird hauptsächlich im 3. Trimester und nach der Geburt erreicht (Fanaro, 2013) und auch die Motilität des Dünndarms entwickelt sich überwiegend erst deutlich nach der 28. Schwangerschaftswoche (Berseeth, 1996). Die chemische und enzymatische Verdauung einzelner Nahrungsbestandteile durch beispielsweise Magensäure, Gallensäuren, Proteasen wie Lipase, Enteropeptidasen und Laktasen etc. ist, bedingt durch deren fehlende Entwicklung, noch nicht vollständig möglich, was eine ausreichende Versorgung durch enterale Aufnahme erschwert (Indrio et al., 2011), (Neu, 2007), (Fanaro, 2013).

Aus Sorge vor dem Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) wurde in einigen Ländern der enterale Nahrungsbeginn über Tage verzögert oder die enterale Nahrungszufuhr nur sehr langsam gesteigert. In einer Meta-Analyse aus sieben randomisierten kontrollierten Studien konnte jedoch kein erhöhtes

NEC-Risiko bei frühzeitiger oraler Ernährung gefunden werden (Morgan et al., 2014). Vorteile eines frühzeitigen enteralen Nahrungsbeginns sind ein schnelleres Wiedererreichen des Geburtsgewichts und ein schnellerer enteraler Nahrungsaufbau.

Innerhalb der letzten Jahre werden vermehrt intensivierete Ernährungskonzepte mit einem raschen, vollständigen enteralen Nahrungsaufbau angewandt (Klingenberg et al., 2012). Eine forcierte enterale Ernährung verhindert eine enterale Mucosaatrophie und fördert das Wachstum sowie die Entwicklung des gesamten Gastrointestinaltrakts (Neu, 2007). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine bereits am ersten Lebenstag begonnene enterale Nahrungszufuhr in Kombination mit intravenöser Lipid- und Aminosäurezufuhr im Vergleich zu einer erst am dritten Tag begonnenen enteralen Ernährung eine gesteigerte Gewichts- und Längenzunahme ermöglicht (Dinerstein et al., 2006). Ein „aggressiveres“ Ernährungsregime mit gesteigerter Proteinzufuhr und kürzerer parenteraler Ernährung führte zudem zu schnellerer Zunahme von Gewicht und Kopfumfang (Mariani et al., 2018).

Das frühe Erreichen einer vollständigen EN hilft Risiken der parenteralen Ernährung zu vermeiden; die Zeit zum Erreichen dieser vollständigen EN verkürzt sich durch den früheren Beginn und vor allem auch durch eine rasche Steigerung der enteralen Ernährungszufuhr mit bis zu 30 ml/kg/Tag (Morgan et al., 2014). Entgegen früherer Annahmen konnte durch diese rasche enterale Nahrungssteigerung kein vermehrtes Vorkommen einer NEC beobachtet werden (Morgan et al., 2014), (Morgan et al., 2013), (Dorling et al., 2019). In einer aktuellen Studie untersuchten Dorling et al. eine Kohorte von 2804 VLBW-Kindern und erhöhten hierbei die tägliche Muttermilchzufuhr einer Kohorte von 1394 VLBW-Kindern täglich um 30 ml/kg/d, in der Kontrollgruppe aus 1399 Frühgeborenen dagegen nur um 18 ml/kg/d. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Wachstum (Z-score Veränderung für Gewicht und Kopfumfang), Auftreten von NEC, Mortalitätsrate, neurologischer Entwicklungseinschränkung oder late onset sepsis gezeigt werden (Dorling et al., 2019).

### **1.2.3 Auswirkungen der Ernährung Frühgeborener**

Die Auswirkungen der postnatalen Ernährung extrem Frühgeborener sind weitreichend. So bedingt die Ernährung ex-utero nicht nur das unmittelbare Wachstum und Gedeihen, sondern die neurologische, motorische und metabolische Entwicklung des Kindes. Ein kritischer Gesundheitszustand nach Geburt, definiert durch die Dauer der maschinellen Beatmung, ist mit verzögertem späterem Wachstum assoziiert, da die Schwere der Erkrankung die Menge der aufgenommenen Nahrung und somit die mögliche Kalorienzufuhr negativ beeinflusst (Ehrenkranz et al., 2011). Dies ist beispielsweise bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) durch den erhöhten Energiebedarf betroffener Frühgeborener für die Atmung zu erklären. Hieraus leiteten Ehrenkranz et al. den Einfluss der Menge an aufgenommener Nahrung und des Verhältnisses von parenteraler und enteraler Ernährung in den ersten Lebenstagen auf Gewichtszunahme und Kopfumfang im späteren Verlauf ab (Ehrenkranz et al., 2011). Nachfolgend werden neurologische und metabolische Auswirkungen der postnatalen Ernährung auf die spätere Entwicklung erörtert. Doch diese sind längst nicht die einzigen Parameter, welche den Einfluss der Ernährung auf die Entwicklung von ELBW-Kindern beschreiben: So gibt es Hinweise, dass die in geltenden Leitlinien empfohlenen Energie- und Nährstoffmengen für Frühgeborene nur in den wenigsten Fällen bereits in den ersten Lebenstagen erreicht werden. Dieses Defizit kann oft durch die nachfolgende Ernährung nicht mehr aufgeholt werden und führt dann zu postnataler Wachstumsverzögerung, welche bis Entlassung der Kinder anhält (Embleton et al., 2001),(Ng et al., 2017).

#### **1.2.3.1 Epigenetische Prägung (Programming) der Entwicklung**

Das Konzept des fetal Programming geht davon aus, dass ein Stimulus oder eine Beeinträchtigung, welche innerhalb einer bestimmten Entwicklungsperiode auf den Organismus einwirken, lebenslange Auswirkungen zeigen (Lucas, 1991). Dass die Ernährung einen derartigen Einflussfaktor, insbesondere innerhalb der Entwicklungsperiode unmittelbar nach Geburt, darstellen könnte, wurde in mehreren Tierversuchen nachgewiesen: So beeinflusste die postnatale

Ernährung beispielsweise Körperfettgehalt, Blutdruck, Blutfettwerte, Arteriosklerose, Lernen und Verhalten (Smart, 1986), (Lewis et al., 1986).

Da vergleichbare Studien unter Berücksichtigung ethischer Grundsätze nicht am Menschen durchgeführt werden können, lassen sich o.g. Effekte hier nicht im gleichen Maß nachweisen. Allerdings erhöhte eine schnellere Gewichtszunahme nach Geburt bei Frühgeborenen das Risiko kardiovaskulärer Veränderungen, ähnlich denen bei Diabetes mellitus oder Nikotinabusus (Singhal et al., 2004). Kinder, die postnatal wachstumsbeschleunigende Ernährung erhielten, wiesen zudem ein höheres Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms auf (Lucas, 2005).

Weitere mögliche Einflussfaktoren eines postnatalen Programming wie beispielsweise Ernährungszusammensetzung, Ernährung mit MM, intrauterines Gedeihen und Lebensstil sind Teile aktueller Studien, da ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge unabdingbar für eine bessere Versorgung von früh- und reifgeborenen Kindern ist.

### **1.2.3.2 Neurologische Folgen**

Frühgeborene haben ein höheres Risiko für neurologische und sensorische Morbidität im Vergleich zu Reifgeborenen, besonders sind extrem Frühgeborene vor der 28. SSW betroffen. So ist eine Geburt vor der vollendeten 28. SSW sowie ein Geburtsgewicht unterhalb von 1000 g mit einer wesentlich höheren Inzidenz an neurologischer und sensorischer Morbidität verbunden (Vohr et al., 2000). Um die extrauterine Entwicklung dem intrauterinen Gedeihen möglichst anzupassen, kommt der Ernährung Frühgeborener somit auch bezüglich der neurologischen Entwicklung der Kinder eine entscheidende Rolle zu: Eine schnellere Zunahme von Gewicht und Kopfumfang, bedingt durch die postnatale Ernährung, senkt die Inzidenz eines erniedrigten Mental und Psychomotor Development Index und auch das Risiko für Zerebralpareesen im Alter von 18 – 22 Monaten (Ehrenkranz et al., 2006).

Franz et al. fanden Hinweise darauf, dass die neurologische Entwicklung von Kindern mit unzureichender postnataler Gewichtszunahme schlechter verläuft (Franz et al., 2009). Dementsprechend ist naheliegend, dass die Ernährung

und das Gedeihen eine wichtige Rolle für die spätere neurologische Entwicklung spielen, allerdings ist dieser Zusammenhang nicht zwingend. Denn ein Frühgeborenes, welches aufgrund verschiedener Erkrankungen wie beispielsweise einer BPD nicht perzentilengerecht gedeiht, hat möglicherweise einen durch die Erkrankung bedingten höheren Verbrauch an Kalorien, der z.B. bei der BPD durch eine erhöhte Atemtätigkeit erklärbar ist. Dennoch scheint eine geringere Zunahme des Kopfumfangs während des extrauterinen Wachstums mit neurologischen Auffälligkeiten und motorischen Einschränkungen im Alter von 5 Jahren verbunden zu sein. Weiterhin könnte eine schnellere postnatale Gewichtszunahme zu einer besseren kognitiven Entwicklung führen (Franz et al., 2009). Die Geschwindigkeit der Gewichtszunahme von ELBW-Kindern nach Geburt ist somit als ein signifikanter Prädiktor für neurologische Beeinträchtigungen und Mortalität im Alter von 3 Jahren zu werten (Maruyama et al., 2015). Das Langzeitoutcome hinsichtlich neurologischer und motorischer Entwicklung kann somit möglicherweise durch eine Verbesserung des neonatalen Wachstums verbessert werden (Franz et al., 2009).

Jedoch sind nicht nur Wachstumsgeschwindigkeit und Gewichtszunahme ausschlaggebend, sondern auch die Zusammensetzung der postnatal zugeführten Nahrung. Stephens et al. zeigten, dass eine um 10 kcal/kg/Tag innerhalb der ersten Lebenswoche erhöhte Energieaufnahme bei ELBW-Kindern zu jeweils einen um 4,6 Punkte erhöhten Mental Development Index (MDI) im Bayley II-Test führte. Ebenso führte eine innerhalb der ersten Woche um 1 g/kg/Tag erhöhte Zufuhr von Proteinen zu einer Steigerung des MDI um 8 Punkte. Eine erhöhte Energie- und Proteinaufnahme scheint zusätzlich die Wahrscheinlichkeit von Wachstumseinschränkungen zu vermindern (Stephens et al., 2009). Auch Ohnishi et al. konnten durch einen postnatal deutlich erhöhten Zusatz von Aminosäuren zur Nahrung von ELBW-Kindern einen verbesserten Kyoto Scale of Psychological Development-(KSPD)-Score im Alter von 18 Monaten und 3 Jahren sowie eine Zunahme des Kopfumfangs im Alter von 3 Jahren erreichen (Ohnishi et al., 2016).

Allerdings scheint die Schlussfolgerung, dass eine erhöhte Proteinzufuhr postnatal immer zu einem gesteigerten Wachstum führt, nicht zutreffend zu sein. So führte eine Steigerung der Proteinzufuhr um 0,6 g/kg/Tag auf dann durchschnittlich 4,3 g/kg/Tag bei ELBW-Kindern zu keinem verbesserten Kopfwachstum. Hieraus könnte man zum einen schließen, dass das durch Proteinzufuhr bedingte Wachstum einer Art Ceiling-Effekt unterliegt oder aber annehmen, dass andere Nahrungsbestandteile nicht in altersentsprechender Menge vorlagen und hierdurch ein schnelleres Wachstum verhindert wurde (Maas et al., 2017).

### **1.2.3.3 Metabolische Folgen**

Eine schnelle postnatale Wachstumsgeschwindigkeit und Gewichtszunahme von Frühgeborenen scheint sich auch auf die metabolische Langzeitentwicklung dieser Kinder auszuwirken. Frühgeborene zeigen im Vergleich zu Reifgeborenen eine deutlich veränderte Körperzusammensetzung: Während die fettfreie Masse bei Frühgeborenen deutlich geringer ist als bei Reifgeborenen, ist ihr prozentuale Fettanteil höher als der Reifgeborener zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins und auch im Verlauf der ersten 2 Lebensjahre (Johnson et al., 2012), (Raaijmakers et al., 2017). Ebenso haben ELBW Kinder im Vergleich zu Reifgeborenen einen signifikant erhöhten Anteil von Leber- und Pankreasfett und eine höhere prozentuale abdominelle subkutane Fettmasse (Crane et al., 2016). Hohe Energiezufuhr unmittelbar nach Geburt kann zu einem übermäßigen Wachstum insbesondere des Fettgewebes und somit langfristig zu Adipositas führen (Su, 2014). Stettler et al. konnten zeigen, dass eine schnellere Gewichtszunahme bei Reifgeborenen in den ersten 4 Lebensmonaten das Übergewichtsrisiko im Alter von 7 Jahren unabhängig vom Geburtsgewicht signifikant erhöht (Stettler et al., 2002).

Des Weiteren scheint Frühgeburtlichkeit mit einer veränderten Insulinsensitivität in der späteren Kindheit verbunden zu sein: Zum einen ist das Risiko der Entwicklung eines Typ II Diabetes bei Kindern mit weniger als 1000g Geburtsgewicht um 50% erhöht (Pilgaard et al., 2010), zum anderen ist eine schnelle Ge-

wichtszunahme unmittelbar nach Geburt mit sinkender Insulinsensitivität assoziiert; ob diese Effekte bis ins Erwachsenenalter anhalten ist jedoch nicht geklärt (Tinnion et al., 2014), (Fewtrell et al., 2000). Eine starke Längenzunahme zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr und eine rasche Gewichtszunahme zwischen 2 und 21 Jahren bei ehemals frühgeborenen Kindern ist signifikant mit geringerer Insulinsensitivität assoziiert (Rotteveel et al., 2008).

In einer Kohorte von Kindern mit <1000 g Geburtsgewicht führte eine hohe Proteinaufnahme (1g/kg/Tag an Tag 1 mit Steigerung auf 2,5 g/kg/Tag parenteral und bis zu 4 g/kg/Tag enteral) bis ins Alter von 4, 6 und 9,5 Lebensjahren initial zu einem schnelleren postnatalen Wachstum. Allerdings ließen sich bei den betroffenen Frühgeborenen im Alter von 9,5 Jahren erhöhte Nüchterninsulinspiegel, ein erhöhter prozentualer Körperfettanteil und ein geringerer HDL-Cholesterinspiegel nachweisen. Dies führte zu der These, dass der Nüchtern-Insulinspiegel und der prozentuale Anteil der abdominalen Fettmasse umso höher ist, je höher die tägliche Proteinaufnahme nach Geburt eines Frühgeborenen war. Entsprechend wäre der der HDL-Cholesterinspiegel im Alter von 10 Jahren umso tiefer (Stutte et al., 2017).

#### **1.2.4 Ernährungsregime Neonatologie Tübingen**

Die Ernährung und Versorgung Frühgeborener unterliegen seit Jahren stetiger Reevaluation und Veränderung. Im Vordergrund der Ernährung nach Geburt steht der direkt in den ersten Lebensstunden beginnende enterale Nahrungsaufbau sowie eine möglichst rasche Umstellung auf eine rein enterale Ernährung. Bevorzugt wird Milch der eigenen Mutter eingesetzt und im Verlauf mit einem Multikomponenten-Fortifier zur adäquaten Versorgung u.a. mit Eiweiß, Kalorienzufuhr, Vitamin- und Spurenelementen angereichert. Falls keine Muttermilch verfügbar ist wird Frühgeborenenformula (z.B. Beba FN, Nestle, Frankfurt) eingesetzt. Als adäquates Wachstum der Frühgeborenen wird die fetale Wachstumsrate bzw. ein Wachstum entlang der intrauterinen Perzentilen angesehen. Dafür wird eine Gewichtszunahme von 20g/kg/d, ein Längenwachstum

von 0,8 – 1,0 cm/Woche und eine Steigerung des Kopfumfangs von 0,5 – 0,8 cm/Woche angestrebt.

Mitte des Jahres 2009 wurde die bis dahin in der Abt. Neonatologie des UK Tübingen etablierte Ernährungs-Leitlinie für Frühgeborene durch eine überarbeitete Version ersetzt, um einen schnelleren enteralen Nahrungsbau zu ermöglichen und die parenterale Nährstoffzufuhr direkt postnatal zu verbessern.

Die wesentlichen Veränderungen in der Leitlinie von 2009 gegenüber der vorherigen Version waren folgende:

1. Parenterale Fettzufuhr bereits ab Tag 1 mit 1g/kg/d und Steigerung um täglich 0,5g/kg/d (zuvor mit 0,4g/kg ab Tag 3 und Steigerung um täglich 0,5g/kg/d bis zur maximalen Zufuhr von 3g/kg/d)
2. Parenterale Eiweißgabe am Tag 1 mit 3g/kg/d (zuvor 2,5g/kg/d)
3. Eine höhere parenterale Flüssigkeitszufuhr in den ersten Lebenstagen
4. Erhöhung der täglichen enteralen Nahrungssteigerungsmenge von 15-20ml/kg/Tag auf 25-30ml/kg/Tag
5. Ein früherer Einsatz des Muttermilchfortifiers FM85 (Nestle, Frankfurt) ab dem 4. Lebenstag und schnellere Steigerung von 2,5% auf 5% (zuvor Beginn am 6. Lebenstag)

Die in Anlage 10.1 befindliche Tabelle veranschaulicht die Änderung im parenteralen und enteralen Nahrungsaufbau der Frühgeborenen, deren Auswirkungen in dieser Studie longitudinal ausgewertet wurden. Die Frühgeborenen der Kohorte 2006/2007 wurden hierbei nach der alten Leitlinie von 2006/2007 ernährt, während die Kohorte 2010 nach dem im Jahr 2009 überarbeiteten Konzept versorgt wurde.

### **1.3 Ziel der Studie und Fragestellung**

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, welche Auswirkungen die Ernährung von ELBW-Kindern auf das Wachstum zum Zeitpunkt der Kindervorsorgeuntersuchung U9 im Alter von 5 Jahren (60-64 Monate) hat und ob ein langfristiger Effekt des o.g. veränderten Ernährungsregimes nachzuweisen ist. Da in der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen die Ernährungsdaten der Neonatalzeit beider Kohorten bereits vorliegen, sollen diese anhand ihres Wachstums nachverfolgt werden.

Im Detail sollen in der vorliegenden Studie folgende Fragen untersucht werden:

1. Gibt es Hinweise auf eine ernährungsbedingte Adipositas-Entwicklung Frühgeborener zum Zeitpunkt der Kindervorsorgeuntersuchung U9 im Alter von 60-64 Lebensmonaten?
2. Wie verhält sich das Wachstum von Frühgeborenen nach Entlassung bis zum Zeitpunkt der U9?
3. Welche Faktoren beeinflussen die Wachstumsentwicklung gemessen an den Größen Gewichts-SDS, Längen-SDS, Kopfumfangs-SDS sowie BMI-SDS zum Zeitpunkt der U9?
4. Existieren prognostische Faktoren für das Wachstum dieser Frühgeborenen zum Zeitpunkt der U9?

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie geplant und durchgeführt. Verglichen wurden die o.g. Kohorten der Jahre 2006/2007 und 2010 hinsichtlich ihres Wachstums bis ins 6. Lebensjahr. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigte zuvor die Studie (Projektnummer 210/2018BO2) und mindestens 1 Erziehungsberechtigter erteilte sein schriftliches Einverständnis.

### **2.2 Patientenkollektiv**

#### **2.2.1 Studienpopulation**

Die Studie umfasste Frühgeborene, die vor dem Erreichen der 28 0/7 SSW geboren wurden und/oder ein Geburtsgewicht unter 1000 g aufwiesen und postnatal in der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden. Es wurden zwei verschiedene Patientengruppen nach oben genannten Kriterien untersucht: Die Kohorte 2006/2007 umfasste alle Frühgeborenen, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2007 im UKT geboren und behandelt wurden; die Kohorte 2010 alle Frühgeborenen des Zeitraums 01.01. – 31.12.2010.

#### **2.2.2 Einschlusskriterien**

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, deren Gestationsalter <28 0/7 SSW oder deren Geburtsgewicht <1000 g lag und die in den oben genannten Zeiträumen geboren und in Tübingen behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Studie lag das Alter der Kinder somit zwischen 6-12 Jahren.

#### **2.2.3 Ausschlusskriterien**

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Kinder, die vor Erreichen des 6. Lebensjahres bereits verstorben waren. Weitere Ausschlusskriterien waren die Geburt in einem anderen Klinikum mit anschließender Verlegung nach Tübingen sowie eine nicht in Tübingen erfolgte postnatale Versorgung.

#### **2.2.4 Abbruchkriterien**

Abbruchkriterien waren das Widerrufen der Einverständniserklärung oder der Wunsch nach Löschung der Datensätze.

#### **2.2.5 Patienten**

Im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2007 und 01.01.2010 bis 31.12.2010 wurden in der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen 163 Kinder geboren, die entweder ein Geburtsgewicht von weniger als 1000 g aufwiesen oder vor 28 0/7 SSW geboren wurden. Insgesamt 18 dieser Patienten waren vor Erreichen des 6. Lebensjahres bereits verstorben und mussten daher aus der Studie ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 145 Patienten (59 männlich/ 86 weiblich) wurden alle mit ihren Daten aus dem initialen stationären Aufenthalt in diese Auswertung eingeschlossen. Lediglich eine Messung (Patient 2007-44 zum Zeitpunkt 7) wurde aus der multivariaten Betrachtung ausgeschlossen, da es sich um einen extremen, unplausiblen Wert handelte, welcher den Mittelwert zum entsprechenden Zeitpunkt stark beeinflusste und die Standardabweichung erhöhte. Es handelte sich in diesem Fall um eine Gewichtszunahme von 12,6 kg auf 26,5 kg zwischen 4 und 5,5 Jahren; dies ohne relevante Zunahme von Kopfumfang oder Körperlänge.

### **2.3 Datenerhebung**

#### **2.3.1 Ablauf**

Die klinischen Daten der Frühgeborenen von Geburt bis zur Entlassung waren bereits von der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen erhoben worden, da sie bereits Gegenstand früherer Studien waren.

Die Erfassung der Wachstumsdaten der Kinder nach Entlassung bis zum 6. Lebensjahr erfolgte durch einen Fragebogen. Die jeweiligen Eltern der in die Studie eingeschlossenen Kinder wurden schriftlich und telefonisch um Rückmeldung gebeten. Die entsprechenden anthropometrischen Daten der Kinder wurden dem Kinderuntersuchungsheft entnommen, die darüber hinaus gehen-

den Parameter von den Eltern ergänzt. Bei 57 Patienten wurde aufgrund von veralteten Kontaktdaten das zuständige Meldeamt kontaktiert und um Übermittlung aktueller Adressdaten gebeten. Zusätzlich wurde in 46 Fällen der behandelnde Kinderarzt des Patienten sowie in 29 Fällen der behandelnde Frauenarzt der Mutter kontaktiert, um aktualisierte Kontaktdaten zu erhalten. Im Falle fehlender schriftlicher Rückmeldung oder telefonischer Erreichbarkeit wurden die Eltern erneut schriftlich kontaktiert. Viele der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten sich im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen bereits zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Neoambulanz oder dem Sozialpädiatrischen Zentrum des UK Tübingen vorgestellt. Die Daten dieser Untersuchungen wurden, wie vorher von der Ethikkommission genehmigt, im Falle fehlender oder unvollständiger Rückmeldung verwendet, um einen möglichst vollständigen Datensatz zu erhalten.

### **2.3.2 Datenquellen**

Aus dem abteilungsinternen Patientendatenmanagementsystem (Neodat©) wurden folgende Parameter erhoben:

- Basisdaten
  - Geburtsdatum
  - Geburtsgewicht
  - Geburtslänge
  - Geburtskopfumfang
  - Gestationsalter bei Geburt
  - Geschlecht
  - Mehrling/Einling
  - APGAR 5 und 10 Minuten nach Geburt
  - pH Nabelarterie
  - CRIB-Score
  - Vorkommen NEC/ Vorkommen FIP

- Parameter bei Entlassung aus der stationären Behandlung:
  - Alter
  - Datum
  - Gewicht
  - Kopfumfang
  - Länge

Aus vorhergegangenen Arbeiten, die in der Tübinger Neonatologie erstellt wurden (Full, 2017) (Mitt, 2015) wurde folgendes ausgewertet:

- Ernährung während des postnatalen stationären Aufenthalts
  - Lebensalter in Tagen, zu dem ein vollständiger Nahrungsaufbau (140ml/kg KG per os) erreicht wurde
  - Zeitraum bis zum Ende der Teilsondierung
  - Kumulative Zufuhr in den ersten 7, 14, 28 Lebenstagen von:
    - parenteralem Eiweiß in g/kg KG
    - gesamtem Eiweiß in g/kg KG
    - gesamter Energiezufuhr in kcal/kg KG

Aus den Krankenakten der Patienten bzw. Arzt- oder Therapeutenbriefen der Patienten der Neoambulanz und des Sozialpädiatrischen Zentrums Tübingen wurden erhoben:

- Wachstums- und Entwicklungsdaten der Patienten
  - Datum/ Alter der Patienten
  - Körpergewicht in g
  - Kopfumfang in cm
  - Körperlänge in cm

Durch den Elternfragebogen wurden erhoben:

- Wachstumsdaten der Patienten, entnommen und übertragen aus dem Kinderuntersuchungsheft und den Vorsorgeuntersuchungen U5 – U9
  - Teilnahme an/ Datum der Kinderuntersuchungen

- Alter bei Teilnahme
- Körpergewicht in g
- Kopfumfang in cm
- Körperlänge in cm
- Anthropometrische Daten der Eltern
  - Körperlänge der Mutter in m
  - Aktuelles Körpergewicht der Mutter in kg
  - Körperlänge des Vaters in m
  - Aktuelles Körpergewicht des Vaters in kg

## **2.4 Verwendete Software**

Die Daten der Patienten bei Geburt und während des stationären Aufenthalts wurden mit Hilfe von Neodat© der Firma PaedSoft erfasst. Die Daten aus vorherigen Arbeiten der Neonatologie lagen bereits in Form mithilfe des Programms Microsoft Excel 2010 erstellten Tabellen vor, die Daten der Arzt- und Therapeutenberichte in Form von Microsoft Word 2010 Dokumenten. Erfasst, organisiert und verarbeitet wurden diese Daten über Microsoft Excel 2010.

Der SDS für Gewicht, Kopfumfang, Länge und BMI wurde mit dem Add-in LMSgrowth (Version 2.14) für Microsoft Excel berechnet, die Referenzpopulation war die beschriebene britische Wachstumsreferenz aus dem Jahr 1990 von Cole et al. (Cole et al., 1998). In dieser Arbeit wurden mit beschriebener Software durchgehend SDS-Werte berechnet, diese hierbei ermittelten Werte weichen leicht von denen für den z-score ab, da letzterer, nicht jedoch der SDS, eine asymmetrische Verteilung der Messwerte berücksichtigt.

Die deskriptive Statistik erfolgte teilweise ebenfalls über Microsoft Excel 2010, für die weitere Beschreibung und Interpretation der Daten sowie die Berechnung des Mann-Whitney- bzw. Chi-Quadrat-Tests wurde zudem die Statistiksoftware GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc.) verwendet. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM).

## 2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte zunächst deskriptiv als Median (P25 – P75) beziehungsweise (bei Normalverteilung) als Mittelwert. Das altersentsprechende Gedeihen und Wachstum der Kinder wurde durch den Standardabweichungsscore (SDS) beschrieben.

Grafisch wurden die erhobenen Daten als Box-Whisker-Plots dargestellt, gemäß der Definition von Turkey stellen die Boxen hierbei jeweils Median und Quartilen dar, während die Länge des Whiskers dem jeweils 1,5-fachen Interquartilenabstand entspricht. Die nicht normalverteilten Daten wurden mithilfe des Mann-Whitney-Tests verglichen, das Signifikanzniveau auf  $\alpha=0,05$  festgelegt.

Nach der deskriptiven Statistik erfolgte eine weitere Auswertung durch univariate Analyse sowie multivariate Modellierung der Daten anhand generalisierter linearer Modelle. Die Berechnung und Auswertung sowie die statistische Beratung erfolgte hierbei durch das Center for Pediatric Clinical Studies der Kinderklinik Tübingen (Frau Dr. biol. hum. C. Engel). Ziel der univariaten Analyse war die Identifikation möglicher prognostischer Faktoren auf verschiedene Zielgrößen der Patienten im Alter von 59 – 68 Monaten, welche anschließend in die multivariate Modellierung aufgenommen wurden. Zudem erfolgte eine Modellierung der Gewichtsentwicklung der Kinder, welche multivariat auf mögliche Einflussgrößen untersucht wurde.

Um die Stabilität der Modelle zu überprüfen, wurden jeweils zwei Modellierungen durchgeführt: Modellierung 1 ausgehend von den auffälligen Ergebnissen der univariaten Analysen sowie Modellierung 2 ausgehend von einem Kompletmodell mit allen 8 durch vorherige univariate Analyse als potentielle Einflussgrößen identifizierte Faktoren.

Bei der Modellierung wurde wie folgt vorgegangen:

Modellierung 1: Zunächst wurden für die Modellierung die in der univariaten Modellierung auffälligen Faktoren in das komplette Modell integriert. Bei der Auswahl der prognostischen Faktoren für die multivariaten Analysen wurde die

Grenze für den p-Wert bei der univariaten Analyse auf 0,1 ausgedehnt, da es sich um eine hypothesengenerierende Auswertung handelt.

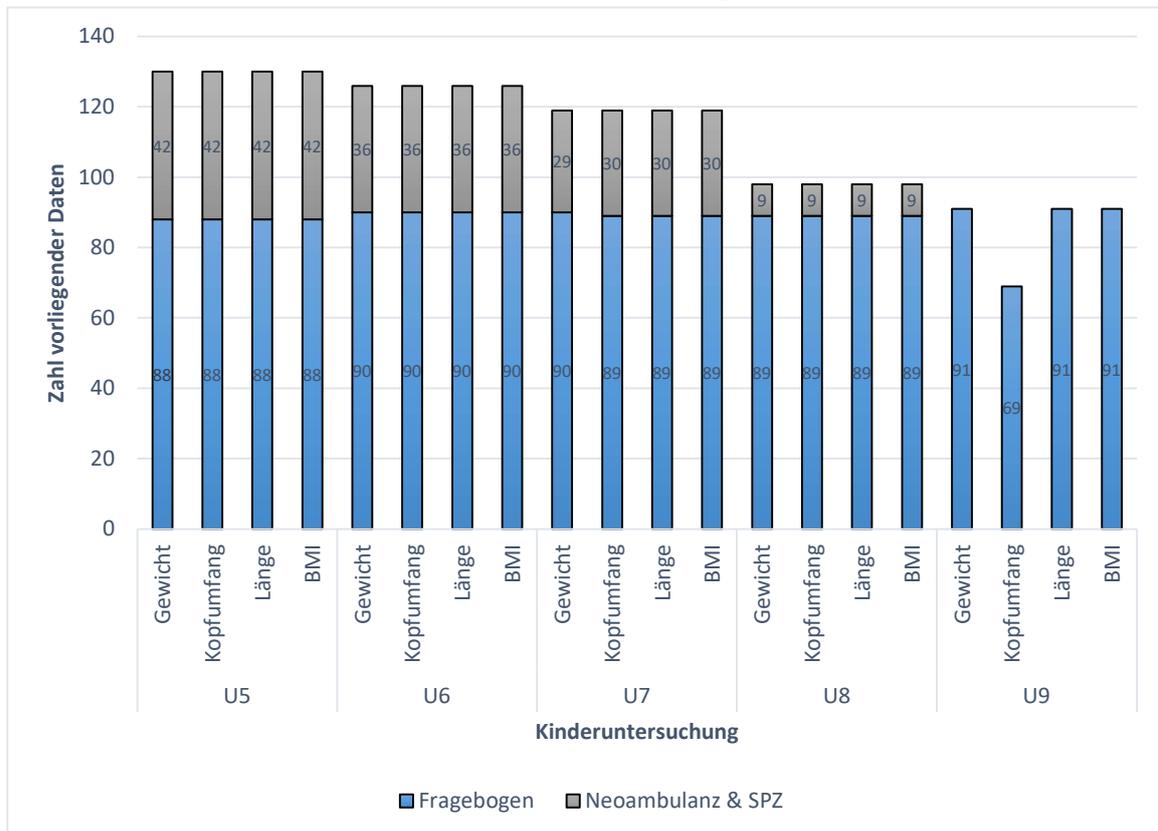
Für das beste Modell wurden die Faktoren behalten, welche im kompletten Modell einen p-Wert  $<0,05$  zeigten.

Modellierung 2: Um die Stabilität des Endmodells zu überprüfen, wurde jedes Modell erneut modelliert, ausgehend von einem Modell, in welches alle acht Faktoren (welche durch vorherige univariate Analysen als potentielle Einflussgrößen identifiziert wurden) aufgenommen wurden, um diese dann schrittweise zu eliminieren (jeweils der Faktor mit dem höchsten p-Wert entfällt), bis nur noch Faktoren mit  $p < 0,05$  im Modell verbleiben.

Jedes Modell wurde auf mögliche Wechselwirkungen geprüft. Wenn diese nicht erwähnt sind, wurden keine gefunden. Die Vorgehensweise und Interpretation der Ergebnisse erfolgte nach Singer et al. (Singer et al., 2003).

### 3 Ergebnisse

Von den 163 im Untersuchungszeitraum aufgenommenen Kindern verstarben 18 vor Erreichen des 6. Lebensjahres. Für die übrigen 145 Kindern lagen keine Ausschlusskriterien vor, so dass deren Daten ausgewertet werden konnten.



**Abbildung 1: Datensätze der Follow-up Untersuchungen**

Vorliegende Daten in absoluten Zahlen für die einzelnen erfassten Wachstumsparameter bis ins Alter von 6 Jahren zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

Für alle 145 Kinder lagen die Daten Gestationsalter, Geburtsgewicht, -kopfumfang, -länge, NEC-/ FIP-Status, APGAR nach 5 und 10 Minuten, Nabelarterien-pH und CRIB-Score vollständig vor, ebenfalls für alle bei Entlassung erhobenen Parameter. Für die Ernährung während des postnatalen stationären Aufenthalts fehlten vereinzelt Daten, dies ist in Tabelle 3 genauer dargestellt. Während zum Zeitpunkt der Kinderuntersuchung U5 in Kombination mit den Daten der Neoambulanz und des SPZ eine Follow-up Rate von 90% erreicht werden konnte, sank diese im Verlauf auf U6: 86%, U7: 82%, U8: 68%, U9: 62%. Dies ist in Abbildung 1 dargestellt

### 3.1 Vergleich der Kohorten

#### 3.1.1 Basisdaten

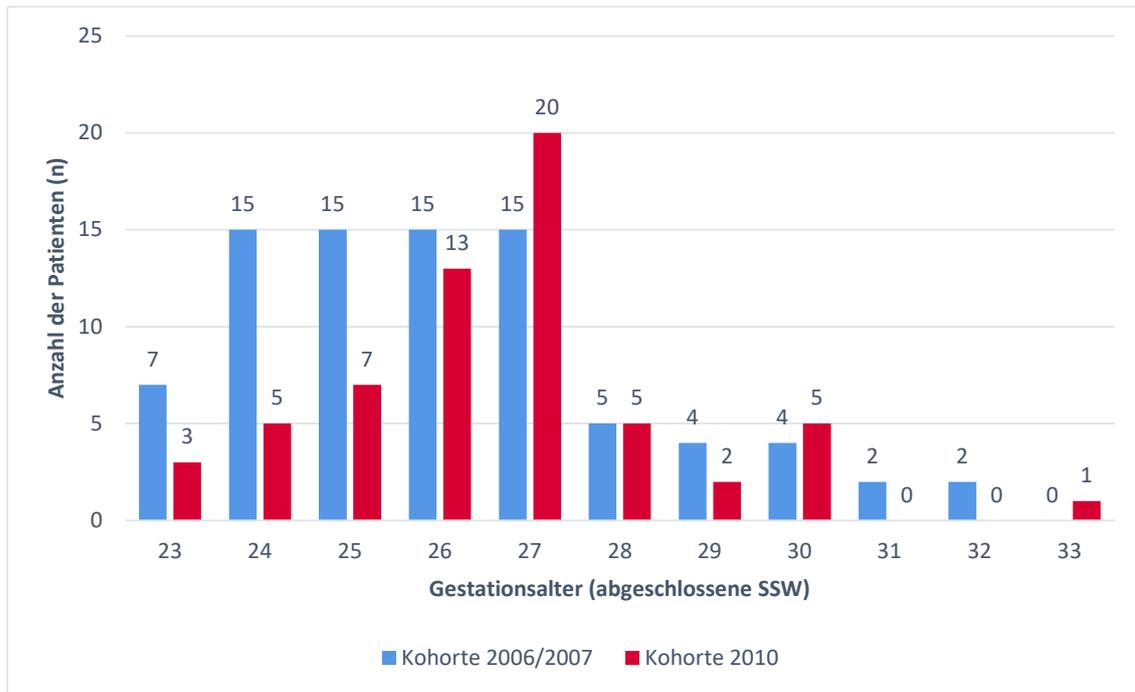
In die Kohorte 2006/2007 wurden insgesamt 84 Kinder aufgenommen (Anteil männlicher Kinder 43%), in die Kohorte 2010 wurden insgesamt 61 Kinder aufgenommen (Anteil männlicher Kinder 38%). Auffällig war hierbei hauptsächlich der hohe Mehrlingsanteil in der Kohorte 2010, womit sich die Kohorte signifikant von der Kohorte 2006/2007 ( $p < 0,0001$  mit Chi-Quadrat-Test) unterschied.

	<b>Kohorte 2006/2007</b>	<b>Kohorte 2010</b>
In die Auswertung aufgenommene Kinder (männlich/ weiblich)	84 (36/ 48)	61 (23/ 38)
Mehrlingsgeborene (%)	22 (26,2%)	36 (59,0%)
Davon Zwillinge (%)	18 (21,4%)	28 (45,9%)
Davon Drillinge (%)	4 (4,8%)	8 (13,1%)
Ausgeschlossene, im Alter von 6 Jahren bereits verstorbene Patienten (Anteil Gesamtkohorte)	11 (13,1%)	7 (11,5%)

**Tabelle 1: Verteilung des Patientenkollektivs**

Werte in absoluten Zahlen, weitere Einheiten sind einzeln gekennzeichnet

Die Kinder der Kohorte 2006/2007 wiesen ein medianes Gestationsalter von 26,1 SSW auf, während die Kinder der Kohorte 2010 im Median mit 27,0 SSW geboren wurden. Somit unterscheidet sich die Kohorte 2006/2007 signifikant von der Kohorte 2010, auch die Spannweiten des Gestationsalters waren unterschiedlich (Tabelle 2). Die Basisdaten der Patienten bei Geburt sind in Tabelle 2 jeweils als Median und Quartile dargestellt.



**Abbildung 2: Gestationsalter**

Das Gestationsalter der Kohorten 2006/2007 und 2010 wird in abgeschlossenen SSW dargestellt

Geburtsdaten	N	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
<b>Median (P25 – P75)</b>				
GA in Wochen	145	26,1 (24,9 - 27,6)	27,0 (26,0 - 27,7)	<b>p=0,04</b>
Spannweite in Wochen		23,0 – 32,0	23,1 – 33,3	
Geburtsgewicht in g	145	740 (597 - 932)	785 (620 - 980)	p=0,57
Geburtskopfumfang in cm	145	22,5 (22,0 – 25,0)	24,0 (22,5 - 25,7)	p=0,07
Geburtslänge in cm	145	33 (31 - 35)	33 (31 - 35)	p=0,96
APGAR nach 5 Minuten	145	7 (6 - 8)	8 (7 - 8)	<b>p&lt;0,0001</b>
APGAR nach 10 Minuten	145	8 (7 - 8)	9 (8 - 9)	<b>p&lt;0,0001</b>
Nabelarterien pH-Wert	145	7,33 (7,29 - 7,40)	7,32 (7,29 - 7,37)	p=0,41
CRIB-Score	145	6 (2 – 8)	5 (2 – 8)	p=0,34

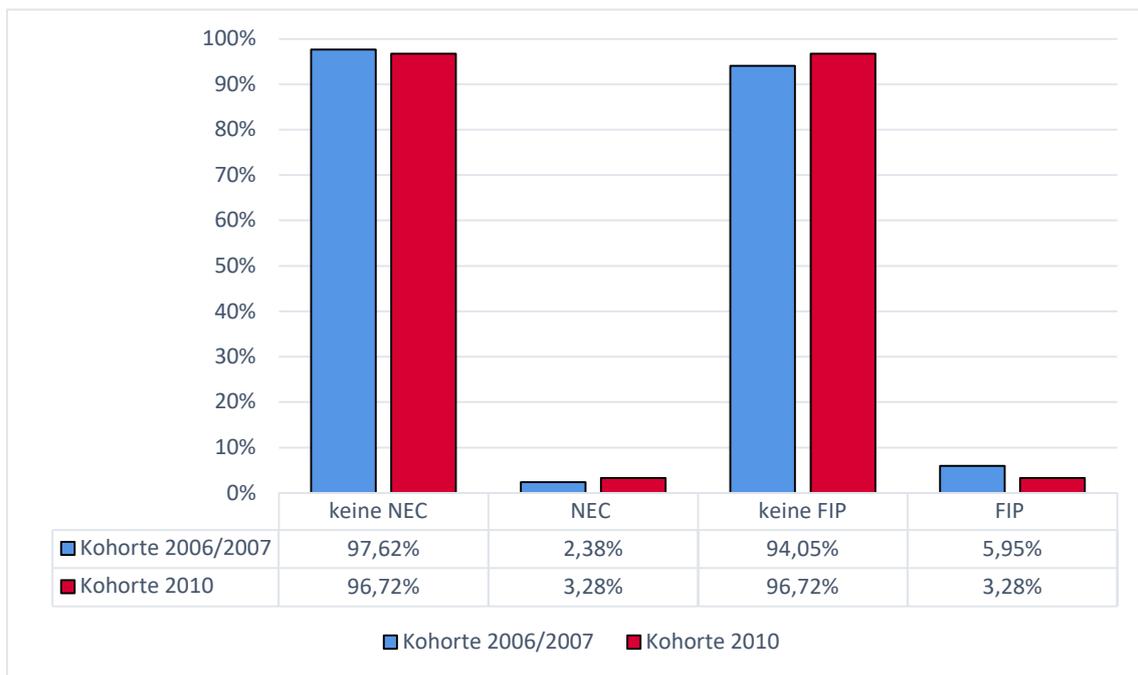
**Tabelle 2: Basisdaten bei Geburt**

Basisdaten der Kohorten 2006/2007 und 2010 jeweils als Median (P25 – P75), P-Werte nach Mann-Whitney-Test

Bezüglich der gemessenen Parameter bei Geburt unterschieden sich die Kohorten 2006/2007 und 2010 nicht signifikant. Lediglich für den APGAR-Wert nach 5 und nach 10 Lebensminuten ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) und eine Median-Differenz von einem Punkt, dieser ist jedoch klinisch nicht relevant. Das mediane Gestationsalter der Kohorte 2006/2007 lag signifikant unter dem der Kohorte 2010.

### **3.1.2 Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis oder fokaler intestinaler Perforation**

Das Auftreten einer fokalen intestinalen Perforation (FIP) oder einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC; mindestens Stadium II nach modifizierter Bell-Klassifikation (Bell et al., 1978)), wurde für alle Kinder beider Kohorten ausgewertet. Bei jeweils zwei Kindern in beiden Kohorten wurde eine NEC diagnostiziert; bei fünf (2006/7) bzw. zwei (2010) Kindern trat eine FIP auf. Abbildung 3 beschreibt die jeweiligen Inzidenzen für NEC und FIP innerhalb der Kohorten. Es ergab sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.



**Abbildung 3: Inzidenz NEC und FIP**

Die Inzidenzen von NEC und FIP der Kohorten 2006/2007 und 2010 sind in Prozent dargestellt

### 3.1.3 Postnataler stationärer Aufenthalt

Während des postnatalen stationären Aufenthalts wurden die Daten zur Ernährung und Nährstoffzufuhr in den ersten 28 Lebenstagen untersucht. Tag 1 bezieht sich hierbei stets auf die ersten 24 Lebensstunden. Untersucht wurden die kumulative Eiweißzufuhr (parenteral sowie gesamt) und die kumulative Energiezufuhr innerhalb der Zeiträume Tag 1-7, Tag 1-14 und Tag 1-28. Ebenfalls beobachtet wurde die Dauer bis zum Erreichen einer vollständig enteralen Ernährung (Erreichen von 140ml/kg KG per os) sowie bis zum Ende der Teilsondierung.

Es ergaben sich sowohl hinsichtlich der parenteralen Eiweißzufuhr wie auch in Bezug auf die gesamte Eiweiß- und Energiezufuhr Unterschiede im Vergleich der beiden Kohorten. Kinder der Kohorte 2006/2007 hatten zu allen beobachteten Zeiträumen (Tag 1-7; Tag 1-14; Tag 1-28) eine erhöhte kumulative *parenterale* Eiweißzufuhr, während die Kinder der Kohorte 2010 eine höhere *Gesamt*-Eiweißzufuhr (enteral+parenteral) an Tag 1-14 und Tag 1-28 erhielten. Lediglich die gesamte kumulative Eiweißzufuhr an Tag 1-7 unterschied sich nicht signifi-

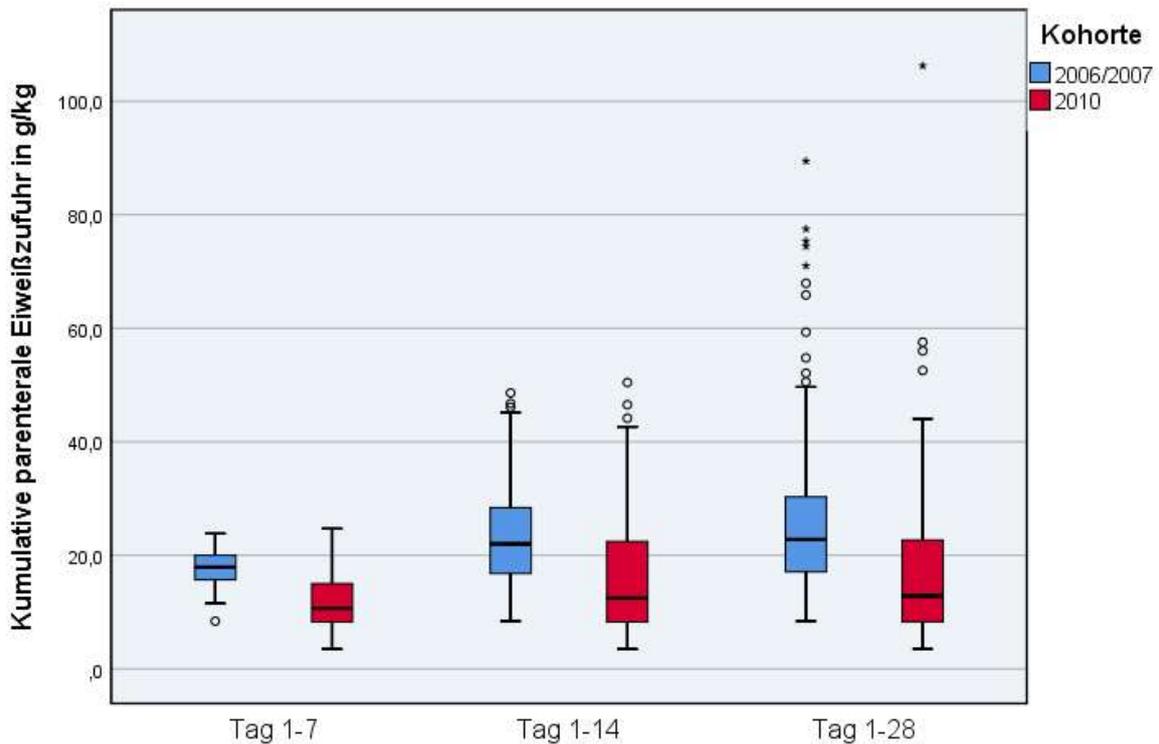
kant zwischen den Kohorten. Innerhalb der ersten vier Lebenswochen wurde die Kohorte 2010 zu allen beobachteten Zeiträumen zudem mit einer höheren kumulativen Energiezufuhr im Vergleich zur Kohorte 2006/2007 versorgt. Ein weiterer Unterschied ergab sich für die Dauer, welche bis zum Erreichen eines vollständig oralen Nahrungsaufbaus benötigt wurde: Hierbei benötigten die Kinder der Kohorte 2006/2007 im Median zwei Tage länger als Kinder der Kohorte 2010. Ebenso konnte eine Teilsondierung bei Kindern der Kohorte 2010 früher als bei Kindern der Kohorte 2006/2007 beendet werden, hierbei muss beachtet werden, dass im Jahr 2010 19 Kinder aus dieser Kohorte mit noch liegender Magensonde in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, während in der Kohorte 2006/2007 kein Kind mit Magensonde aus der Neonatologie in Tübingen entlassen/verlegt wurde.

<b>Kumulative Ernährungsparameter</b>	<b>N</b>	<b>Kohorte 2006/2007</b>	<b>Kohorte 2010</b>	<b>P-Wert</b>
Eiweiß parenteral Tag 1-7 in g/kg	138	17,9 (15,7 – 20,0)	10,7 (8,3 - 15,0)	<b>p&lt;0,0001</b>
Kumulatives Eiweiß parenteral Tag 1-14 in g/kg	138	22,0 (16,8 - 28,4)	12,4 (8,3 - 22,4)	<b>p&lt;0,0001</b>
Eiweiß parenteral Tag 1-28 in g/kg	138	22,8 (17,1 - 30,3)	12,8 (8,3 - 22,7)	<b>p&lt;0,0001</b>
Eiweiß gesamt Tag 1 – 7 in g/kg	138	25,5 (23,4 - 27,0)	24,2 (22,3 - 27,3)	p=0,1395
Eiweiß gesamt Tag 1 – 14 in g/kg	138	49,2 (46,6 - 50,9)	52,6 (49,0 - 54,3)	<b>p=0,0017</b>
Eiweiß gesamt Tag 1 – 28 in g/kg	136	104,6 (99,8 - 108,1)	109,0 (103,1 – 115,0)	<b>p=0,0006</b>
Energie gesamt Tag 1 – 7 in kcal/kg	136	592 (529 - 625)	653 (577 - 721)	<b>p&lt;0,0001</b>
Energie gesamt Tag 1 – 14 in kcal/kg	136	1416 (1291 - 1483)	1562 (1381 - 1641)	<b>p&lt;0,0001</b>
Energie gesamt Tag 1 – 28 in kcal/kg	135	3358 (3109 – 3490)	3442 (3266 - 3673)	<b>p=0,0035</b>
Tage bis vollständiger Nahrungsaufbau (140ml/kg p. o.)	139	9 (8 – 11)	7 (6 – 9)	<b>p&lt;0,0001</b>

Kumulative Ernährungsparameter	N	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Tage bis Sonde ex Patient mit Sonde verlegt	138	74 (57 – 91)	68 (53,5 - 87,25)	p=0,4594
		0	19	
Alter bei Verlegung (in Tagen)	19	0	42 (33 – 58)	
Alter bei Verlegung (korrigiertes GA in Wochen)	19	0	33,5 (32,7 – 36,2)	

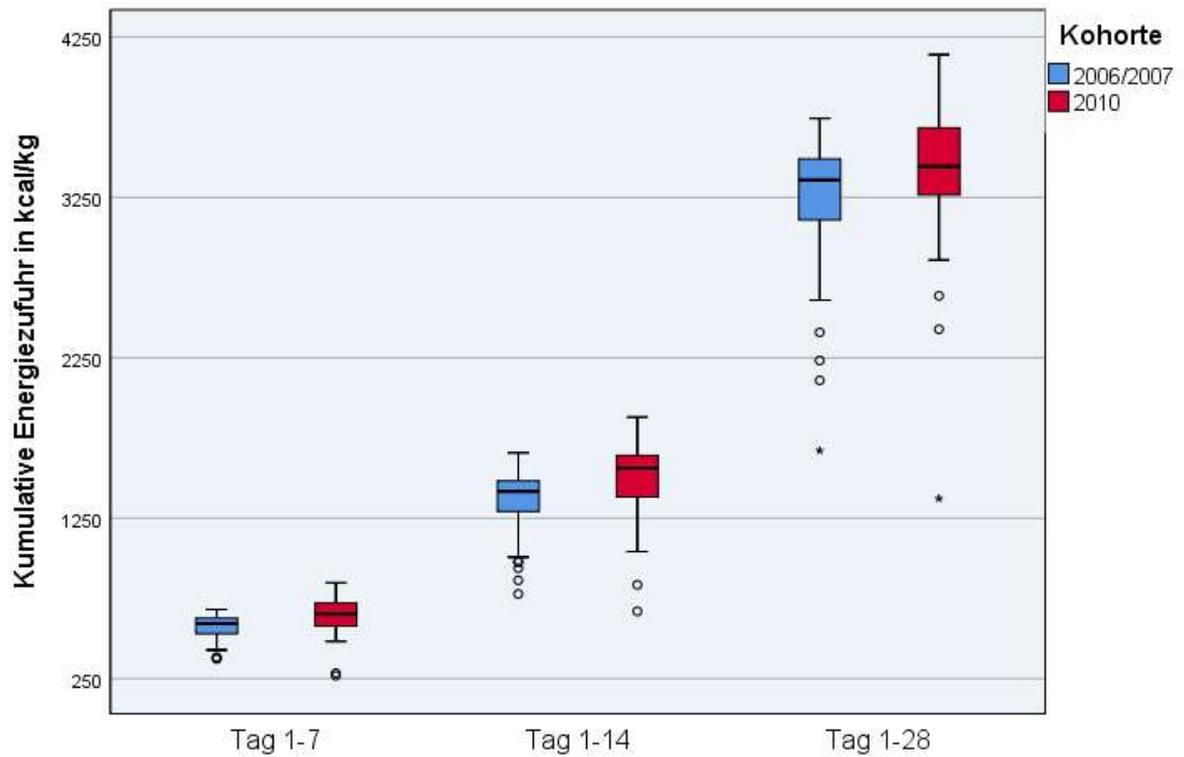
**Tabelle 3: Kumulative Ernährungsparameter**

Kumulative parenterale sowie gesamte Eiweißzufuhr und gesamte Energiezufuhr innerhalb der ersten 7, 14 und 28 Lebenstage, sowie die Dauer, welche bis zum Erreichen einer vollständig oralen Ernährung und bis zum Ziehen der Magensonde benötigt wurde. Werte dargestellt als Median (P25 – P75), P-Werte nach Mann-Whitney-Test



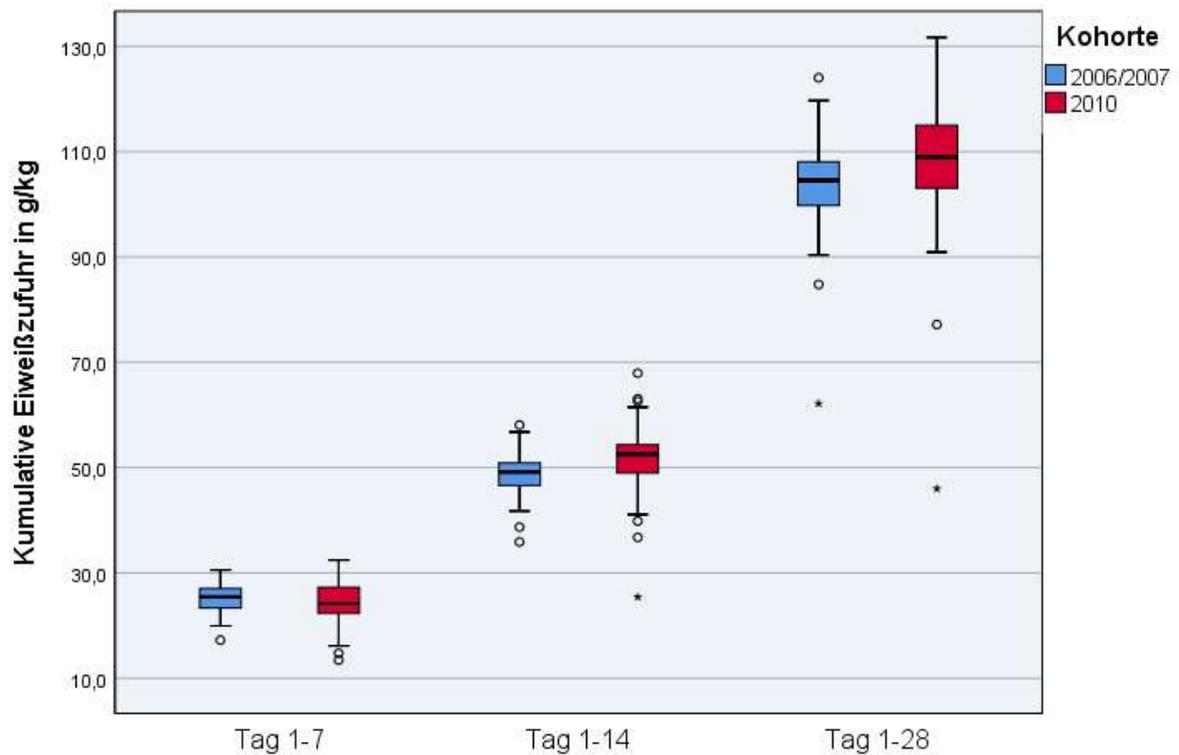
**Abbildung 4: Kumulative parenterale Eiweißzufuhr**

Box- and Whisker-Plot für die kumulative parenterale Eiweißzufuhr von Tag 1-7, Tag 1-14 und Tag 1-28 der Kohorten 2006/2007 und 2010



**Abbildung 5: Kumulative Energiezufuhr**

Box- and Whisker-Plot für die kumulative Energiezufuhr von Tag 1-7, Tag 1-14 und Tag 1-28 der Kohorten 2006/2007 und 2010



**Abbildung 6: Kumulative gesamte Eiweißzufuhr**

Box- and Whisker-Plot für die kumulative gesamte Eiweißzufuhr von Tag 1-7, Tag 1-14 und Tag 1-28 der Kohorten 2006/2007 und 2010

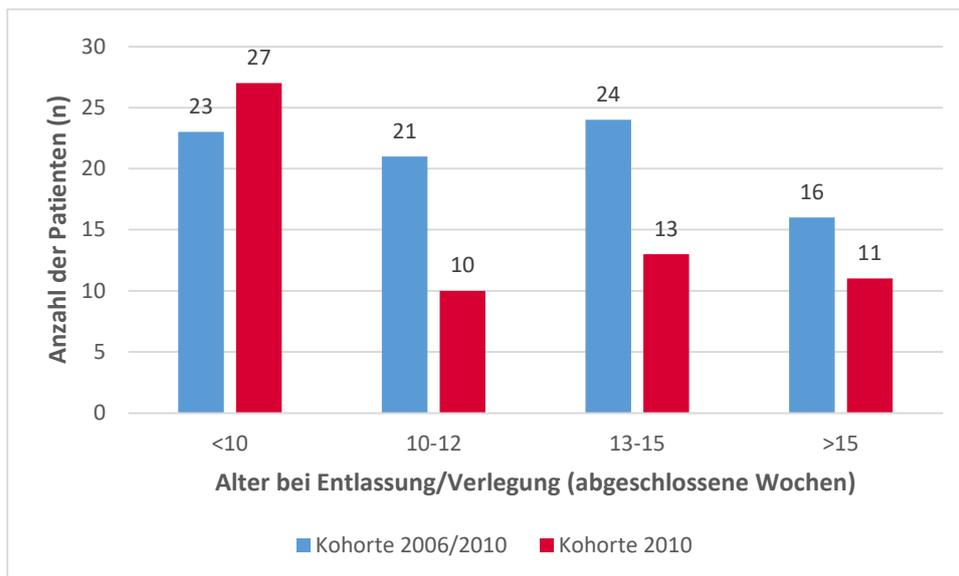
### 3.1.4 Entlassung aus stationärer Behandlung

Bei Entlassung aus der stationären Behandlung wurden jeweils Alter, Körpergewicht, Kopfumfang, Körperlänge sowie BMI erhoben, in Abbildung 7 sind zusätzlich die Verteilung des Alters bei Entlassung/Verlegung in abgeschlossenen Lebenswochen der Kohorten 2006/2007 und 2010 dargestellt.

Parameter bei Entlassung	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Alter in Tagen	89 (64 - 109)	77 (55 - 102)	p=0,0542
Reichweite in Tagen	38 - 154	9 - 130	
Korrigiertes GA in Wochen	39,3 (37,2 – 41,0)	38,4 (36,0 – 40,7)	
Gewicht in g	2692 (2370 - 3044)	2530 (2028 - 2858)	<b>p=0,0214</b>
Kopfumfang in cm	33,5 (32,0 - 34,8)	32,5 (30,0 - 33,5)	<b>p=0,0010</b>
Länge in cm	45,0 (43,4 – 47,3)	44,5 (41,5 - 46,5)	<b>p=0,0288</b>

**Tabelle 4: Parameter bei Entlassung**

Entlassgestationsalter, Entlassgewicht, Entlasskopfumfang und Entlasslänge, Werte als Median und Quartile dargestellt, P-Werte nach Mann-Whitney-Test



**Abbildung 7: Alter bei Entlassung/ Verlegung**

Das Alter bei Entlassung in abgeschlossenen Lebenswochen nach Geburt der Kohorten 2006/2007 und 2010

### 3.1.5 Wachstumsdaten

#### 3.1.5.1 Absolute Wachstumsparameter

Über den Fragebogen wurden die Wachstumsparameter Gewicht, Kopfumfang und Körperlänge der Kinder bei den Kindervorsorgeuntersuchungen U5, U6, U7, U8 und U9 erfasst. Gemäß den Regeln des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen erfolgten diese zu folgenden Zeitpunkten: 6. – 7. Lebensmonat (U5), 10. – 12. Lebensmonat (U6), 21. – 24. Lebensmonat (U7), 46.– 48. Lebensmonat (U8) und 60. – 64. Lebensmonat (U9). Die anthropometrischen Parameter zu den jeweiligen Kindervorsorgeuntersuchungen sind in Tabelle 5-9 jeweils als Mediane und Quartile dargestellt.

##### 3.1.5.1.1 Kinderuntersuchung U5

Wachstumsdaten U5	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Alter (Tagen)	197 (184- 224)	198 (178 - 218)	p=0,6367
Entspricht in Monaten	6,5	6,5	
Körpergewicht (kg)	5,22 (4,74 – 5,85)	5,02 (4,56 – 5,80)	p=0,4827
Kopfumfang (cm)	39,9 (39,0 - 41,2)	39,6 (38,5 – 41,0)	p=0,3598
Körperlänge (cm)	58,2 (56,0 – 61,0)	58,8 (56,0 – 61,0)	p=0,8983
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15,30 (14,38 - 16,30)	14,93 (14,16 - 15,89)	p=0,2013

**Tabelle 5: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U5**  
Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test

##### 3.1.5.1.2 Kinderuntersuchung U6

Wachstumsdaten U6	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Alter (Tagen)	371 (356 - 386)	364,5 (342 - 376)	<b>p=0,0462</b>
Entspricht in Monaten	12,2	12,0	
Körpergewicht (kg)	7,31 (6,66 – 8,21)	7,09 (6,29 - 7,98)	p=0,1282
Kopfumfang (cm)	44,0 (43,0 – 45,0)	43,5 (42,0 - 44,6)	p=0,0558
Körperlänge (cm)	69,5 (67,0 - 71,4)	69,0 (65,8 - 70,1)	p=0,1656
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15,48 (14,41 - 16,31)	15,07 (14,2 - 16,11)	P=0,3395

**Tabelle 6: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U6**  
Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test

### 3.1.5.1.3 Kinderuntersuchung U7

Wachstumsdaten U7	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Alter in Tagen	734 (711 - 764)	742 (714 - 760)	p=0,8431
Entspricht in Monaten	24,1	24,4	
Körpergewicht (kg)	10,00 (9,36 – 10,92)	9,53 (8,62 – 10,50)	p=0,0846
Kopfumfang (cm)	47,0 (46,0 – 48,0)	46,5 (45,1 - 47,7)	p=0,0691
Körperlänge (cm)	82,0 (80,0 – 85,0)	82 (78,1 - 84,4)	p=0,4812
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14,99 (14,04 - 15,72)	14,37 (13,58 - 15,50)	p=0,1421

**Tabelle 7: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U7**  
Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test

### 3.1.5.1.4 Kinderuntersuchung U8

Wachstumsdaten U8	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Alter (Tagen)	1466 (1442 - 1491)	1476 (1445 - 1526)	p=0,2646
Entspricht in Monaten	48,2	48,5	
Körpergewicht (kg)	13,65 (12,42 – 15,00)	13,50 (12,00 – 15,00)	p=0,6232
Kopfumfang (cm)	49,0 (47,9 – 50,0)	48,5 (47,1 - 49,9)	p=0,2090
Körperlänge (cm)	99,0 (96,3 – 101,0)	99,0 (95,6 – 101,0)	p=0,6801
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14,13 (13,29 - 14,92)	13,84 (13,45 - 14,72)	p=0,8193

**Tabelle 8: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U8**  
Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test

### 3.1.5.1.5 Kinderuntersuchung U9

Wachstumsdaten U9	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Alter (Tage)	1874 (1848 - 1906)	1902 (1881 - 1928)	<b>p=0,0059</b>
Entspricht in Monaten	61,6	62,5	
Körpergewicht (kg)	16,00 (14,35 – 18,00)	15,65 (13,80 – 17,57)	p=0,3418
Kopfumfang (cm)	49,5 (48,5 - 50,8)	49,0 (48,0 - 50,2)	p=0,2791
Körperlänge (cm)	107,0 (104,5 - 109,8)	106,0 (101,8 – 110,0)	p=0,2988
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14,15 (13,35 - 14,86)	13,91 (13,18 - 14,63)	p=0,4723

**Tabelle 9: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U9**  
Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test

### 3.1.5.2 Wachstumsparameter als Standard Deviation Score

Da die Wachstumsparameter zum Zeitpunkt der Kinderuntersuchungen U5 – U9 und ebenso zum Zeitpunkt der Geburt und Entlassung der Kinder deutlichen Schwankungen unterliegen und somit in ihrer Vergleichbarkeit eingeschränkt sind, wurde für jeden Parameter der jeweilige SDS-Wert entsprechend des Alters und Geschlechts der Kinder bestimmt.

#### 3.1.5.2.1 Gewichts-SDS

<b>Gewichts-SDS</b>	<b>Kohorte 2006/2007</b>	<b>Kohorte 2010</b>	<b>P-Wert</b>
Geburt	-1,17 (-2,09 - -0,23)	-1,40 (-2,24 - -0,61)	p=0,2147
Entlassung	-1,24 (-2,01 - -0,69)	-1,42 (-2,35 - -0,68)	p=0,3086
U5	-1,47 (-2,21 - -0,77)	-1,84 (-2,54 - -0,81)	p=0,3178
U6	-1,68 (-2,62 - -1,00)	-2,07 (-3,17 - -0,99)	p=0,3483
U7	-1,46 (-2,16 - -0,77)	-1,79 (-3,09 - -1,13)	p=0,0792
U8	-1,30 (-2,11 - -0,35)	-1,51 (-2,35 - -0,39)	p=0,4189
U9	-1,08 (-1,91 - -0,06)	-1,51 (-2,36 - -0,35)	p=0,2308

**Tabelle 10: Gewichts-SDS von Geburt bis zur Vorsorgeuntersuchung U9**  
Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test

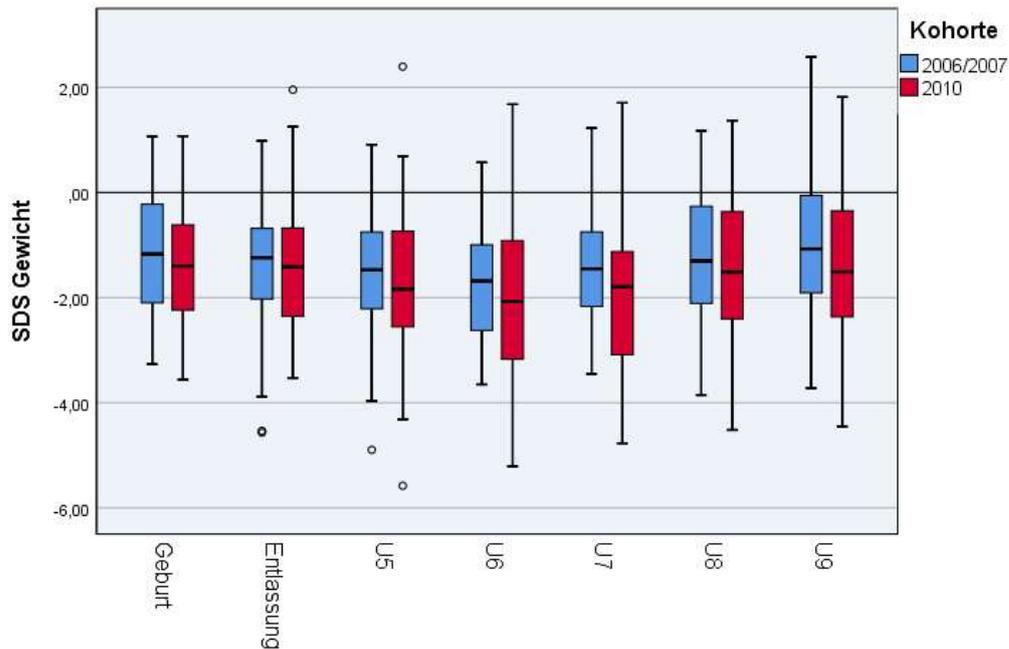


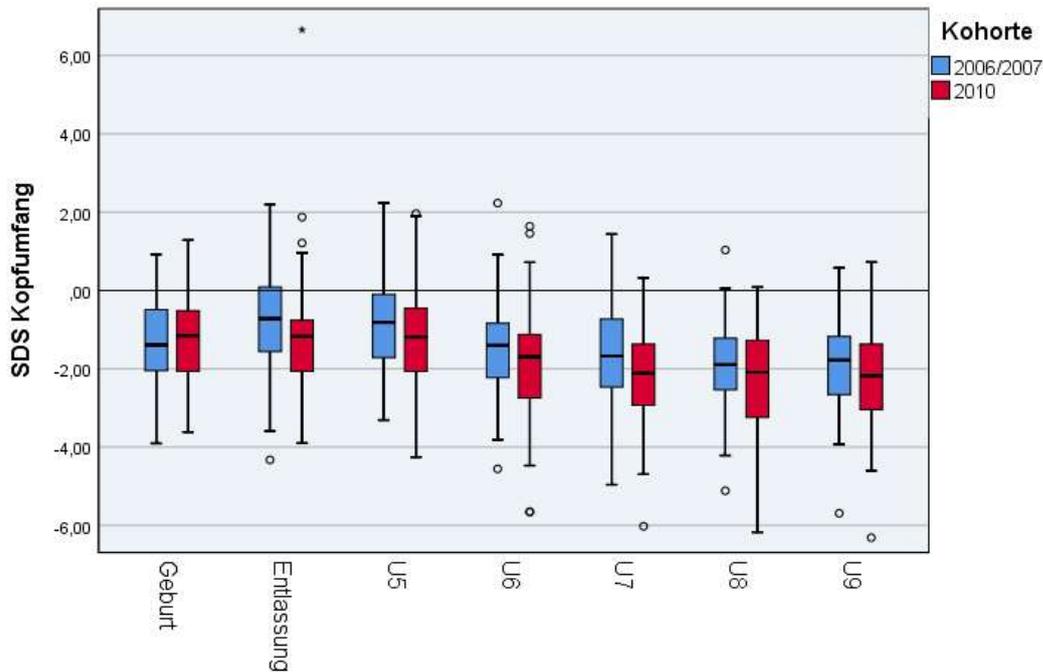
Abbildung 8: Box- and Whisker-Plot für den Gewichts-SDS von Geburt bis zur U9

Bezüglich des Gewichts-SDS konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt werden. Auffällig ist jedoch, dass die entsprechenden Medianwerte in der Kohorte 2010 von Geburt bis zur U9 jeweils unter denen der Kohorte 2006/2007 lagen, mit einer mittleren Differenz von 0,31 Standardabweichungen.

### 3.1.5.2.2 Kopfumfangs-SDS

Kopfumfangs-SDS	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Geburt	-1,39 (-2,04 - -0,50)	-1,16 (-2,06 - -0,52)	p=0,7007
Entlassung	-0,72 (-1,55 - 0,09)	-1,17 (-2,06 - -0,76)	<b>p=0,0043</b>
U5	-0,81 (-1,7 - -0,10)	-1,19 (-2,02 - -0,49)	p=0,1248
U6	-1,40 (-2,22 - -0,85)	-1,69 (-2,75 - -1,13)	p=0,1771
U7	-1,67 (-2,46 - -0,75)	-2,12 (-2,90 - -1,37)	p=0,1034
U8	-1,89 (-2,52 - -1,25)	-2,09 (-3,23 - -1,31)	p=0,2407
U9	-1,78 (-2,66 - -1,17)	-2,17 (-3,04 - -1,38)	p=0,3262

Tabelle 11: Kopfumfangs-SDS von Geburt bis zur Vorsorgeuntersuchung U9  
Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test



**Abbildung 9: Box- and Whisker-Plot für den Kopfumfangs-SDS von Geburt bis zur U9**

Für den Kopfumfangs-SDS zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich ein signifikanter höherer Wert in der Kohorte 2006/2007 im Vergleich zur Kohorte 2010. Als (nicht signifikanter) Trend zog sich dies bis zur U9 im Alter von 5 Jahren durch Tabelle 11.

### 3.1.5.2.3 Längen-SDS

Längen-SDS	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Entlassung	-2,24 (-3,17 - -1,58)	-2,65 (-3,39 - -1,75)	p=0,3813
U5	-1,31 (-1,85 - -0,41)	-1,35 (-2,25 - -0,26)	p=0,8230
U6	-0,75 (-1,26 - 0,18)	-0,61 (-1,47 - 0,25)	p=0,9067
U7	-0,74 (-1,35 - -0,09)	-0,65 (-1,84 - -0,06)	p=0,5670
U8	-0,32 (-0,92 - 0,32)	-0,39 (-1,14 - 0,07)	p=0,3670
U9	-0,16 (-1,02 - 0,28)	-0,65 (-1,58 - 0,13)	p=0,0952

**Tabelle 12: Längen-SDS von Entlassung bis zur Vorsorgeuntersuchung U9**

Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test

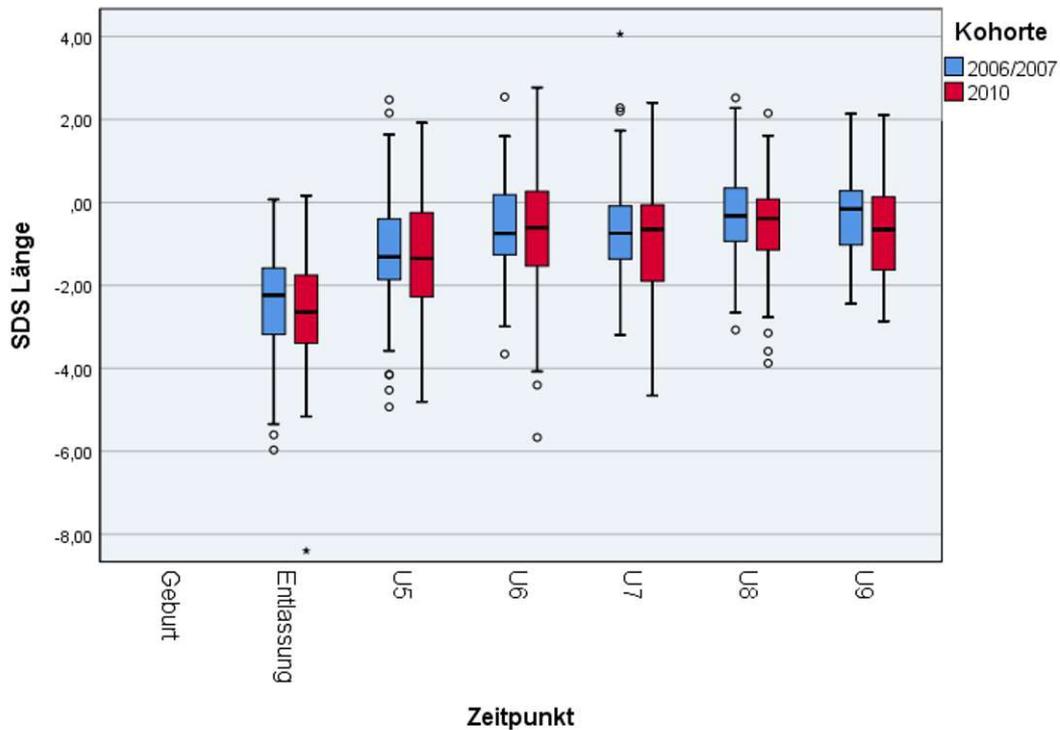


Abbildung 10: Box- and Whisker-Plot für den Längen-SDS von Geburt bis zur U9

Aufgrund des niedrigen Gestationsalters der Kinder konnte für den Zeitpunkt der Geburt kein Längen-SDS berechnet werden, da hierfür entsprechende Vergleichsdaten fehlen und die Berechnung des Längen-SDS somit erst ab einem Gestationsalter oberhalb von 28 SSW möglich wird. Die Berechnung der SDS-Werte beschränkt sich daher auf den Zeitraum von Entlassung bis zur U9. Bezüglich des Längen-SDS konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### 3.1.5.2.4 BMI-SDS

BMI-SDS	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
Entlassung	0,27 (-0,38 - 1,02)	0,18 (-0,41 - 1,01)	p=0,9067
U5	-1,09 (-1,72 - -0,36)	-1,52 (-2,16 - -0,46)	p=0,1767
U6	-1,67 (-2,8 - -0,98)	-2,06 (-2,92 - -1,16)	p=0,3599
U7	-1,44 (-2,36 - -0,64)	-1,91 (-2,77 - -0,77)	p=0,1396
U8	-1,48 (-2,23 - -0,7)	-1,76 (-2,18 - -0,79)	p=0,7231
U9	-1,14 (-1,87 - -0,46)	-1,27 (-2,10 - -0,71)	p=0,5151

Tabelle 13: BMI-SDS von Entlassung bis zur Vorsorgeuntersuchung U9  
Werte als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test

Da die Berechnung des BMI-SDS ebenfalls auf einer Längenangabe basiert und - wie unter 3.1.5.2.3 bereits erläutert - eine entsprechende Referenz fehlt, war eine Berechnung des BMI-SDS ebenfalls erst ab Entlassung möglich. Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den BMI-SDS zwischen den beiden Kohorten gefunden werden, auch wenn die Medianwerte der Kohorte 2010 von Entlassung bis U9 jeweils unter denen der früheren Kohorte lagen.

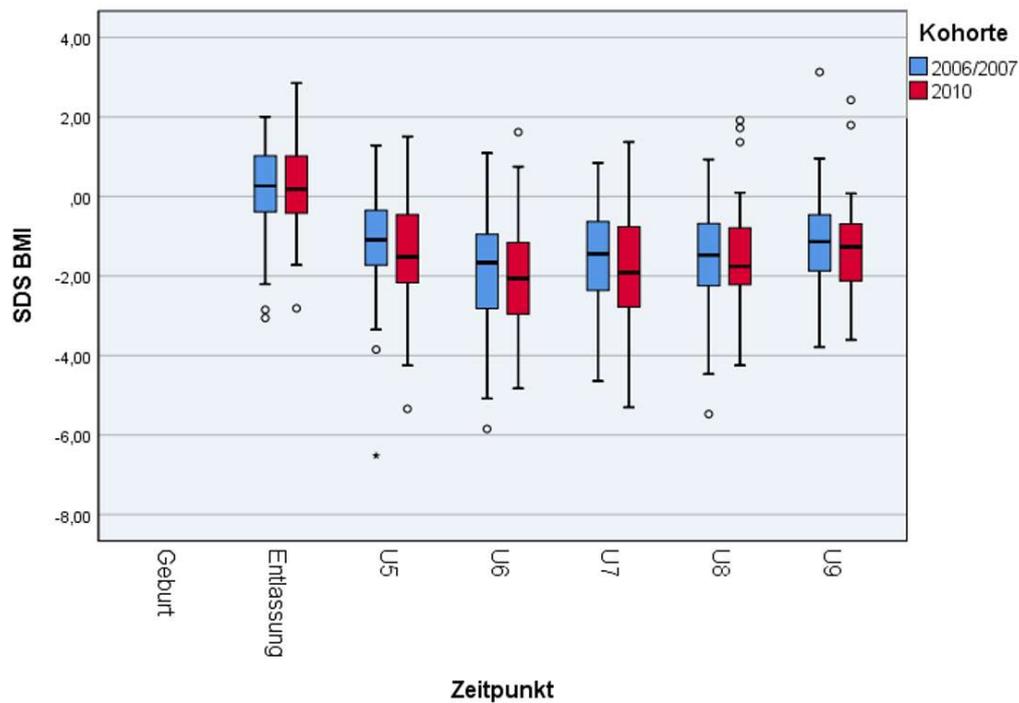


Abbildung 11: Box- and Whisker-Plot für den BMI-SDS von Geburt bis zur U9

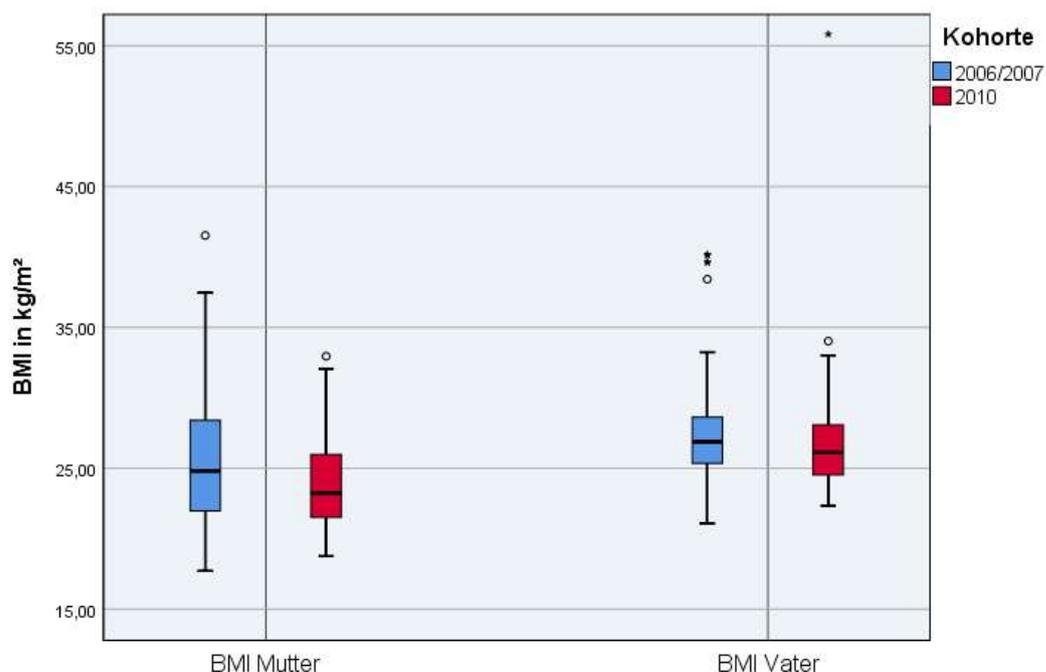
### 3.1.6 Anthropometrische Daten der Eltern

Um eine Datengrundlage für die Frage nach einer möglichen familiären Beeinflussung des Wachstums der Kinder zu schaffen, wurden über den Fragebogen ebenfalls Größe und Gewicht sowie die BMI der Eltern der Kinder ermittelt. Diese Werte sind in Tabelle 14 als Mediane und Quartile dargestellt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten.

Anthropometrische Daten	Kohorte 2006/2007	Kohorte 2010	P-Wert
<b>Mutter</b>			
Größe in m	1,67 (1,62 - 1,70)	1,65 (1,63 - 1,69)	p=0,8431
Gewicht in kg	68,5 (60,0 – 80,0)	64,0 (59,0 – 75,0)	p=0,4672
BMI in kg/m <sup>2</sup>	24,83 (21,99 - 28,61)	23,24 (21,51 - 25,92)	p=0,3085
<b>Vater</b>			
Größe in m	1,80 (1,76 - 1,85)	1,77 (1,74 - 1,80)	p=0,0841
Gewicht in kg	86,5 (79,7 – 98,0)	80,0 (76,0 – 95,0)	p=0,1633
BMI in kg/m <sup>2</sup>	26,88 (25,35 - 28,63)	26,12 (24,54 - 28,09)	p=0,4496

**Tabelle 14: Anthropometrische Daten der Eltern**

Die Anthropometrischen Daten der Eltern sind als Median und Quartile, P-Werte nach Mann-Whitney-Test dargestellt



**Abbildung 12: Box- and Whisker-Plot für den BMI von Mutter und Vater**

## **3.2 Uni-/ multivariate Analyse**

### **3.2.1 Prognostische Faktoren für das Wachstum zur U9**

#### **3.2.1.1 Einfluss und Zielgrößen**

Zur Auswahl möglicher prognostischer Faktoren auf das Wachstum der Kinder bis zur U9, d.h. im Alter von 60-64 Lebensmonaten (gemessen anhand der Zielgrößen (abhängige Variable) Gewichts-SDS, Kopfumfangs-SDS, Längen-SDS und BMI-SDS) wurden in univariaten Analysen folgende Parameter als mögliche Einflussgrößen (unabhängige Variable) untersucht:

- Geburtsgewichts-SDS
- Gestationsalter
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Auftreten einer NEC/FIP
- Ernährung nach der geltenden Leitlinie von 2006/2007 beziehungsweise Leitlinie von 2010
- Kumulative parenterale Eiweißzufuhr Tag 1-7
- Kumulative Gesamt-Eiweißzufuhr Tag 1-7, 1-14, 1-28
- Kumulative Gesamt-Energiezufuhr Tag 1-7, 1-14, 1-28
- Dauer bis zum Erreichen eines vollständig enteralen Nahrungsaufbaus
- Dauer bis zum Ende der Teilsondierung
- BMI der Mutter
- BMI des Vaters

Um eine multivariate Analyse möglich zu machen, wurde die Liste der möglichen unabhängigen Variablen in Beachtung klinischer Relevanz sowie statistischer Signifikanz basierend auf den univariaten Analysen auf folgende acht Variablen reduziert und wie folgt in jeweils zwei Gruppen dichotomisiert:

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Gruppe 1 0/1-Codierung = 0</b>	<b>Gruppe 2 0/1-Codierung = 1</b>
Ernährung nach Leitlinie	Leitlinie von 2006/2007	Leitlinie von 2010
Kumulative gesamte Energiezufuhr Tag 1-7	< 600 kcal/kg KG	≥ 600 kcal/kg KG
Kumulative gesamte Eiweißzufuhr Tag 1-7	≤ 25 g/kg KG	> 25 g/kg KG
Auftreten von NEC/FIP	Nein	Ja
BMI des Vaters	< 25 kg/m <sup>2</sup>	≥ 25 kg/m <sup>2</sup>
Geschlecht	Männlich	Weiblich
Gestationsalter	< 28 SSW	≥ 28 SSW
Geburtsgewichts-SDS	< -1,1	≥ -1,1

**Tabelle 15: Dichotomisierung der ausgewählten unabhängigen Variablen**

Die unabhängigen Variablen werden in Gruppe 1 (0/1 Codierung = 0) und Gruppe 2 (0/1 Codierung = 1) dichotomisiert

Die vorgenommene Dichotomisierung beruhte für die Parameter Leitlinie, Energie-/ Eiweißzufuhr, NEC/FIP, Geschlecht und Gestationsalter auf klinischer Erfahrung der die Studie betreuenden Ärzte sowie dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand unter Berücksichtigung der Merkmalsausprägung der vorliegenden Gesamtkohorte. Die Dichotomisierung des BMI des Vaters wurde anhand der geltenden WHO Klassifikation für Erwachsene vorgenommen. Lediglich die Dichotomisierung des Geburtsgewichts-SDS erfolgte am Median der vorliegenden Kohorte.

Die vorgenommene Auswahl der Parameter beruhte auf der Annahme, dass die Ernährungsbestandteile, das Gestationsalter, die geltende Leitlinie sowie das Auftreten von NEC/FIP einen möglichen Einfluss auf das postnatale Wachstum abbilden, der BMI des Vaters sowie das Geschlecht der Patienten mögliche genetische/ familiäre Komponenten darstellen und der Geburtsgewichts-SDS einen Rückschluss auf das intrauterine Gedeihen erlaubt.

Als Zielgrößen wurden zur Beurteilung des Wachstums zum Zeitpunkt der U9 die abhängigen Variablen Gewichts-SDS, Kopfumfangs-SDS, Längen-SDS und BMI-SDS definiert. Diese waren ausreichend normalverteilt, um eine parametrische Auswertung durchzuführen.

Die Anzahl der zu untersuchenden prognostischen Faktoren in den einzelnen Strata war bis auf den Parameter NEC/FIP ausreichend, im Fall von NEC/FIP war sie grenzwertig, wurde allerdings trotzdem als Einflussgröße in die Auswertung mit einbezogen.

### 3.2.1.2 Univariate Ergebnisse

Univariate Analysen der in Tabelle 15 genannten Einflussgrößen und Dichotomisierung ergaben folgende Ergebnisse:

Einflussgrößen	Zielgrößen (P-Wert)			
	Gewichts- SDS	Kopfumfangs- SDS	Längen- SDS	BMI- SDS
Ernährung nach Leitlinie	p=0,2831	p=0.3558	p=0.1089	p=0.9980
Kumulative Energiezufuhr Tag 1-7	<b>p=0.0231</b>	<b>p=0.0403</b>	<b>p=0.0489</b>	<b>p=0.0935</b>
Kumulative Eiweißzufuhr Tag 1-7	<b>p=0,0826</b>	p=0.3723	<b>p=0.0691</b>	p=0.2875
Auftreten von NEC/FIP	p=0.3367	p=0.3503	p=0.1792	p=0.9709
BMI des Vaters	<b>p=0,0519</b>	<b>p=0.0270</b>	p=0.1010	p=0.1646
Geschlecht	p=0.2164	<b>p=0.0848</b>	<b>p=0.0887</b>	p=0.9608
Gestationsalter	p=0,5540	p=0.5276	p=0.4981	p=0.7694
Geburtsgewichts-SDS	<b>p=0.0057</b>	<b>p=0.0280</b>	<b>p=0.0674</b>	<b>p=0.0079</b>

Tabelle 16: Univariate Analyse der gewählten Einflussgrößen auf die Zielgrößen zum Zeitpunkt der U9

P-Werte nach T-Test

Als Einflussfaktoren auf die Zielgröße Gewichts-SDS wurden unter Annahme eines Signifikanzniveaus von  $\alpha=0,1$  (siehe 2.5) die kumulative gesamte Energiezufuhr, die kumulative Eiweißzufuhr, der BMI des Vaters und der Geburtsgewichts-SDS ermittelt.

Als signifikante Einflussfaktoren auf die Zielgröße Kopfumfangs-SDS mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,1$  wurden die kumulative gesamte Energiezufuhr, der BMI des Vaters, das Geschlecht sowie der Geburtsgewichts-SDS gewertet.

Für die Zielgröße Längen-SDS ergaben die Einflussgrößen kumulative gesamte Energiezufuhr, kumulative gesamte Eiweißzufuhr, Geschlecht sowie Geburtsgewichts-SDS einen signifikanten Einfluss bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,1$ .

Als Einflussfaktoren auf die Zielgröße BMI-SDS wurden unter Annahme eines Signifikanzniveaus von  $\alpha=0,1$  die kumulative gesamte Energiezufuhr und der Geburtsgewichts-SDS gewertet.

### **3.2.1.3 Multivariate Ergebnisse**

Vor der Modellierung wurde eine mögliche Ko-Linearität zwischen den prognostischen Faktoren geprüft und keine gefunden.

#### **3.2.1.3.1 Zielgröße Gewichts-SDS zum Zeitpunkt der U9**

Modellierung 1: Nach stufenweiser Eliminierung der in der univariaten Analyse als signifikant gewerteten Parameter ergab sich als prognostischer Faktor lediglich der Geburtsgewichts-SDS mit  $p=0,0012$ . Für die Energie- und Eiweißzufuhr ergaben sich p-Werte knapp oberhalb des Signifikanzniveaus von  $p=0,05$  (siehe 2.5). Für die gesamte kumulative Energiezufuhr war  $p=0,0535$ ; für die gesamte kumulative Eiweißzufuhr  $p=0,0520$ ; aufgrund des hypothesengenerierenden Charakters der Studie wurden die beiden Faktoren im Modell belassen.

Die Auswirkungen der in das Modell eingegangenen Faktoren auf die Zielgröße Gewichts-SDS sowie potenzielle Wechselwirkungen werden differenzierter im Anhang durch Least Squares Means dargestellt.

Die Interpretation der dargestellten Least Squares Means (LSMEAN) wird hier exemplarisch für die Einflussgröße gesamte kumulative Energiezufuhr Tag 1-7 auf die Zielgröße Gewichts-SDS zum Zeitpunkt der U9 im Alter von 60 – 64 Monaten dargestellt: Die Kohorte, welche im Zeitraum Tag 1-7 eine kumulative gesamte Energiezufuhr  $<600\text{kcal/kg KG}$  erhalten hatte, wies zur U9 einen geschätzten Mittelwert für den Gewichts-SDS von  $-1,482$  auf. Die Kohorte, welche im Zeitraum Tag 1-7 eine kumulative gesamte Energiezufuhr  $\geq 600\text{ kcal/kg KG}$  erhalten hatte, zeigt einen geschätzten Mittelwert für den Gewicht-SDS bei U9 von  $-0,975$ . Die Gruppe „Energiezufuhr  $\geq 600\text{ kcal/kg KG}$ “ wies also zum betrachteten Zeitpunkt (Vorsorgeuntersuchung U9) einen um eine halbe Standardabweichung höheren SDS-Wert für ihr Gewicht auf als die Gruppe „Energiezufuhr  $<600\text{ kcal/kg KG}$ “.

Modellierung 2: In diese Modellierung wurden alle acht potentiellen Einflussgrößen aufgenommen und jeweils schrittweise die Einflussgröße mit dem höchsten p-Wert eliminiert. Diese Elimination wurde schrittweise durchgeführt, bis lediglich Einflussgrößen mit  $p < 0,05$  im Modell verblieben. Als signifikante prognostische Faktoren blieben Gestationsalter ( $p=0,0014$ ), Geschlecht ( $p=0,0326$ ), Proteinzufuhr ( $p=0,0004$ ) und Geburtsgewichts-SDS ( $p < 0,0001$ ).

Zwischen Gestationsalter und Proteingehalt zeigte sich in diesem Modell eine Wechselwirkung: Die Wirkung des Proteingehalts auf den Gewichts-SDS zum Zeitpunkt der U9 war bei Kindern mit Gestationsalter  $\geq 28$  SSW durchgehend größer als bei jenen mit einem Gestationsalter  $< 28$  SSW; dieser Effekt bei einem höheren stärker ausgeprägt als bei einem niedrigeren Proteingehalt.

### **3.2.1.3.2 Zielgröße Kopfumfangs-SDS zum Zeitpunkt U9**

Modellierung 1: Als prognostische Faktoren blieben der BMI des Vaters ( $p=0,0162$ ), die Energiezufuhr ( $p=0,0074$ ) und der Geburtsgewichts-SDS ( $p=0,0440$ ) im Modell.

Zwischen dem BMI des Vaters und dem Geburtsgewichts-SDS zeigte sich im Modell eine Wechselwirkung. Diese basierte darauf, dass ein väterlicher BMI von  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> in der Gruppe mit Geburtsgewichts-SDS  $< -1,1$  mit einem höheren Kopfumfangs-SDS assoziiert war, in der Gruppe der Kinder mit einem SDS-Wert bei Geburt  $\geq -1,1$  jedoch gegenüber Kindern mit einem väterlichen BMI von  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> mit einem tieferen Kopfumfangs-SDS assoziiert war.

Modellierung 2: Als prognostische Faktoren blieben Gestationsalter ( $p=0,0072$ ), Geschlecht ( $p=0,0293$ ), Proteingehalt ( $p=0,0053$ ) und Geburtsgewichts-SDS ( $p=0,0002$ ) im Modell. Es zeigten sich hierbei keine Wechselwirkungen.

Die Auswirkungen der in das Modell eingegangenen Faktoren auf die Zielgröße Kopfumfangs-SDS, sowie potenzielle Wechselwirkungen sind differenzierter im Anhang durch Least Squares Means dargestellt.

### **3.2.1.3.3 Zielgröße Längen-SDS zum Zeitpunkt der U9**

Modellierung 1: Als prognostische Faktoren blieben die Proteinzufuhr ( $p=0,0059$ ), das Geschlecht ( $p=0,0233$ ) und Geburtsgewichts-SDS ( $p=0,0196$ ) im Modell. Es zeigte sich keine Wechselwirkung.

Modellierung 2: Als prognostische Faktoren blieben das Gestationsalter ( $p=0,0074$ ), das Geschlecht ( $p=0,0109$ ), der Proteingehalt ( $p=0,0008$ ) und der Geburtsgewichts-SDS ( $p=0,0007$ ) im Modell. Es zeigte sich keine Wechselwirkung.

Die Auswirkungen der in das Modell eingegangenen Faktoren auf die Zielgröße Längen-SDS sind differenzierter im Anhang durch Least Squares Means dargestellt.

### **3.2.1.3.4 Zielgröße BMI-SDS zum Zeitpunkt U9**

Modellierung 1: Als prognostischer Faktor blieb lediglich der Geburtsgewichts-SDS ( $p=0,0079$ ) im Modell. Es zeigte sich keine Wechselwirkung.

Modellierung 2: Als prognostische Faktoren blieben Gestationsalter ( $p=0,0218$ ), Proteingehalt ( $p=0,0304$ ) und Geburtsgewichts-SDS ( $p=0,0002$ ) im Modell.

Es zeigte sich eine Wechselwirkung zwischen Gestationsalter und Proteingehalt. Diese basierte darauf, dass die Wirkung eines niedrigen Proteingehalts auf den BMI-SDS zum Zeitpunkt der U9 in beiden Gestationsalter-Gruppen nahezu gleich war, während ein hoher Proteingehalt einen größeren Effekt auf Kinder mit einem Gestationsalter  $\geq 28$  SSW zeigte.

Die Auswirkungen der in das Modell eingegangenen Faktoren auf die Zielgröße BMI-SDS sowie potenzielle Wechselwirkungen sind differenzierter im Anhang durch Least Squares Means dargestellt.

### 3.2.1.3.5 Gegenüberstellung der beiden Modellierungen

Nachfolgend werden die in der jeweiligen Modellierung als prognostische Faktoren auf das Wachstum zum Zeitpunkt der U9, im Alter von 60 – 64 Lebensmonaten, identifizierten Einflussgrößen dargestellt.

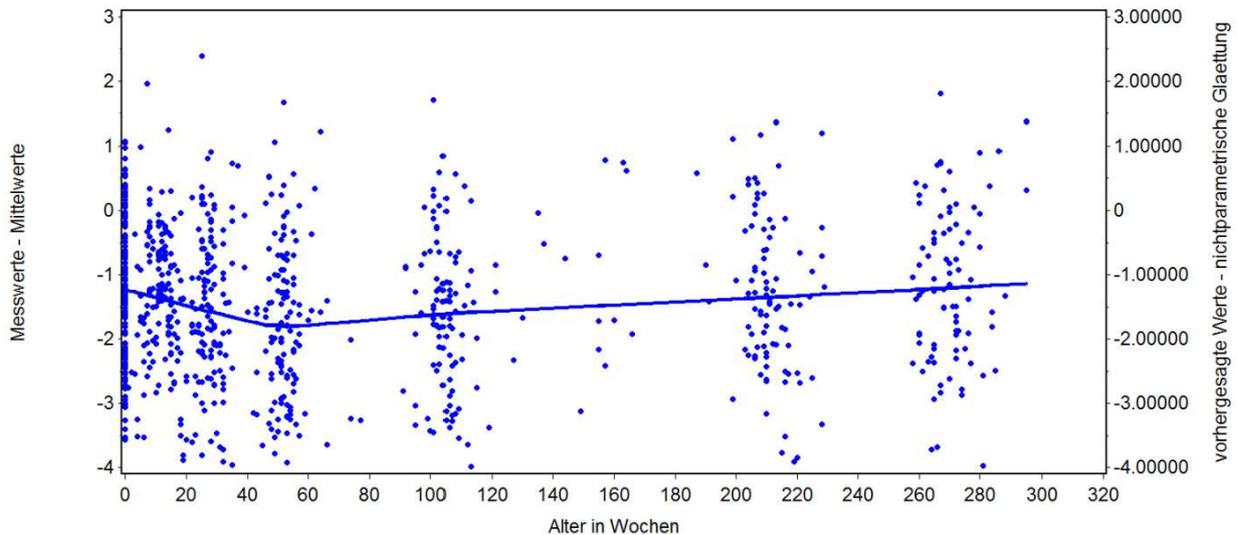
Zielgröße	Gemäß Modellierung 1 relevante Einflussfaktoren	Gemäß Modellierung 2 relevante Einflussfaktoren
Gewichts-SDS	(Protein) <sup>2</sup> (Energie) Geburtsgewichts-SDS	Gestationsalter Geschlecht Protein Geburtsgewichts-SDS
Kopfumfangs-SDS	BMI des Vaters Energie Geburtsgewichts-SDS	Gestationsalter Geschlecht Protein Geburtsgewichts-SDS
Längen-SDS	Protein Geschlecht Geburtsgewichts-SDS	Gestationsalter Geschlecht Protein Geburtsgewichts-SDS
BMI-SDS	Geburtsgewichts-SDS	Gestationsalter Protein Geburtsgewichts-SDS

**Tabelle 17: Prognostische Faktoren des Wachstums zum Zeitpunkt der U9 (60. – 64. Lebensmonat)**  
Prognostische Faktoren der gewählten Einflussgrößen auf Gewichts-SDS, Kopfumfangs-SDS, Längen-SDS, BMI-SDS ausgehend von Modellierung 1 und Modellierung 2.

<sup>2</sup> ( ) bedeutet, dass der Faktor knapp außerhalb des Signifikanzniveaus lag, aufgrund des Hypothesengenerierenden Charakters allerdings trotzdem im Modell belassen wurde

### 3.2.2 Modellierung des Gewichtsverlaufs innerhalb der ersten 6 Lebensjahre sowie den Verlauf beeinflussende Faktoren

Zur Modellierung des Gewichtsverlauf bis ins 6. Lebensjahr erfolgte eine nicht-parametrische Glättung der Daten. Diese ergab einen abschnittsweise definierten linearen Verlauf.



**Abbildung 13: Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 6 Jahren**

Der Verlauf des Gewichts-SDS wird durch nichtparametrische Glättung als abschnittsweise linearer Verlauf dargestellt

Es erfolgte eine Bruchpunktanalyse zur Identifikation des genauen Wertes, bei dem die eine Gerade in die andere übergeht.

Als Bruchpunkt ergab sich der Wert „postnatales Alter von 42 Wochen“, jedoch konvergierte das Modell nicht, die Rechnung lief somit ins Unendliche weiter, kam allerdings theoretisch bei einem Wert nahe der 42 Wochen zum Stehen. Auch mit anderen Alterseinheiten (Tage, Monate, korrigierte Zeitpunkte) konvergierte das Modell nicht. Betrachtet man die Abbildung 13, so liegt der Wert „42 Wochen“ auf jeden Fall noch im vorderen Abschnitt, so dass er eher als zu gering in Bezug auf den möglichen wahren Wert geschätzt wurde, was für eine Auswertung bis zum Zeitpunkt „42 Wochen“ somit nicht weiter relevant ist. Um nicht zu viele Datenpunkte für den weiteren Verlauf zu verlieren, wurde für diesen der Bruchpunkt ebenfalls bei 42 Wochen belassen.

### 3.2.2.1 Modellierung mittels gemischter linearer Modelle: Einflussgrößen auf Achsenabschnitt und Verlauf für den Zeitabschnitt 0 – 42 Wochen

Das Nullmodell (Zwingen der Daten auf eine mittlere Gerade ohne Steigung) zeigte genügend Variabilität zwischen den Individuen, und das „unconditional growth model“ (Zeit als einziger Einflussfaktor) zeigte einen Einfluss des Zeitfaktors, so dass die Modellierung von Einflussfaktoren auf den Verlauf sinnvoll erschien.

#### 3.2.2.1.1 Univariate Ergebnisse

Mittels univariater Analysen wurde geprüft, welche der in Tabelle 15 ausgewählten Einflussgrößen als prognostische Faktoren für den Achsenabschnitt (und somit Startpunkt des linearen Verlaufs) und/oder den Verlauf der Geraden zu werten waren. Als Einfluss wurde hierbei gewertet, wenn der geschätzte Einfluss des Faktors mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,1$  von Null verschieden war.

Prognostischer Faktor	Einfluss auf:	
	Achsenabschnitt	Verlauf
Leitlinie	Nein	Nein
Gestationsalter	Ja	Ja
Geschlecht	Nein	Ja
BMI des Vaters	Ja	Nein
Proteingehalt	Nein	Nein
Energiegehalt	Nein	Nein
Vorliegen von NEC/ FIP	Nein	Ja
Geburtsgewichts-SDS	Ja	Ja

Tabelle 18: Univariate Analyse der prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt/ Verlauf des Gewichtsverlaufs bis zum Alter von 42 Wochen

#### 3.2.2.1.2 Multivariate Ergebnisse

Um die Einflussgrößen in der folgenden multivariaten Analyse als Faktoren in eine entsprechende Geradengleichung einsetzen zu können, erfolgte folgende 0/1 Codierung der in Tabelle 15 genannten Einflussfaktoren: Die Gruppe 1 erhielt jeweils den Wert 0, während die Gruppe 2 jeweils den Wert 1 erhielt (siehe Tabelle 15).

Modellierung 1: Modellierung basierend auf den Ergebnissen der univariaten Modellierung (siehe 2.5).

Nach multivariater Analyse, basierend auf den in der univariaten Analyse als prognostisch gewerteten Einflussfaktoren, ergab sich als Achsenabschnitt der Gerade (ohne jeglichen Einflussfaktor) -1,85 Gewichts-SDS. Dieser Achsenabschnitt wurde nur von den Faktoren Gestationsalter und Geburtsgewichts-SDS beeinflusst. Ein höheres Gestationsalter wirkte sich hierbei negativ aus, ein höherer Geburtsgewichts-SDS positiv, da es sich bei dem Y-Achsenabschnitt des Verlaufs des Gewichts-SDS um eben jenen Gewichts-SDS-Wert handelte.

Auf die Steigung, d. h. den Verlauf des Gewichts-SDS bis zu einem Alter von 42 Wochen hatten das Geschlecht, das Vorhandensein einer NEC und/oder FIP sowie der Geburtsgewichts-SDS einen Einfluss.

Die Ergebnisse des Modells sind in Tabelle 19 dargestellt.

<b>Einflussgrößen (in 1 Codierung)</b>	<b>Schätzwert</b>
Gestationsalter	-0,3546
Geburtsgewichts-SDS	1,6210
Geschlecht * Alter in Wochen	-0,01142
Vorliegen von NEC/FIP * Alter in Wochen	-0,02938
Geburtsgewichts-SDS * Alter in Wochen	-0,02035

**Tabelle 19: Einfluss der prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt und Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen in Modellierung 1**

Faktoren ohne Multiplikator zeigen den unter Schätzwert aufgeführten Einfluss auf den Achsenabschnitt, Faktoren mit Multiplikator den unter Schätzwert aufgeführten Einfluss auf die Steigung Gerade

Die Interpretation der Ergebnisse des Modells erfolgt hier exemplarisch anhand Tabelle 19. Die in Tabelle 19 unter Einflussgrößen aufgeführten Faktoren ohne Multiplikation mit dem zugehörigen X-Achsenwert (Alter in Wochen) zeigten den unter „Schätzwert“ aufgeführten Einfluss auf den Achsenabschnitt. Die folgenden unter „Effekt“ aufgeführten Faktoren mit Multiplikation des zugehörigen X-Achsenwerts (Alter in Wochen) beschreiben die Steigung der Geraden mit dem unter Schätzwert gegebenen Einfluss.

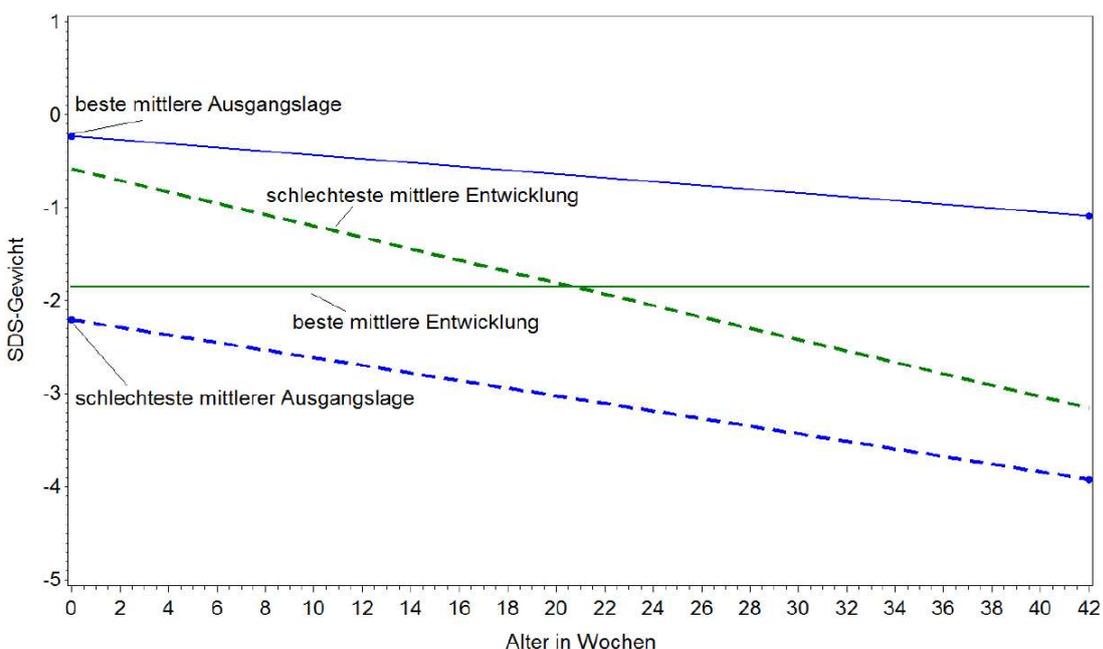
Es ergab sich somit folgende Regressionsgerade:

$$Y = -1.8527 - 0,3546*(\text{Gestationsalter}) + 1.6210*(\text{Geburtsgewichts-SDS}) + (-0.01142*(\text{Geschlecht}) - 0.02938*(\text{NEC/FIP}) - 0.02035*(\text{Geburtsgewichts-SDS})) * (\text{Alter in Wochen})$$

Für die entsprechenden Einflussgrößen musste zum Erhalt der Regressionsgeradengleichung lediglich die in Tabelle 15 aufgeführte 0/1 Codierung für die jeweilige Gruppe des Einflussfaktors in die Gleichung eingesetzt werden.

Da die Einflussgrößen nicht zwingend beide Zielgrößen (Ausgangslage und Gewichtsentwicklung) positiv/ negativ beeinflussen, sondern sich (z.B. für den Geburtsgewichts-SDS) gegenläufige Effekte ergeben, lassen sich die beste Ausgangslage und die beste Gewichtsentwicklung nicht gleichzeitig darstellen.

Die folgenden Abbildungen zeigen in blau jeweils die beste/ schlechteste Ausgangslage und die, aufgrund der Konstellation an Einflussgrößen dieser Ausgangslage mögliche beste/ schlechteste Gewichtsentwicklung. In grün ist jeweils die beste/ schlechteste Gewichtsentwicklung dargestellt, mit der für diese Konstellation an Einflussgrößen möglichen besten/ schlechtesten Ausgangslage.



**Abbildung 14: Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen in Modellierung 1**  
 Dargestellt sind mögliche Ausgangslagen (blau) und Entwicklungen (grün) mit den für diese Konstellation möglichen Entwicklungen/ Ausgangslagen des SDS-Gewicht

## Modellierung 2: Stufenweise Eliminierung, ausgehend von allen Faktoren

In dieser Modellierung ergab sich als Achsenabschnitt der Gerade (ohne jeglichen Einflussfaktor) ein Achsenabschnitt von -1,87 Gewichts-SDS. Dieser Achsenabschnitt wurde nur von den Faktoren Gestationsalter und Geburtsgewichts-SDS beeinflusst. Die Steigung der Gerade wurde von Geschlecht, Energiezufuhr, Vorliegen einer NEC/FIP sowie Geburtsgewichts-SDS beeinflusst.

Die Ergebnisse des Modells sind in Tabelle 20 dargestellt:

<b>Einflussgrößen (in 1 Codierung)</b>	<b>Schätzwert</b>
Gestationsalter	-0,3519
Geburtsgewichts-SDS	1,6348
Geschlecht * Alter in Wochen	-0,01557
Energiezufuhr * Alter in Wochen	0,01308
Vorliegen von NEC/FIP * Alter in Wochen	-0,02758
Geburtsgewichts-SDS * Alter in Wochen	-0,02476

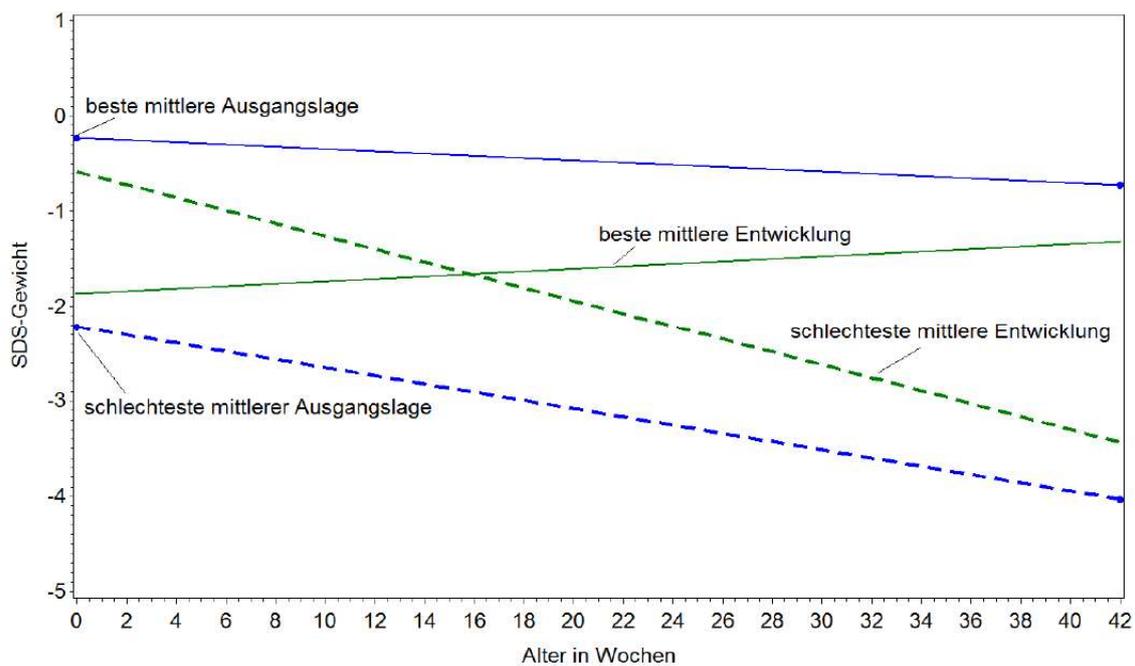
**Tabelle 20: Einfluss der prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt und Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen in Modellierung 2**

Faktoren ohne Multiplikator zeigen den unter Schätzwert aufgeführten Einfluss auf den Achsenabschnitt, Faktoren mit Multiplikator den unter Schätzwert aufgeführten Einfluss auf die Steigung Gerade

Es ergab sich somit folgende Regressionsgerade:

$$Y = - 1.8671 - 0.3519*(\text{Gestationsalter}) + 1.6348*(\text{Geburtsgewichts-SDS}) + (-0.01557*(\text{Geschlecht}) + 0.01308*(\text{Energiegehalt}) - 0.02758*(\text{NEC/FIP}) - 0.02476*(\text{Geburtsgewichts-SDS})) * (\text{Alter in Wochen})$$

Für die entsprechenden Einflussgrößen musste zum Erhalt der Regressionsgeradengleichung lediglich die in Tabelle 15 aufgeführte 0/1 Codierung für die jeweilige Gruppe des Einflussfaktors in die Gleichung eingesetzt werden.



**Abbildung 15: Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen in Modellierung 2**  
 Dargestellt sind mögliche Ausgangslagen (blau) und Entwicklungen (grün) mit den für diese Konstellation möglichen Entwicklungen/ Ausgangslagen des SDS-Gewicht

In Tabelle 21 sind die geschätzten Einflüsse der Faktoren auf Ausgangslage bzw. Entwicklung im Vergleich der beiden Modellierungen zusammengefasst.

Faktor	Modellierung aus univariaten Ergebnissen (Modell 1)		Modellierung aus stufenweiser Eliminierung (Modell 2)	
	Geschätzter Einfluss auf Ausgangslage	Geschätzter Einfluss auf Entwicklung	Geschätzter Einfluss auf Ausgangslage	Geschätzter Einfluss auf Entwicklung
Gestationsalter	-0.3546	-	-0.3519	-
Geburtsgewichts-SDS	+1.6210	-0.02035	+1.6348	-0.02476
Geschlecht	-	-0.01142	-	-0.01557
NEC/FIP	-	-0.02938	-	-0.02758
Energiezufuhr	-	-	-	+0.01308

**Tabelle 21: Prognostische Faktoren auf Achsenabschnitt und Entwicklung des Gewichtsverlaufs bis zum Alter von 42 Wochen, ausgehend von Modellierung 1 und 2**

Die Residuen der 1. Ebene (Abweichung der tatsächlichen individuellen Werte von der individuellen Ausgleichsgerade) und der 2. Ebene (Abweichung der individuellen Achsenabschnitte vom Populationsachsenabschnitt bzw. Abweichung der individuellen Steigungen von der Populationssteigung) zeigten eine ausreichende Angleichung an die Normalverteilung.

### 3.2.2.2 Modellierung mittels gemischter linearer Modelle: Einflussgrößen auf Achsenabschnitt und Verlauf für den Zeitabschnitt 42 - 300 Wochen

Das Nullmodell (Zwingen der Daten auf eine mittlere Gerade ohne Steigung) zeigte genügend Variabilität zwischen den Individuen, und das „unconditional growth model“ (Zeit als einziger Einflussfaktor) zeigte einen Einfluss des Zeitfaktors, so dass die Modellierung von Einflussfaktoren auf den Verlauf sinnvoll erschien.

#### 3.2.2.2.1 Univariate Ergebnisse

Mittels univariater Analysen wurde geprüft, welche der in Tabelle 15 ausgewählten Einflussgrößen als prognostischer Faktor für den Achsenabschnitt (und somit Startpunkt des linearen Verlaufs) und/oder den Verlauf der Geraden zu werten waren. Als Einfluss wurde hierbei gewertet, wenn der geschätzte Einfluss des Faktors mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,1$  von Null verschieden war.

Prognostischer Faktor	Einfluss auf	
	Achsenabschnitt	Verlauf
Leitlinie	Nein	Nein
Gestationsalter	Nein	Nein
Geschlecht	Nein	Nein
BMI des Vaters	Ja	Ja
Proteingehalt	Nein	Ja
Energiegehalt	Ja	Nein
Vorliegen von NEC/ FIP	Ja	Nein
Geburtsgewichts-SDS	Ja	Nein

**Tabelle 22 Univariate Analyse von prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt/ Verlauf des Gewichtsverlaufs im Alter von 42 – 300 Wochen**

### 3.2.2.2 Multivariate Ergebnisse

Modellierung 1: Modellierung basierend auf den Ergebnissen der univariaten Modellierung (siehe 2.5).

Nach multivariater Analyse, basierend auf den in der univariaten Analyse als prognostisch gewerteten Einflussfaktoren, ergab sich als Achsenabschnitt der Gerade (ohne jeglichen Einflussfaktor) Achsenabschnitt = -2,30 Gewichts-SDS. Dieser Achsenabschnitt im Alter von 42 Wochen wurde von den Faktoren BMI des Vaters, Vorliegen einer NEC/FIP und Geburtsgewichts-SDS beeinflusst.

Auf die Steigung, d. h. den Verlauf des Gewicht-SDS ab einem Alter von 42 Wochen bis ins Alter von 300 Wochen hatte lediglich die Proteinzufuhr innerhalb der ersten Lebenswoche einen Einfluss.

Die Ergebnisse des Modells sind in Tabelle 23 dargestellt:

<b>Einflussgrößen (in 1 Codierung)</b>	<b>Schätzwert</b>
BMI des Vaters	0,03952
Vorliegen von NEC/FIP	-0,8052
Geburtsgewichts-SDS	0,8645
Proteinzufuhr * Alter in Wochen	0,003610

**Tabelle 23: Einfluss der verschiedenen prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt und Verlauf des Gewichts-SDS ab einem Alter von 42 Wochen bis ins Alter von 300 Wochen in Modellierung 1**  
Faktoren ohne Multiplikator zeigen den unter Schätzwert aufgeführten Einfluss auf den Achsenabschnitt, Faktoren mit Multiplikator den unter Schätzwert aufgeführten Einfluss auf die Steigung Gerade

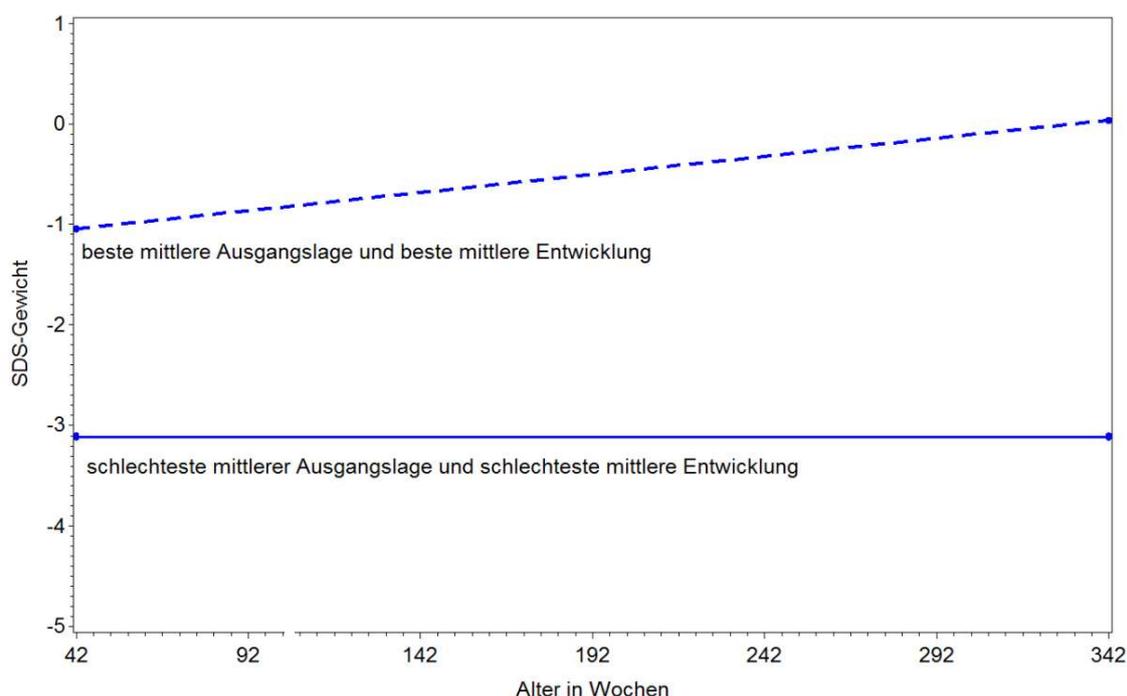
Aus dem Modell ergab sich folgende Regressionsgerade:

$$Y = -2.3032 + 0.3952 \cdot (\text{BMI des Vater}) + -0.8052 \cdot (\text{NEC/FIP}) + 0.8645 \cdot (\text{Geburtsgewichts-SDS}) + 0.003610 \cdot (\text{Protein}) \cdot (\text{Alter in Wochen})$$

Auf den Achsenabschnitt hatten der BMI des Vaters, das Vorhandensein einer NEC und/oder FIP und der Geburtsgewichts-SDS einen Einfluss, wobei sich ein höherer väterlicher BMI und ein höherer Geburtsgewichts-SDS jeweils positiv auswirkten. Der mittlere Achsenabschnitt der verschiedenen Kombinationsmög-

lichkeiten lag für die untersuchte Stichprobe stets zwischen dem Achsenabschnitt der beiden blauen Kurven in Abbildung 16.

Auf die Steigung, d.h. den Verlauf des Gewicht-SDS zwischen 42 und 300 Wochen Alter (ca. 10 Monate bis 5,75 Jahre) zeigte der Proteingehalt in den ersten sieben Lebenstagen einen Einfluss. Der mittlere Verlauf lag für die untersuchte Stichprobe für die beiden untersuchten Proteingehalte stets zwischen den Steigungen der beiden blauen Kurven in Abbildung 16.



**Abbildung 16: Verlauf des Gewichts-SDS im Alter von 42-300 Wochen in Modellierung 1**  
Dargestellt sind mögliche Ausgangslagen (blau) und Entwicklungen

## Modellierung 2: Stufenweise Eliminierung, ausgehend von allen Faktoren

In dieser Modellierung ergab sich als Achsenabschnitt der Gerade (ohne jeglichen Einflussfaktor) -1,95 Gewichts-SDS. Dieser Achsenabschnitt im Alter von 42 Wochen wurde von den Faktoren Leitliniengruppe, BMI des Vaters, Energiezufuhr, NEC/FIP und Geburtsgewichts-SDS beeinflusst. Die Steigung der Gerade wurde von der Leitliniengruppe, dem BMI des Vaters und der Proteinzufuhr beeinflusst.

Die Ergebnisse dieser Modellierung 2 sind in Tabelle 24 dargestellt:

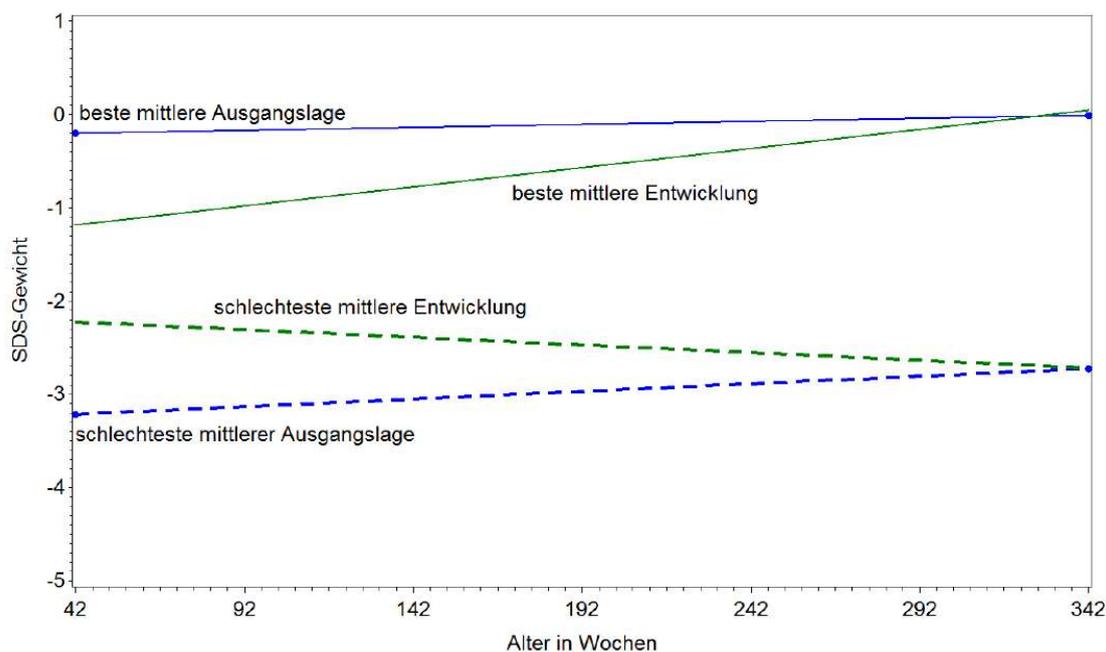
<b>Einflussgrößen (in 1 Codierung)</b>	<b>Schätzwert</b>
Ernährung nach Leitlinie	-0,4695
BMI des Vaters	0,5182
Energiezufuhr	0,4132
Vorliegen NEC/FIP	-0,7880
Geburtsgewichts-SDS	0,8249
Ernährung nach Leitlinie * Alter in Wochen	0,001629
BMI des Vaters * Alter in Wochen	-0,00164
Proteinzufuhr * Alter in Wochen	0,002277

**Tabelle 24: Einfluss der verschiedenen prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt und Verlauf des Gewichts-SDS ab einem Alter von 42 Wochen bis ins Alter von 300 Wochen in Modellierung 2**  
 Faktoren ohne Multiplikator zeigen den unter Schätzwert aufgeführten Einfluss auf den Achsenabschnitt, Faktoren mit Multiplikator den unter Schätzwert aufgeführten Einfluss auf die Steigung Gerade

Bei dieser Art der Modellierung zeigten erheblich mehr Faktoren einen Einfluss sowohl auf das Gewicht im Alter von 42 Wochen als auch auf dessen Verlauf bis zum Zeitpunkt der U9.

Die sich aus dem Modell ergebende Regressionsgerade lautete:

$$Y = -1.9550 - 0.4695 * (\text{LL-Gruppe}) + 0.5182 * (\text{BMI des Vaters}) + 0.4132 * (\text{Energiezufuhr}) - 0.7880 * (\text{NEC/FIP}) + 0.8249 * (\text{Geburtsgewichts-SDS}) + (0.001629 * (\text{Leitlinien-Gruppe}) - 0.00164 * (\text{BMI-Vater}) + 0.002277 * (\text{Protein})) * (\text{Alter in Wochen})$$



**Abbildung 17: Verlauf des Gewichts-SDS im Alter von 42-300 Wochen in Modellierung 2**

Dargestellt sind mögliche Ausgangslagen (blau) und Entwicklungen (grün) mit den für diese Konstellation möglichen Entwicklungen/ Ausgangslagen des SDS-Gewicht

In Tabelle 25 sind die geschätzten Einflüsse der Faktoren auf die Ausgangslage bzw. Entwicklung im Vergleich der beiden Modellierungen zusammengefasst.

Faktor	Modellierung aus univariaten Ergebnissen		Modellierung aus stufenweiser Eliminierung	
	Geschätzter Einfluss auf Ausgangslage	Geschätzter Einfluss auf Entwicklung	Geschätzter Einfluss auf Ausgangslage	Geschätzter Einfluss auf Entwicklung
Leitliniengruppe	-	-	-0.4695	0.001629
BMI des Vaters	0,3952	-	0.5182	-0.00164
Energiezufuhr	-	-	0.4132	-
NEC/FIP	-0.8052	-	-0.7880	-
Geburtsgewichts-SDS	0.8645	-	0.8249	-
Proteinzufuhr	-	0.003610	-	0.002277

**Tabelle 25: Prognostische Faktoren auf Achsenabschnitt und Entwicklung des Gewichtsverlaufs im Zeitraum des Alters von 42 – 300 Wochen, ausgehend von Modellierung 1 und 2**

Die Residuen der 1. Ebene (Abweichung der tatsächlichen individuellen Werte von der individuellen Ausgleichsgerade) und der 2. Ebene (Abweichung der individuellen Achsenabschnitte vom Populationsachsenabschnitt bzw. Abweichung der individuellen Steigungen von der Populationssteigung) zeigten eine ausreichende Angleichung an die Normalverteilung.

### **3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse**

#### **3.3.1 Vergleich der Kohorten**

Die beiden hier beobachteten Kohorten unterschieden sich hinsichtlich der Basisdaten signifikant in den Punkten Mehrlingsanteil (Kohorte 2006/2007 26%, 2010 59%), Gestationsalter (26 SSW vs. 27 SSW) und APGAR-Score (nach 5 Minuten 7 vs. 8; nach 10 Minuten 8 vs. 9). Kein signifikanter Unterschied konnte für die Parameter Geburtsgewicht, -Kopfumfang, -Länge, Nabelarterien-pH und CRIB-Score und dem Auftreten von NEC oder FIP beobachtet werden.

Bezüglich des postnatalen stationären Aufenthalts zeigte die Kohorte 2010 für die kumulative Gesamt-Eiweißzufuhr in den Zeiträumen Tag 1-14 und Tag 1-28, sowie für die Gesamt-Energiezufuhr Tag 1-7, 1-14 und 1-28 signifikant höhere Werte als die Kohorte 2006/7. Die kumulative parenterale Eiweißzufuhr lag in der Kohorte 2010 zu allen beobachteten Zeitpunkten signifikant niedriger, ebenfalls die Zeit bis zum Erreichen eines vollständig enteralen Nahrungsaufbaus. In ihrer kumulativen Eiweißzufuhr an Tag 1-7 sowie der Dauer bis zum Ende der Teilsondierung unterschieden sich die Kohorten dagegen nicht signifikant.

Im weiteren poststationären Wachstum unterschieden sich die Kohorten bezogen auf die für die jeweilige Kindervorsorgeuntersuchung berechneten SDS-Werte für Gewicht, Kopfumfang, Länge und BMI nicht signifikant, lediglich der Kopfumfangs-SDS bei Entlassung war 2006/2007 signifikant größer.

Beim Vergleich der anthropometrischen Daten der Eltern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt werden.

#### **3.3.2 Prognostische Faktoren für das Wachstum zur U9**

Unter den gewählten Einflussfaktoren (siehe Tabelle 15) konnte nach multivariater Analyse als einziger in beiden Modellierungen alle Zielgrößen signifikant beeinflussender Faktor der Geburtsgewichts-SDS identifiziert werden. In Modellierung 2 konnten als zusätzliche, alle Zielgrößen beeinflussende Faktoren das Gestationsalter und die gesamte Eiweißzufuhr an Tag 1-7 identifiziert werden.

Die übrigen, in nur einer Modellierung als signifikant aufgetretenen Einflussfaktoren auf die verschiedenen Zielgrößen des Wachstums, sind in Tabelle 17 dargestellt.

### **3.3.3 Einflussgrößen auf den Gewichtsverlauf-SDS für den Zeitraum 0 – 42 Lebenswochen**

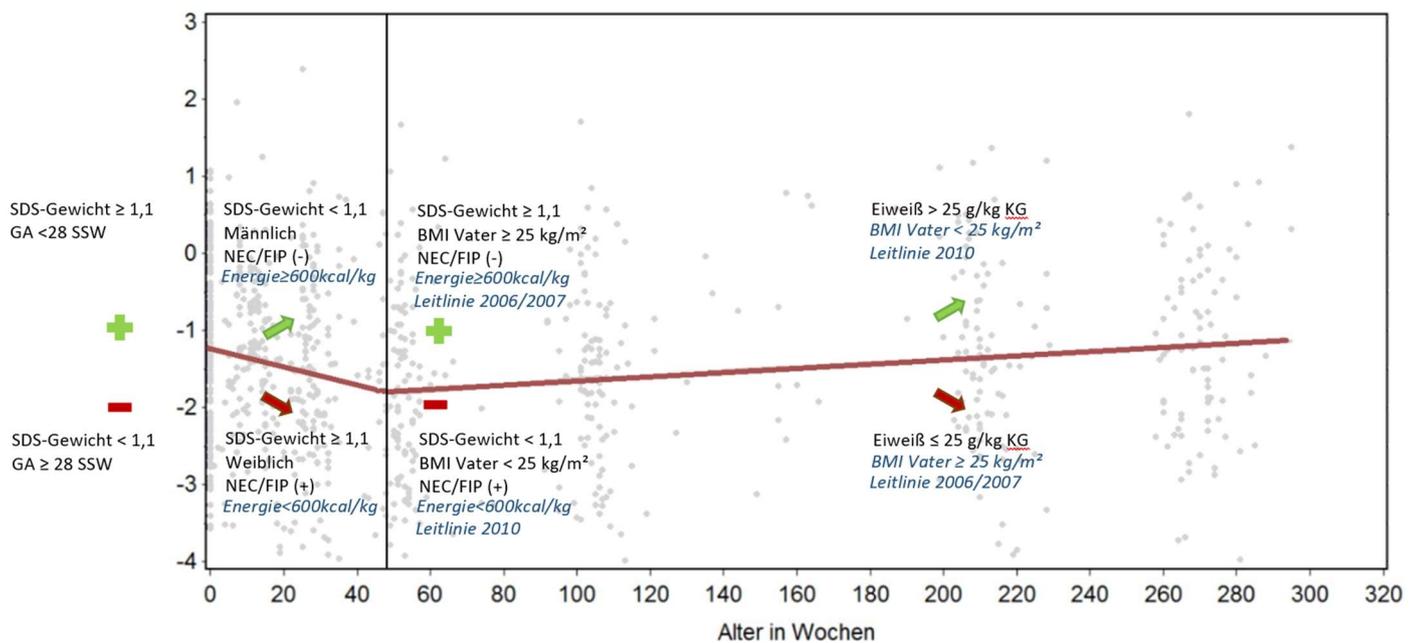
Bei Modellierung des postnatalen Gewichtsverlaufs ergab sich ein abschnittsweise linearer Verlauf, dessen zwei lineare Abschnitte einen Bruchpunkt bei 42 Wochen Lebensalter bildeten. Die Ausgangslage zum Zeitpunkt 0 Wochen wurde in beiden Modellierungen signifikant von den Faktoren Gestationsalter und Geburtsgewichts-SDS beeinflusst. Ein höheres Gestationsalter wirkte sich hierbei negativ auf den Achsenabschnitt aus, ein höherer Gewicht-SDS logischerweise positiv, da dieser zum Zeitpunkt 0 gleichzeitig Einfluss- und Zielgröße war. Der Verlauf des Gewichts-SDS wurde in beiden Modellierungen von den Faktoren Geburtsgewichts-SDS, Geschlecht und Vorliegen von NEC/FIP signifikant beeinflusst. Hierbei wirkten sich ein höherer Geburtsgewichts-SDS, weibliches Geschlecht sowie das Vorliegen einer NEC/FIP negativ auf den Verlauf bis 42 Wochen aus. Die Stärke der Ausprägung der genannten Effekte sowie die nur in einem Modell als signifikant ermittelten Faktoren sind in Tabelle 20 dargestellt.

### **3.3.4 Einflussgrößen auf den Verlauf des Gewichts-SDS für den Zeitraum 42 – 300 Lebenswochen**

Auf den Achsenabschnitt und somit die Ausgangslage des Gewichtsverlaufs ab 42 Wochen Reifealter wirkten sich in beiden Modellen signifikant die Faktoren Geburtsgewichts-SDS, BMI des Vaters sowie Vorliegen einer NEC/FIP aus. Ein höherer Geburtsgewichts-SDS und ein höherer BMI des Vaters wirkten sich hierbei positiv auf den Achsenabschnitt aus, das Vorliegen einer NEC/FIP dagegen negativ. Der Verlauf des Gewicht-SDS im Alter von 42 – 300 Wochen wurde in beiden Modellen nur von der kumulativen Eiweißzufuhr an Tag 1-7 signifikant beeinflusst. Die Stärke der Ausprägung der genannten Effekte sowie

die nur in einem Modell als signifikant aufgetretenen Faktoren sind in Tabelle 25 dargestellt.

In Abbildung 18 wurden die verschiedenen Einflussgrößen auf den jeweiligen Achsenabschnitt bzw. die Steigung des Gewichtsverlaufs in Gesamtheit erfasst. Hierbei stellen die mit + und – gekennzeichneten Elemente den jeweiligen Einfluss auf den Achsenabschnitt, die Pfeile die Auswirkung auf die Steigung dar. Schwarz markierte Einflussgrößen zeigten sich in beiden Modellierungen, blau markierte Einflussgrößen waren nur in einer der beiden Modellierungen als signifikant aufgetreten.



**Abbildung 18: Einflussgrößen auf den Gewichtsverlauf im Alter von 0 bis 300 Wochen.**

Mit + und – gekennzeichnete Faktoren beschreiben den jeweiligen Einfluss auf den Achsenabschnitt, die Pfeile den Einfluss auf die Steigung. Einflussgrößen in beiden Modellierungen signifikant (schwarz), nur in einer Modellierung signifikant (blau)

#### **4 Diskussion**

Das Wachstum Frühgeborener zwischen Geburt und Jugendalter wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Die vorliegende Studie konzentrierte sich darauf, mögliche Einflussfaktoren auf das Wachstum bis ins mittlere Kindesalter (5-6 Jahre) bei ehemals extrem Frühgeborenen zu identifizieren. Ebenfalls sollte die Frage beantwortet werden, ob Frühgeborene mit einem postnatalen Wachstum entlang der intrauterinen Perzentilen bis zum Zeitpunkt der U9 eine Tendenz zur Übergewichtsentwicklung erkennen lassen. Die 145 in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1000g oder einem GA < 28 0/7 SSW wurden aufgrund unterschiedlicher Ernährungskonzepte in 2 Kohorten aufgeteilt. Um das Wachstum der Frühgeborenen zum Zeitpunkt der U9 abzubilden, wurden als Zielgrößen jeweils der SDS für die Parameter Gewicht, Kopfumfang, Länge sowie BMI erhoben. Als Einflussgrößen auf die genannten Zielgrößen zum Zeitpunkt der U9 und somit potenzielle prognostische Faktoren wurden der Geburtsgewichts-SDS, das Gestationsalter, die kumulative Eiweiß- und Energiezufuhr innerhalb der ersten 7 Lebenstage, die Ernährung nach der für die Patienten gültigen Leitlinie, das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen (NEC und FIP), das Geschlecht der Patienten sowie der BMI des Vaters untersucht.

Anschließend wurde aufgrund des longitudinalen Charakters der Daten zusätzlich die Gewichtsentwicklung der Frühgeborenen anhand des Gewichts-SDS im Verlauf betrachtet.

## 4.1 Diskussion der Ergebnisse

### 4.1.1 Vergleich der Kohorten

Die Kohorten unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihres Mehrlingsanteils (26% in der Kohorte 2006/2007 vs. 59% in der Kohorte 2010) und ihres Gestationsalters bei Geburt (26,1 vs. 27,0 SSW), außerdem lagen die Apgar-Werte im Median in der 2. Kohorte um 1 Punkt höher. Letzteres dürfte klinisch unwesentlich sein. Bezüglich aller weiteren bei Geburt erhobenen Basisdaten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, ebenso wenig bezüglich des Auftretens einer NEC bzw. FIP.

Nahrungszufuhr und Nährstoffzusammensetzung unterschieden sich dagegen deutlich zwischen den Kohorten. So konnte die Kohorte 2010 im Median zwei Tage schneller vollständig enteral ernährt werden, und erhielt eine signifikant höhere enterale und Gesamt-Eiweißzufuhr. Aufgrund des schnelleren enteralen Nahrungsaufbau erhielt die Kohorte 2010 dagegen zu allen beobachteten Zeiträumen der ersten vier Lebenswochen signifikant weniger parenterales Eiweiß (Tabelle 3).

Für die bis zur U9 erfassten Wachstumsparameter Gewicht, Kopfumfang, Länge und BMI zum jeweiligen Zeitpunkt wurden zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Kohorten der entsprechende SDS der Zielgröße errechnet. Hier zeigte sich, dass die ehemaligen Frühgeborenen aus beiden Kohorten im Verlauf kaum von ihrem Geburtsgewichts-SDS abwichen, also v.a. keinerlei Entwicklung hin zu einer Adipositas erkennen ließen. Für die Kohorte 2006/2007 lag die Gewichts-SDS-Differenz (Gewichts-SDS U9 minus Gewichts-SDS Geburt) bei 0,17 (-1,13 – 0,9) und somit minimal über der Kohorte 2010, die bei -0,27 (-1,20 – 0,93) lag.

In beiden Kohorten fand sich trotz der extremen Unreife bei Geburt (<28 SSW und <1000g) bereits im initialen stationären Aufenthalt ein nahezu perzentilenparalleles Gedeihen. Auffallend war dabei, dass beide Kohorten in den ersten Monaten nach Entlassung zunächst deutlich schlechter gediehen. Erst im postnatalen Alter von 42 Wochen zeigte sich wieder ein Trend zu besserem Gedeihen, so das zum Zeitpunkt der U9 die SDS-Differenzwerte wieder nur bei 0,17 bzw. -0,27 lagen.

Auch der mediane BMI unterschied sich nicht zwischen beiden Kohorten im Verlauf und lag im altersentsprechenden unteren Normbereich.

Der Kopfumfangs-SDS sank dagegen zwischen Entlassung und Kontrolle bei U9 von -0,72 bzw. -1,17 auf -1,78 bzw. -2,17 ab.

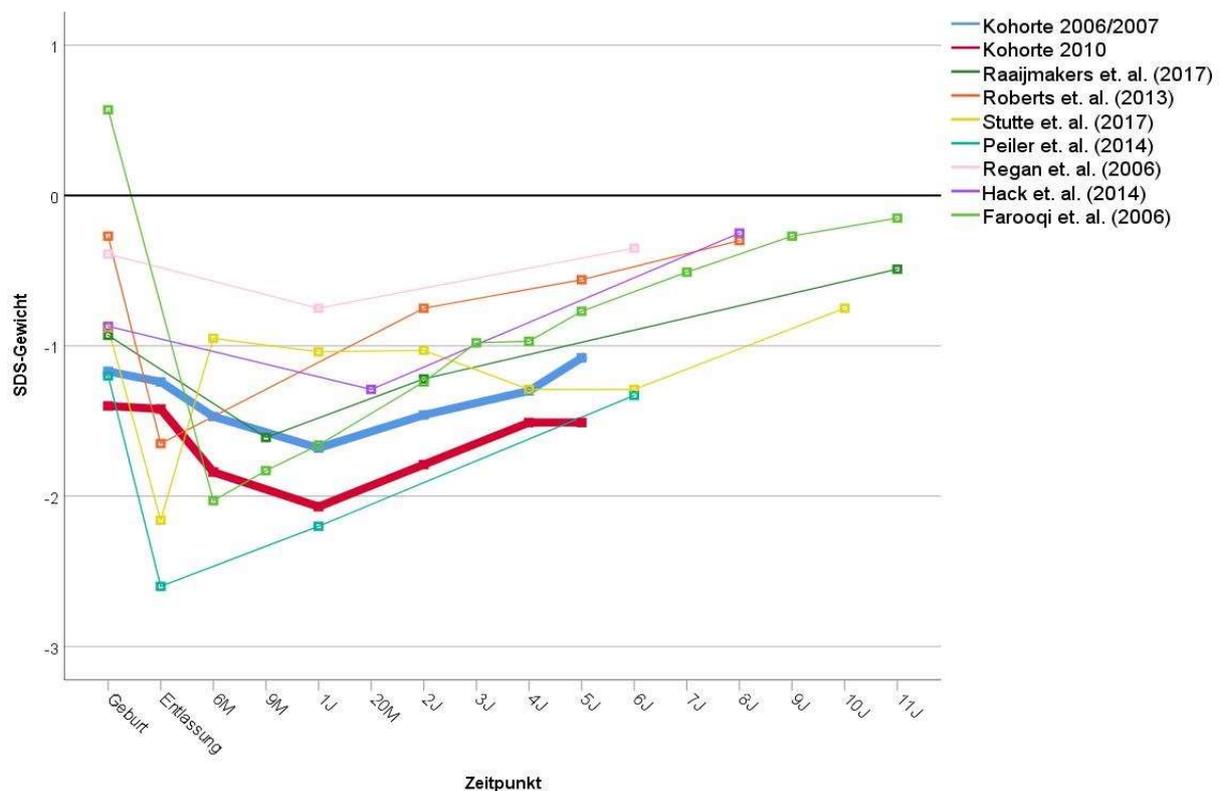
Interessanterweise verhielt sich das Längenwachstum gegensätzlich, dieses stieg von -2,24, bzw. -2,65 bei Entlassung auf nahezu altersentsprechende Werte zum Zeitpunkt der U9 an.

#### **4.1.2 Prognostische Faktoren für das Wachstum zum Zeitpunkt der U9**

Als mögliche prognostische Faktoren zum Zeitpunkt der U9 im Alter von 60-64 Lebensmonaten wurden die Einflussgrößen Geburtsgewichts-SDS, Gestationsalter, kumulative Eiweiß- und Energiezufuhr innerhalb der ersten 7 Lebenstage, Ernährung nach der für die Patienten gültigen Leitlinie, Auftreten der Komplikationen NEC und FIP, Geschlecht der Patienten sowie der BMI des Vaters untersucht.

Im weiteren Verlauf werden die verschiedenen Einflussgrößen mit der jeweiligen möglichen Auswirkung auf die Wachstumsparameter Gewichts-SDS, Kopfumfangs-SDS, Längen-SDS sowie BMI-SDS diskutiert.

Um den Verlauf des Gewichts-SDS der untersuchten Kohorten im Kontext bestehender Arbeiten vergleichen zu können, sind in Abbildung 19 die Verläufe des Gewichts-SDS verschiedener Studien dargestellt.



**Abbildung 19: Verlauf des Gewichts-SDS Frühgeborener ausgewählter Studien bis ins jugendliche Alter**

Das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Messungen ist in Monaten (M) bzw. Jahren (J) angegeben

#### 4.1.2.1 Geburtsgewichts-SDS

Der Geburtsgewichts-SDS beeinflusste in unserer Analyse als einziger Faktor in beiden Modellen signifikant jeweils alle vier das Wachstum abbildenden Parameter. Kinder mit einem Wert  $\geq -1,1$  wiesen im Vergleich zu Kindern mit Gewichts-SDS-Werten  $< -1,1$  einen um 0,86 (Modellierung 1) beziehungsweise 1,35 höheren Gewichts-SDS (Modellierung 2) zum Zeitpunkt der U9 auf. Kinder mit einem Geburtsgewichts-SDS  $\geq -1,1$  zeigten einen um 0,65 SD (Modellierung 1) beziehungsweise 1,5 SD (Modellierung 2) größeren Kopfumfang; zum Zeitpunkt der U9, eine um 0,55 SD (Modellierung 1) beziehungsweise 0,91 SD (Modellierung 2) erhöhte Körperlänge sowie einen 0,66 SD (Modellierung 1) beziehungsweise 1,07 SD (Modellierung 2) höheren BMI. Der Geburtsgewichts-SDS war insofern mit einer Steigerung aller untersuchten Wachstumsparameter bis zur U9 assoziiert.

Peiler et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss des Geburtsgewichts auf das Wachstum mit 6 Jahren und teilten die Studienpopulation aus 52 ELBW Kindern in 3 Gruppen auf: AGA ohne postnatale Wachstumseinschränkung (Wachstumseinschränkung = -1 SDS zwischen Geburt und Entlassung), AGA mit postnataler Wachstumsbeschränkung und SGA. Im Alter von 6 Jahren zeigte die AGA Gruppe ohne postnatale Wachstumseinschränkung die höchsten SDS-Werte für Kopfumfang, Länge und BMI. Die niedrigsten SDS-Werte mit 6 Jahren zeigte die Gruppe AGA mit Wachstumseinschränkung bzgl. des BMI, die SGA Gruppe bzgl. Kopfumfang und Länge. Der hieraus ersichtliche Effekt des Geburtsgewichts-SDS stimmt mit den Ergebnissen dieser Studie überein, auffallend war jedoch, dass bei Peiler et al. die SGA-Gruppe eine deutlichere Zunahme der BMI-SDS Werte ab Geburt zeigte als die beiden AGA Gruppen. Im Alter von 6 Jahren konnte kein signifikanter Unterschied im BMI-SDS zwischen den Gruppen festgestellt werden, d.h. vor allem die Gruppe der SGA Kinder hatte proportional mehr an Gewicht zugenommen. Der Vergleich der Nährstoffzufuhr zeigte, dass die Gruppen bei Peiler et al. innerhalb der ersten 14 Tage im Vergleich zu unseren Studiengruppen zwar im Median die gleiche Kalorienanzahl (beide 1061 kcal/kg), jedoch deutlich weniger Protein (25,2 g/kg versus 49,7 g/kg) erhalten hatten (Peiler et al., 2014).

Farooqi et al. konnten ebenfalls einen Einfluss des Geburtsgewichts-SDS auf das spätere Wachstum zeigen. Hierbei korrelierte ein höherer Geburtsgewichts-SDS positiv mit dem für Kopfumfang und Länge im Alter von 11 Jahren, allerdings nicht signifikant mit dem Gewicht oder BMI. Die genaue Nahrungsversorgung der Kinder wurde hier nicht erfasst, zudem lag das Einschlusskriterium bei einem GA <26 0/7 SSW unabhängig vom Geburtsgewicht (Farooqi et al., 2006).

Rijken et al. beobachteten 146 Kinder mit einem GA <32 0/7 SSW bis ins Alter von 2 Jahren. Hierbei konnte ein signifikant positiver Einfluss des Geburtsgewichts-SDS auf die SDS-Werte mit 2 Jahren für Gewicht, Kopfumfang und Länge gezeigt werden. Eine weitere Follow-up Untersuchung zu einem späteren

Zeitpunkt wurde nicht publiziert (Rijken et al., 2007). Hack et al. konnten eine positive Korrelation zwischen Geburtsgewichts-SDS und Längen-SDS-Werten im Alter von 20 Jahren zeigen, dieser Einfluss war jedoch für die weiteren Wachstumsparameter (Gewichts-SDS und BMI-SDS) nicht signifikant. Zu beachten bleibt, dass die Studie an 195 Kindern mit einem Geburtsgewicht <1500g (VLBW-Kinder) durchgeführt wurde und somit nur eingeschränkt auf das Wachstum von ELBW-Kindern übertragbar ist (Hack et al., 2003).

Hediger et al. publizierten Wachstumsdaten von 3192 Kindern mit einem GA zwischen 36 und 43 SSW. Nach Zuteilung der Kinder in SGA, AGA und LGA (large for gestational age = Geburtsgewichts-SDS > 2) konnte gezeigt werden, dass das Merkmal SGA signifikant negativ mit den SDS-Werten für Gewicht, Kopfumfang und Länge im Alter von 60-71 Monaten korrelierte, während LGA positiv mit den SDS-Werten für Gewicht, Kopfumfang und Länge korrelierte (Hediger et al., 1999). Hieraus lässt sich ableiten, dass auch bei Reifgeborenen das Geburtsgewicht einen vergleichbaren Effekt auf die Wachstumsparameter Gewicht, Kopfumfang und Länge hat wie in den hier untersuchten Studienkohorten bei Frühgeborenen <28 0/7 SSW bzw. <1000g Geburtsgewicht.

Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Studien konnten Hack et al. keinen signifikanten Einfluss des Geburtsgewichts-SDS auf das Gewicht von ELBW-Kindern nach dem 20. Lebensmonat oder Fettleibigkeit im Alter von 14 Jahren (gemessen am BMI-SDS) im Vergleich zur Kontrollgruppe, bestehend aus bei Geburt normalgewichtigen Kindern, feststellen. Hieraus leiteten die Autoren ab, dass der Geburtsgewichts-SDS lediglich die ersten postnatalen Monate, jedoch nicht langfristig das Wachstum beeinflusst. Nährstoffzusammensetzung oder Ernährungsform wurden in dieser Studie nicht ausgewertet, so dass ein direkter Vergleich mit unserer Studie nicht möglich ist (Hack et al., 2014). Ebenso konnten Casey et al. keinen Einfluss eines SGA-Status auf den BMI mit 8 Jahren nachweisen, allerdings wurden, im Gegensatz zu unserer Studie, hierbei Kinder mit einem Geburtsgewicht von  $\leq 2500$  g und einem Gestationsalter von  $\leq 37$  SSW eingeschlossen (Casey et al., 2012).

Zusammenfassend konnte die Mehrzahl der bisher publizierten Studien analog zu unseren Daten einen Zusammenhang zwischen Geburtsgewichts-SDS und den SDS-Werten für Gewicht, Kopfumfang, Länge und BMI in der späteren Kindheit finden. Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewichts-SDS haben somit auch ein erhöhtes Risiko für im Verlauf niedrigere Gewichtswerte.

#### **4.1.2.2 Gestationsalter**

Da das Gestationsalter nur in einer der von uns berechneten multivariaten Modellierungen das Wachstum der Frühgeborenen beeinflusste, bleibt aufgrund der fehlenden Übereinstimmung in beiden Modellierungen die Aussage eingeschränkt, da nur von einem Effekt ausgegangen werden kann, wenn dieser in beiden Modellierungen gefunden werden kann.

Kinder mit einem GA  $\geq 28$  SSW wiesen in der Modellierung 2 im Vergleich zu solchen mit einem GA  $< 28$  SSW zur U9 einen um 1,17 höheren Gewichts-SDS, einen um 1,23 höheren Kopfumfangs-SDS, einen um 0,89 erhöhten Längen-SDS und einen um 0,81 höheren BMI-SDS (alles jeweils Modellierung 2) auf. Bei Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass alle der hier untersuchten Kinder aus  $\geq 28$  SSW ein Geburtsgewicht  $< 1000$  g hatten (siehe 2.2.2), was die erhaltenen Ergebnisse deutlich verzerrt haben dürfte. Denn für Kinder mit einem GA von  $28+0/7$  SSW liegt die 50. Perzentile für Gewicht bei 1150g (m) bzw. 1050g (w), die 10. Perzentile bei 780g (m) bzw. 720g (w).

In der Literatur gibt es unterschiedliche Daten zum Einfluss des Gestationsalters auf die spätere anthropometrische Entwicklung.

Saigal et al. konnten in ihrer Analyse keinen Einfluss des Gestationsalters auf den Gewichts- oder Längen-SDS bei ehemals ELBW-Geborenen im Alter von 12-16 Jahren feststellen, während das Gestationsalter bei zusätzlichem Einschluss der Kontrollgruppe in der Analyse einen signifikanten Prädiktor für den Längen-SDS darstellte (Saigal et al., 2001). Darendeliler et al. fanden bei ELBW-Kindern unter Berücksichtigung des AGA- bzw. SGA-Status keinen signifikanten Effekt des Gestationsalters auf den SDS für Gewicht, Länge oder BMI im Alter von 4 Jahren. Allerdings korrelierte das Gestationsalter positiv mit

den für die metabolische Entwicklung relevanten Parametern Insulinspiegel und HOMA-IR<sup>3</sup> im Alter von 4 Jahren für frühgeborene SGA-Kinder (Darendeliler et al., 2008).

Vergleichbar zu unseren Ergebnissen bzgl. des Geburtsgewichts-SDS (s. 4.1.2.1) konnten Hack et al. keinen signifikanten Einfluss des Gestationsalters auf die Gewichtsentwicklung von ELBW-Kindern zwischen dem 20. Lebensmonat und einem Lebensalter von 14 Jahren oder Fettleibigkeit im Alter von 14 Jahren (gemessen am BMI-SDS) im Vergleich zu normalgewichtigen geborenen Kontrollen und somit keinen langfristigen Einfluss des Gestationsalters auf das Wachstum feststellen (Hack et al., 2014). Auch Farooqi et al. konnten keinen Einfluss des Gestationsalters auf die SDS-Werte für Gewicht, Kopfumfang, Länge oder BMI im Alter von 11 Jahren feststellen (Farooqi et al., 2006).

Lediglich Rijken et al. fanden analog zu ihren Betrachtungen bezüglich des Geburtsgewichts-SDS (s. 4.1.2.1) eine positive Korrelation des Gestationsalters auf die SDS-Werte für Gewicht, Kopfumfang und Länge im Alter von 2 Jahren.

Somit zeigte sich wie auch für unsere Ergebnisse in mehreren Studien kein Einfluss des Gestationsalters auf das spätere Wachstum der Kinder.

#### **4.1.2.3 Proteinzufuhr**

Die Proteinzufuhr beeinflusste nur in Modellierung 2 alle das Wachstum abbildenden Faktoren, in Modellierung 1 konnte lediglich ein signifikanter Einfluss auf den Längen-SDS gefunden werden. Aufgrund der fehlenden Übereinstimmung der Modellierungen können keine valide Aussagen aus dieser Beobachtung abgeleitet werden.

Stephens et al. konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem neurologischen Outcome mit 18 Monaten und der Eiweißzufuhr in der ersten Lebenswoche nachweisen (Stephens et al., 2009). Im Verlauf der vergangenen

---

<sup>3</sup> Der HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) dient der Abschätzung einer endogenen Insulinresistenz. Werte  $\leq 1$  gelten als normwertig, Werte  $> 2$  weisen auf eine Insulinresistenz hin, Werte  $> 5$  sind Durchschnittswerte bei vorliegendem Diabetes mellitus Typ 2.

Jahre wurde aufgrund dieser Erkenntnisse die parenterale Eiweißzufuhr in den ersten Lebenstagen sukzessiv erhöht. Ob die Eiweißzufuhr auch einen Einfluss auf das Wachstum im späteren Kindesalter hat, wird kontrovers diskutiert.

Peiler et al. konnten bezüglich des Einflusses der Proteinzufuhr auf das Wachstum mit 6 Jahren keinen Einfluss bezüglich der SDS-Werte für Gewicht, Kopfumfang oder Länge finden. Allerdings korrelierte eine erhöhte Proteinzufuhr signifikant positiv mit der Zunahme des SDS für alle 3 Parameter zwischen Geburt und Entlassung. Die Zunahme dieser Parameter war wiederum signifikant mit dem SDS für Länge und BMI mit 6 Jahren assoziiert, woraus die Autoren folgerten, dass eine gesteigerte Proteinzufuhr eine indirekte positive Auswirkung auf das Wachstum mit 6 Jahren haben könnte. Die betrachtete Kohorte erhielt im Zeitraum Lebenstag 1-14 im Median 25,2 g/kg KG Protein und damit deutlich weniger als in unseren beiden Kohorten (49,2/52,6 g/kg Eiweiß an Tag 1-14) (Peiler et al., 2014).

Ähnlich konnten auch Cormack et al. einen positiven Einfluss einer erhöhten Proteinzufuhr auf das Wachstum bis zur Entlassung zeigen. Ihre Kohorte mit höherer Proteinzufuhr konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine kumulative Proteinzufuhr von 51,1g/kg (im Vergleich zu 39,9g/kg) innerhalb der ersten 2 Lebenswochen erreichen, was bis zur Entlassung zu einem signifikant geringeren Rückgang des SDS für Gewicht, Kopfumfang und Länge führte. Eine Analyse des Effekts auf das Wachstum zu einem späteren Zeitpunkt wurde bisher nicht veröffentlicht (Cormack, Bloomfield, 2013).

Mariani et al. verfolgten die Auswirkungen einer gesteigerten Proteinzufuhr bis ins Alter von zwei Jahren. Bis zur Entlassung zeigten ELBW-Kinder mit höherer Proteinzufuhr eine schnellere Gewichts- und Kopfumfangs-, nicht jedoch Längenzunahme. Im Alter von zwei Jahren konnte lediglich ein signifikanter Effekt einer höheren Proteinzufuhr (13,9 g/kg vs. 10,2 g/kg innerhalb der ersten Woche; 39,5 vs. 22,1 g/kg innerhalb der ersten 2 Wochen) auf die Körperlänge festgestellt werden, die nur als Absolutwert und nicht als SDS erhoben wurde (Mariani et al., 2018). Sie lag in beiden beschriebenen Gruppen und zu beiden

Zeitpunkten jedoch deutlich unter der unserer Kohorten (25,5/24,2 g/kg Eiweiß an Tag 1-7 bzw. 49,2/52,6 g/kg Eiweiß an Tag 1-14).

Stutte et al. untersuchten die Einflüsse der Proteinzufuhr von Geburt bis zur Entlassung auf das Wachstum bis ins Alter von 9,5 Jahren. Die Kohorte erhielt hierbei parenteral 1 – 2,5 und enteral 4 g/kgKG Protein. Eine höhere Proteinaufnahme zwischen Geburt und Entlassung führte zu einer gesteigerten Gewichtsentwicklung zwischen Entlassung und 9,5 Jahren Lebensalter. Eine erhöhte Proteinzufuhr korrelierte zudem mit der totalen Fettmasse, der abdominalen und Hüftfettmasse, dem Nüchterninsulinspiegel, HOMA-Index sowie dem HDL-Spiegel mit 9,5 Jahren. Auffällig war, dass die betrachtete Kohorte im Unterschied zu den Beobachtungen unserer Studie kaum eine Gewichtsveränderung zwischen 0,5 und 5,5 Jahren zeigte und sich somit im Wachstum deutlich von unseren Daten unterschied (Stutte et al., 2017).

Bei reifgeborenen Säuglingen fanden Weber et al. eine signifikante Auswirkung der Proteinzufuhr innerhalb des ersten Lebensjahres auf das Wachstum mit 6 Jahren. Hierbei erreichte die Studiengruppe mit einer höheren Proteinzufuhr von 6-8g/d innerhalb des ersten Lebensjahres einen um 0,3 höheren z-score für BMI im Alter von 6 Jahren als die Studiengruppe mit geringerer Proteinzufuhr (~1g/kg/d Protein weniger innerhalb der ersten 6 Monate und ~0,5g/kg/d Protein innerhalb des ersten Lebensjahres). Zudem war der Übergewichtsanteil (definiert durch BMI >19,7 kg/m<sup>2</sup>) im Alter von 6 Jahren innerhalb der Gruppe mit höherer Proteinzufuhr um das 2,4-fache höher als innerhalb der Gruppe mit niedrigerer Proteinzufuhr. Gewicht und Länge unterschieden sich hinsichtlich des z-Scores im Alter von 6 Jahren nicht signifikant (Weber et al., 2014). Ob ein ähnlicher Effekt im Sinne eines erhöhten Adipositasrisikos bei hoher Eiweißzufuhr auch bei Frühgeborenem im Jugend- bzw. Erwachsenenalter gefunden werden kann, muss in Langzeitstudien weiter untersucht werden.

Im Gegensatz hierzu konnten Bellagamba et al. keinen Effekt einer erhöhten Proteinzufuhr bei Frühgeborenen (19,7 g/kg vs. 15,5 g/kg innerhalb der ersten Woche) auf die SDS-Werte für Gewicht, Kopfumfang und Länge zeigen, weder zum Zeitpunkt der Entlassung noch im Alter von zwei Jahren. Allerdings war

das Einschlusskriterium ein Geburtsgewicht von 500 – 1249 g und der Nachbeobachtungszeitraum mit 2 Jahren eher kurz (Bellagamba et al., 2016). Auch Burattini et al. fanden bei gleicher Fragestellung und Einschluss von ELBW-Kindern mit einer erhöhten Proteinzufuhr (20,4 g/kg vs. 15,5 g/kg innerhalb der ersten Woche) keine Auswirkungen auf die SDS-Werte für Gewicht, Kopfumfang oder Länge mit 36 Wochen Reifealter bzw. 2 Jahren Lebensalter (Burattini et al., 2013).

Die aktuelle Studienlage lässt somit keine eindeutige Aussage bezüglich des Einflusses der Proteinzufuhr auf das spätere Wachstum zu.

In der hier durchgeführten Analyse zeigte sich in Modellierung 2 mehrfach eine Wechselwirkung zwischen Proteinzufuhr und Gestationsalter. Hierbei wirkte sich eine höhere Proteinzufuhr deutlich stärker positiv auf die SDS-Werte für Gewicht beziehungsweise BMI aus, wenn die Kinder zusätzlich das Merkmal „GA  $\geq$ 28 SSW“ aufwiesen. Dies kann darin begründet sein, dass es sich bei den von uns beobachteten Kindern mit  $\geq$ 28 SSW überwiegend um hypotrophe Kinder handelte (siehe 2.2.2). Diese Wechselwirkung lässt die Hypothese zu, dass sich eine aggressivere Ernährung auf SGA-Kinder positiver auswirkt als auf AGA- oder LGA-Geborene.

Dies ließe sich mit der Beobachtung von Peiler et al. erklären, welche ein stärkeres Aufholwachstum von SGA-ELBW im Vergleich zu AGA-ELBW-Kindern feststellen konnten. Die SGA-Kinder hatten hier im Mittel allerdings deutlich mehr Protein erhalten (Peiler et al., 2014).

#### **4.1.2.4 Energiezufuhr**

Bezüglich der Energiezufuhr konnte in der vorliegenden Studienpopulation lediglich in Modellierung 1 ein signifikanter Einfluss auf den Längen-SDS zum Zeitpunkt der U9 sowie ein fraglicher Einfluss auf den Gewicht-SDS gefunden werden. Hierbei wiesen Kinder mit einer Energiezufuhr  $\geq$ 600 kcal/kg innerhalb der ersten Lebenswoche einen um 0,51 höheren Gewichts-SDS (Modellierung 1), sowie einen um 0,87 höheren Wert für Länge auf als Kinder mit einer Ener-

giezufuhr <600 kcal/kg. Da in Modellierung 2 kein Einfluss auf das Wachstum und in Modellierung 1 nur ein Einfluss auf zwei der 4 Parameter gefunden werden konnte, lässt sich für die vorliegende Population nur ein fraglicher Einfluss der Energiezufuhr der ersten Lebenswoche auf das spätere Wachstum erkennen.

Ähnlich konnten Peiler et al. bei Erfassung der bereits erwähnten Einflussfaktoren auf das Wachstum mit 6 Jahren für die gesamte Energiezufuhr keinen Einfluss auf das Alter mit 6 Jahren zeigen. Hierbei wurde bei einer höheren postnatalen Energiezufuhr eine positive Korrelation mit der Kopfumfangs-SDS-Zunahme ab Geburt bis Entlassung, nicht jedoch mit Gewicht oder Länge festgestellt. Nur die Energiezufuhr im Zeitabschnitt 6-8 Wochen postnatal korrelierte mit dem Gewicht bei Entlassung. Zu beachten bleibt, dass die mittlere Energiezufuhr innerhalb der ersten Lebenswoche der Studienpopulation (530 kcal/kg) deutlich unter der unserer Kohorten (612 kcal/kg) lag (Peiler et al., 2014). Die ebenfalls bereits erwähnte Arbeit von Stutte et al. konnte einen positiven, signifikanten Einfluss einer höheren Energiezufuhr auf die Gewichts-SDS-Zunahme von Geburt bis ins Alter von 0,5 Jahren zeigen. Der Längen-SDS wurde bis ins Alter von einem Jahr ausgewertet und war nicht von der Energiezufuhr beeinflusst. Im Alter von 9,5 Jahren konnten Stutte et al. eine negative Assoziation mit dem HDL-Spiegel bemerken, jedoch keine Korrelation mit abdominaler oder totaler Fettmasse (Stutte et al., 2017).

Regan et al. zeigten im Gegensatz einen durch erhöhte Energiezufuhr innerhalb des ersten Lebensmonats erhöhten Gewichts-SDS im Alter von 6,6 Jahren. Die Kohorte wies hierbei im Median eine Energiezufuhr innerhalb der ersten 4 Lebenswochen von 3024 kcal/kg auf, während die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Kohorten im Median 3387 kcal/kg im gleichen Zeitraum erhielten. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die höhere Obergrenze für das Gestationsalter (32 SSW) bei Regan et al. darstellen (Regan et al., 2006). Eine kurzfristige Auswirkung auf das Wachstum bis zur Entlassung konnten Cormack et al., wie bereits in 4.1.2.3 für die Proteinzufuhr

betrachtet, auch bezüglich der Energiezufuhr erkennen (Cormack, Bloomfield, 2013). Eine aggressivere Ernährung mit höherer Energiezufuhr (588 kcal/kg vs. 539 kcal/kg in der ersten Lebenswoche) führte bis zur Entlassung zu einem höheren Gewichts-SDS, Kopfumfangs-SDS und Längen-SDS. Ob der positive Effekt auf die Entwicklung jedoch möglicherweise nur durch einen der beiden Parameter Proteinzufuhr oder Energiezufuhr oder möglicherweise durch deren Zusammenspiel verursacht wurde und ob dieser im weiteren Wachstum der Kinder weiterhin bestand, wurde nicht untersucht.

#### **4.1.2.5 Ernährung nach gültiger Leitlinie**

Unsere beiden Kohorten wurden nach einer Änderung der Tübinger Ernährungsleitlinie in zwei Gruppen unterteilt. Nach Dichotomisierung ließ sich hinsichtlich der Zielgrößen Gewichts-SDS, Kopfumfangs-SDS, Längen-SDS und BMI-SDS in beiden Modellierungen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen. Zum Zeitpunkt der U9 im Alter von 60-64 Lebensmonaten konnte beim Gewichts-SDS und BMI-SDS kein Hinweis für erhöhtes Adipositasrisiko gefunden werden. Gemäß der erhobenen Daten wies keine der beiden Kohorten anhand der vorliegenden Parameter ein Übergewicht im Vergleich zu bestehenden SDS-Referenzwerten zum Zeitpunkt der U9 auf. Ebenso zeigte sich für die Kohorte 2010 im Vergleich zur Kohorte 2006/2007 nach geändertem Ernährungsregime zum Zeitpunkt der U9 keine Auswirkung hinsichtlich einer verstärkten Übergewichtsentwicklung, vielmehr konnte in der Kohorte 2010 eine nicht signifikante Tendenz zu vermindertem Wachstum gezeigt werden. Eine mögliche Erklärung für diesen fehlenden Unterschied könnte im höheren Mehrlingsanteil der Kohorte 2010 liegen. Ein weiterer, zu beachtender Faktor ist der enterale Ernährungsaufbau: Während die Kohorte 2010 zwar in allen beobachteten Zeiträumen eine höhere gesamte Energiezufuhr bekam, erhielt die Kohorte 2006/2007 eine signifikant höhere Menge an parenteralem Eiweiß. Somit ist nicht auszuschließen, dass die höhere parenterale Eiweißzufuhr unmittelbar postnatal ein schnelleres Wachstum der Kohorte 2006/2007 bedingte. Möglicherweise ist bei enteraler Zufuhr in den ersten Lebenstagen keine vollständige Resorption der (Makro-)Nährstoffe möglich (Maas et al.

2013, Schanler et al. 1999). So konnte bereits bei unserer Tübinger Kohorte ein besseres Kopfumfangswachstum unmittelbar postnatal bei höherer parenteraler Eiweißzufuhr in der ersten Lebenswoche beschrieben werden (Maas et al. 2013).

Zum anderen wurde in den durchgeführten Analysen nur die gesamte Eiweißzufuhr der ersten Lebenswoche analysiert und als Einflussfaktor erkannt. Diese unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten unterschied, was als mögliche Erklärung berücksichtigt werden muss.

#### **4.1.2.6 Auftreten von NEC und FIP**

In den vorgenommenen Analysen zeigte das Auftreten einer NEC/FIP in keiner der beiden Modellierungen einen signifikanten Einfluss auf die Wachstumspaarparameter zum Zeitpunkt der U9.

Dieses Ergebnis war zunächst überraschend, denn Frühgeborene nach NEC/FIP gediehen während ihres postnatalen stationären Verlaufs schlechter als Kinder ohne schwerwiegende Darmerkrankung: Der Gewichts-SDS-Differenzwert Entlassung minus Geburt lag bei diesen Kindern im Median bei -1,28, bei Kindern ohne NEC/FIP bei -0,05.

Vergleichbar zu unseren Ergebnissen zum Langzeitwachstum konnten Soraisham et al. keinen Unterschied zwischen Kindern mit NEC im Vergleich zur untersuchten Kontrollgruppe in Bezug auf Gewicht, Kopfumfang und Länge im Alter von drei Jahren erkennen. Allerdings wurden hierbei Kinder mit einem Geburtsgewicht <1250 g eingeschlossen (Soraisham et al., 2006). Auch Hong et al. konnten im Alter von zwei Jahren keinen Unterschied mehr hinsichtlich einer starken Gewichtswachstumsverzögerung (Wachstum <3. Perzentile) im Vergleich von ELBW mit NEC zur Kontrollgruppe feststellen (Hong et al., 2018). Arnold et al. zeigten jedoch, dass das Vorliegen einer NEC zu einer erhöhten Rate an Morbidität wie BPD, gastrointestinalen Problemen sowie neurologischen Einschränkungen führte (Arnold et al., 2010). Auch Pike et al. demonstrierten, dass Kinder mit NEC im Vergleich zu Kindern ohne gastrointestinale

Probleme im postnatalen Verlauf eine deutliche Einschränkung in allen Bereichen des Health Utilities Index <sup>3</sup> im Alter von 7 Jahren zeigten (Pike et al., 2012). Ergänzend stellten Walsh et al. fest, dass der Schweregrad der NEC die Auswirkungen auf das Wachstum bis 20 Monate korrigierten Alters beeinflusste: Kinder mit einer NEC Stadium II (Stadieneinteilung nach modifizierten Bell-Kriterien) zeigten hinsichtlich ihres SDS für Gewicht, Kopfumfang und Länge eine deutlich bessere Entwicklung als Kinder mit einer NEC Stadium III (Walsh et al., 1989). In einer weiteren Studie zum Wachstum von Kindern mit NEC bis ins Alter von 20 Jahren im Vergleich zu einer passenden Kontrollgruppe zeigte die NEC-Gruppe zwar ein signifikant verlangsamtes Gewichtswachstum, jedoch keinen Unterschied im Längenwachstum. Messungen des Kopfumfanges wurden nicht berichtet (Malek et al., 2019).

#### **4.1.2.7 Geschlecht**

In den beschriebenen Kohorten 2006/2007 und 2010 zeigte das Geschlecht der Probanden lediglich eine signifikante Auswirkung auf den Längen-SDS zum Zeitpunkt der U9 sowie auf mehrere Parameter der Modellierung 2. Männliche Probanden wiesen zum Beobachtungszeitpunkt einen um 0,55 höheren Gewichts-SDS (Modellierung 2), einen um 0,7 höheren Kopfumfangs-SDS (Modellierung 2) sowie einen um 0,55 (Modellierung 1) bzw. um 0,6 (Modellierung 2) höheren Längen-SDS auf als die weiblichen Probanden. Da die beiden statistischen Modelle erneut in ihrer Aussage nicht übereinstimmten, bleibt der Einfluss des Geschlechts in der beobachteten Kohorte auf das Wachstum fraglich.

In der Literatur finden sich Studien, die ebenfalls keinen Zusammenhang der Entwicklung der anthropometrischen Parameter mit dem Geschlecht finden (Casey et al., 2012), andere konnten jedoch einen Zusammenhang bis zum 14. Lebensjahr nachweisen (Hack et al., 2014).

So konnten Hack et al. in ihrer Beobachtung des Wachstums von ELBW-Kindern feststellen, dass männliches Geschlecht den BMI-SDS im Alter von 14

---

<sup>4</sup> Der Health Utilities Index 3 ist eine Skala, welche anhand von 8 Attributen den Gesundheitsstatus und die Lebensqualität misst.

Monaten sowie für Gewicht im Alter von 8 Monaten signifikant negativ beeinflusste. Allerdings zeigten im Vergleich zur bei Geburt normalgewichtigen Kontrollgruppe lediglich die weiblichen Probanden einen signifikant niedrigeren Gewichts-SDS-Wert im Alter von 14 Jahren, während sich die männlichen Probanden im Alter von 14 Jahren nicht mehr signifikant von ihrer Kontrollgruppe aus NBW<sup>5</sup>-Kindern unterschieden. Auffällig war, dass die Kohorte von Hack et al. im Vergleich zu den Kohorten 2006/2007 und 2010 zwar einen ähnlichen Verlauf der Gewichtsentwicklung, jedoch konstant höhere Gewichts-SDS-Werte zeigte (Hack et al., 2014).

Im Gegensatz hierzu konnten Farooqi et al. beobachten, dass die männlichen Frühgeborenen bis ins Alter von 11 Jahren einen im Vergleich zur reifen NBW-Gruppe signifikant niedrigeren Gewichts-SDS aufwiesen, während dieser Unterschied für Mädchen im Alter von 7 und 11 Jahren nicht mehr signifikant war. Eine Subanalyse der Frühgeborenen zeigte jedoch keinen Einfluss des Geschlechts auf die SDS-Werte für Gewicht, Kopfumfang, Länge und BMI im Alter von 11 Jahren. Im Unterschied zu den Kohorten 2006/2007 und 2010 wurden von Farooqi et al. nur Kinder mit einem GA <26 SSW eingeschlossen, was eine Übertragbarkeit erschwert (Farooqi et al., 2006). Ein hiermit vergleichbarer Effekt wurde auch von Hack et al. in einer früheren Studie beschrieben: Die weiblichen VLBW-Kinder konnten größeres Aufholwachstum in fast allen Parametern zeigen und unterschieden sich im Alter von 20 Jahren, anders als die männlichen VLBW Kinder, nicht mehr signifikant von ihrer NBW-Kontrollgruppe (Hack et al., 2003).

Casey et al. fanden keine Vorhersage des Geschlechts auf ein mögliches Übergewicht im Alter von 8 Jahren, die Kohorte wies allerdings ebenfalls deutlich andere Einschlusskriterien (GA  $\leq$ 37 SSW vs. <28 SSW und Geburtsgewicht  $\leq$ 2500g vs. < 1000g) als in unseren Kohorten auf (Casey et al., 2012). Crane et al. analysierten die Auswirkungen der Gruppenzugehörigkeit zu entweder ELBW- oder NBW-Kindern auf die Entwicklung der Fettmasse und beobachteten, dass das Geschlecht die subkutanen, pankreatischen sowie Leberfettdepots im Alter

---

<sup>5</sup> NBW = normal birth weight, zu deutsch normales Geburtsgewicht (Gewichts-SDS  $\leq$  2,  $\geq$  -2)

von 8 Jahren signifikant und unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit beeinflusste. ELBW-Kinder wiesen, verglichen zur NBW-Gruppe, ebenfalls einen höheren Anteil an subkutanem, pankreatischem sowie hepatischem Fett auf als NBW-Kinder (Crane et al., 2016).

#### **4.1.2.8 BMI Vater**

Der BMI des Vaters zeigte im Vergleich zum BMI der Mutter in der univariaten Analyse einen stärkeren Zusammenhang zum Verlauf der Wachstumsdaten, so dass für die multivariate Analyse im Gegensatz zu vielen anderen Studien der BMI des Vaters einbezogen wurde. Der BMI des Vaters zeigte in der vorgenommenen Analyse lediglich in Modellierung 1 bezüglich der Größe Kopfumfang eine signifikante Auswirkung auf das Wachstum. Hierbei zeigten Kinder, deren Väter einen BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  aufwiesen, zum Zeitpunkt der U9 einen um 0,79 höheren Kopfumfangs-SDS als Kinder, deren Väter einen BMI von  $< 25 \text{ kg/m}^2$  hatten. Auf Basis unserer Daten ließ sich kein nennenswerter Einfluss des BMI der Eltern auf das Wachstum feststellen.

Gegensätzliche Ergebnisse fanden Saigal et al., diese konnten die Länge der Eltern als unabhängigen Prädiktor für die Länge von ELBW-Kindern im jugendlichen Alter identifizieren, während sich jedoch für das Gewicht des Vaters kein vergleichbarer signifikanter Einfluss fand (Saigal et al., 2001). Ebenso identifizierten Roberts et al. den SDS der mittleren parentalen Länge als Prädiktor für den Längen-SDS der Kinder mit 18 Jahren, dieser Effekt bestand sowohl für Frühgeborene GA  $< 28$  SSW wie auch für Reifgeborene. Einen noch größeren Einfluss auf den Längen-SDS mit 18 Jahren hatte in der betrachteten Studie allerdings der Längen-SDS der Kinder im Alter von zwei Jahren (Roberts et al., 2013). Vergleichbare Ergebnisse erhielten ebenso Farooqi et al (Farooqi et al., 2006). Im Alter von 20 Jahren konnten Hack et al. die maternale Länge als Prädiktor für den Längen-SDS der Kinder erkennen, während die maternale Länge weder Gewichts-SDS noch Kopfumfangs-SDS beeinflusste (Hack et al., 2003).

Der maternale BMI wurde in einer weiteren Studie von Hack et al. als Prädiktor für den Gewichts-SDS im Alter von 8 Monaten, 20 Monaten, 8 Jahren sowie 14

Jahren gefunden, der Effekt im Alter von 8 Monaten war hierbei jedoch nur für weibliche Kinder signifikant. Im Alter von 14 Jahren fand sich eine Wechselwirkung mit Alter und Geschlecht. So war nur bei Mädchen der eigene BMI mit dem der Mutter assoziiert. Außerdem beeinflusste ein höherer maternaler BMI den BMI der Kinder im Alter von 14 Jahren, nicht jedoch davor (Hack et al., 2014). Auch bei Casey et al. zeigten Kinder, deren Mütter vor der Schwangerschaft bereits Übergewicht aufwiesen, im Alter von 8 Jahren einen höheren Anteil an Übergewicht. Es handelte sich hier jedoch, anders als vorliegend, um Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht  $<2500\text{g}$  (Casey et al., 2012).

Eine mögliche Erklärung für die Abweichung unserer Resultate im Vergleich zur vorliegenden Literatur ist, dass in den genannten Arbeiten hauptsächlich der maternale BMI oder nur Gewicht bzw. Länge, nicht jedoch der paternale BMI betrachtet wurde.

#### **4.1.3 Einflussgrößen auf den Verlauf des Gewichts-SDS für den Zeitraum 0-300 Wochen**

##### **4.1.3.1 Gewichts-SDS zum Zeitpunkt der Geburt**

Zum Zeitpunkt der Geburt beeinflusste ein Geburtsgewichts-SDS  $\geq -1,1$  den Achsenabschnitt positiv. Dieser Einfluss zum Zeitpunkt der Geburt ist trivial, da es sich zum Zeitpunkt 0 Wochen um die Geburt und somit um eine identische Einfluss- und Zielgröße handelt. Somit bedingt ein höherer Geburtsgewichts-SDS logischerweise einen höheren Achsenabschnitt für das Wachstum der Kinder zum Zeitpunkt 0 Wochen.

Der Verlauf des Gewichts-SDS wurde innerhalb der ersten 42 Wochen durch einen höheren Geburtsgewichts-SDS negativ beeinflusst, Frühgeborene mit einem höheren SDS erreichten also eine höhere Differenz des SDS 42 Wochen – SDS Geburt, als Frühgeborene mit einem tieferen Geburtsgewichts-SDS. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass Kinder mit einem höheren Gewicht bei Geburt unmittelbar nach der Geburt mehr an Gewicht verlieren als Kinder, die bereits mit einem noch geringeren Gewicht geboren werden. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass bei Kindern mit tieferen SDS-Werten bei Geburt die unmittel-

telbare postnatale Gewichtsentwicklung noch differenzierter überwacht und beeinflusst wird. Zum Zeitpunkt 42 Wochen wurde der Gewichts-SDS durch entsprechend höhere Werte bei Geburt positiv beeinflusst. Der beobachtete Effekt war allerdings (mit 0,86 bzw. 0,82 SDS) deutlich geringer als zum Zeitpunkt der Geburt (1,62 bzw. 1,63), was sich durch die negative Verlaufsbeeinflussung eines höheren Geburtsgewichts-SDS erklären lässt.

Peiler et al. zeigten passend hierzu, dass in der vorgenommenen Unterteilung der Kohorten (siehe 4.1.2.1) die SGA-Gruppe bis ins Alter von 40 Wochen weniger an Gewicht verlor als die AGA-Gruppe mit postnataler Wachstumseinschränkung (Peiler et al., 2014). Claas et al. konnten ebenfalls zeigen, dass SGA-Kinder von Geburt bis ins korrigierte Alter von 15 Monaten ein Aufholwachstum zeigen konnten, während 40% der AGA-Kinder eine Wachstumsverzögerung im Gewicht zeigte (Claas et al., 2011).

Hack et al. fanden eine positive Korrelation des Geburtsgewichts-SDS mit dem Gewichts-SDS im Alter von 8 und 20 Monaten, ähnlich zu den in unserer Kohorte vorliegenden Ergebnissen. Eine Analyse des Einflusses auf den Gewichtsverlauf zwischen den Zeitpunkten wurde von Hack et al. allerdings nicht durchgeführt (Hack et al., 2014). Auch Rijken et al. zeigten einen positiven Einfluss des Geburtsgewichts-SDS auf den Gewichts-SDS im Alter von einem Jahr für Frühgeborene GA <32 SSW (Rijken et al., 2007).

#### **4.1.3.2 Gestationsalter**

Der Einfluss des Gestationsalters in den Kohorten 2006/2007 und 2010 mag zunächst kontraintuitiv erscheinen, da sich in der Analyse ein höheres Gestationsalter bei Geburt negativ auf den Geburtsgewichts-SDS auswirkte. Dies mag durch folgende Verzerrung der Stichprobe zustande gekommen sein: Da nur Kinder mit einem Geburtsgewicht <1000 g oder einem Gestationsalter <28 SSW eingeschlossen wurden, handelt es sich in vorliegender Analyse bei allen Kindern mit einem GA  $\geq 28$  SSW um Kinder mit einem Geburtsgewicht <1000 g und somit um SGA-Kinder. Eine weitere Beeinflussung des Gewichts-SDS durch das GA konnte nicht gefunden werden. Der Einfluss des Gestationsalters

bei Geburt bleibt somit aufgrund der gewählten Einschlusskriterien ohne weitere Aussagekraft, da es sich bei dem gefundenen Effekt lediglich um die Beschreibung einer Teilpopulation von Kindern mit einem GA  $\geq 28$  SSW handelt.

In der von Hack et al. beobachteten ELBW-Kohorte zeigte ein höheres Gestationsalter bis ins Alter von 8 Monaten einen positiven Einfluss auf den Gewichts-SDS (Hack et al., 2014). Auch Rijken et al. zeigten einen positiven Einfluss des Gestationsalters auf den Gewichts-SDS im Alter von einem und zwei Jahren (Rijken et al., 2007).

#### **4.1.3.3 Proteinzufuhr**

Es konnte kein Einfluss der vorgenommenen Dichotomisierung der Proteinzufuhr auf den Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen gefunden werden. Ebenso wurde auch der Achsenabschnitt im Alter von 42 Wochen nicht von der Proteinzufuhr beeinflusst. Allerdings fanden sich in beiden Modellierungen ein positiver Einfluss einer erhöhten Proteinzufuhr auf den Gewichts-SDS-Verlauf von 42 – 300 Wochen.

Passend hierzu fanden Peiler et al. keine Korrelation einer erhöhten Proteinzufuhr mit dem Gewichts-SDS im Alter von einem Jahr. Allerdings korrelierte die Proteinzufuhr mit dem Gewichts-SDS bei Entlassung, der Zeitpunkt dieser Zufuhr wurde allerdings nicht genauer beschrieben (Peiler et al., 2014). Auch Bellagamba et al. konnten in einer Gruppe von ELBW-Kindern, welche eine erhöhte Proteinzufuhr erhielt, keinen Unterschied im Gewichts-SDS im Vergleich zur Kontrolle bei Entlassung bzw. und im Alter von 2 Jahren nachweisen. Ebenso zeigte sich kein Einfluss der höheren Proteinzufuhr auf die Gewichtszunahme der Frühgeborenen  $< 1800\text{g}$  (Bellagamba et al., 2016). Synonym hierzu konnten auch Burattini et al. keinen Unterschied im Gewichts-SDS zwischen einer Gruppe mit höherer Proteinzufuhr im Vergleich zur Kontrollgruppe im postmenstruellen Alter von 36 Wochen sowie im Alter von zwei Jahren zeigen (Burattini et al., 2013). Die zitierten Studien fanden keinen Einfluss der frühen Proteinzufuhr auf den Achsenabschnitt der genannten Zeitpunkte sowie die Steigung zwischen den Messungen. Somit stimmen die Ergebnisse unter Berücksichti-

gung der sonstigen Unterschiede der oben beschriebenen Studienpopulationen mit denen unserer Kohorten überein.

Cormack et al. konnten allerdings nachweisen, dass eine erhöhte Proteinzufuhr während des nachgeburtlichen Klinikaufenthalts zu einer schnelleren Gewichtszunahme führte. Der Zeitpunkt der Entlassung wurde allerdings nicht genauer definiert, zudem erhielt die Gruppe mit höherer Proteinzufuhr auch eine signifikant höhere Energiezufuhr (Cormack, Bloomfield, 2013). Auch Mariani et al. zeigten, dass eine erhöhte Proteinzufuhr zu verstärkter Gewichtszunahme bis zur Entlassung führte (nach 60 Tagen für die Kohorte mit mehr Eiweiß, nach 78 Tagen für die Kontrollgruppe). Mit 12 und 24 Monaten korrigierten Alters konnte allerdings kein Unterschied im Gewicht zwischen den Kohorten gefunden werden. Es zeigte sich somit eine Beeinflussung der Wachstumsgeschwindigkeit bis zur Entlassung, allerdings kein derartiger Einfluss mehr zu späteren Zeitpunkten. Zudem wurden alle Analysen an Gewichtsrohwerten und nicht anhand von in SDS konvertierten Daten durchgeführt (Mariani et al., 2018).

Eine Beobachtung des Verlaufs zu späteren Zeitpunkten wurde von Stutte et al. vorgenommen. Hierbei korrelierte mehr Protein mit einer vermehrten Gewichts-SDS-Änderung in den Zeiträumen Entlassung (E) – 0,5 Jahren, E – 1 Jahr, E – 2 Jahre, E – 5,7 Jahre. Kein Einfluss fand sich jedoch für die Zeiträume E – 4 Jahre sowie 4 – 5,7 Jahre (Stutte et al., 2017). Somit zeigte sich vergleichbar mit unseren Ergebnissen ein später Einfluss der postnatalen Proteinzufuhr auf die Gewichtsentwicklung, allerdings mit der Einschränkung, dass das genaue zeitliche Intervall des Einflusses sich möglicherweise zwischen den Kohorten unterschied.

#### **4.1.3.4 Energiezufuhr**

Bezüglich der Energiezufuhr konnte in den beschriebenen Kohorten 2006/2007 und 2010 übereinstimmend kein signifikanter Einfluss auf die beobachteten Zeitpunkte und Zeiträume gefunden werden. Allerdings zeigte sich bei isolierter Betrachtung der Modellierung 2 ein Einfluss auf die Gewichtsentwicklung nach

Geburt sowie eine verbesserte Gewichts-SDS Ausgangslage im Alter von 42 Wochen durch eine erhöhte Energiezufuhr.

Auch Peiler et al. konnten Vergleichbares in der Betrachtung einer ELBW-Kohorte zeigen: So korrelierte eine schnelle Gewichtszunahme von Geburt bis zur Entlassung im Alter von 40 Wochen positiv mit der Energiezufuhr der Frühgeborenen. Weiterhin zeigte sich keine Korrelation zwischen der Energiezufuhr nach Geburt und dem Gewichts-SDS im Alter von 1 und von 6 Jahren (Peiler et al., 2014).

Regan et al. fanden, dass eine höhere Energiezufuhr innerhalb der ersten 3 Lebensmonate mit einem höheren Gewichts-SDS im Alter von 4-10 Jahren assoziiert war, sie untersuchten hierbei allerdings ältere Frühgeborene (GA <32 SSW, (Regan et al., 2006). Da keine Analysen des Gewichts-SDS-Verlaufs durchgeführt wurden, bleibt fraglich, ob diese Beobachtung durch die o.g. positive Auswirkung der Energiezufuhr auf das Gewicht unmittelbar nach der Geburt zu erklären ist, die dann bis in die spätere Kindheit Bestand hatte.

Der bereits für die Proteinzufuhr von Cormack et al. beschriebene positive Effekt lässt sich allerdings auch durch die höhere Energiezufuhr erklären. Hierbei zeigte die Kohorte mit mehr Protein und Energie postnatal auch eine gesteigerte Gewichtszunahme bis zur Entlassung. Genauere Analysen zur möglichen Unterscheidung wurden von den Autoren allerdings nicht durchgeführt (Cormack, Bloomfield, 2013). Auch Stutte et al. zeigten, dass eine erhöhte Energiezufuhr postnatal positiv mit Gewichtszunahme bis ins Alter von 6 Monaten, nicht jedoch danach, korrelierte (Stutte et al., 2017).

#### **4.1.3.5 Ernährung nach gültiger Leitlinie**

Die Änderung der Leitlinie im Sinne eines schnelleren enteralen Nahrungsaufbaus ab 2010 konnte in beiden Modellierungen keinen signifikanten Effekt auf den Verlauf des Gewichts-SDS zeigen. Allerdings zeigte sich in Modellierung 2 ein negativer Einfluss der Behandlung nach der Leitlinie von 2010 auf den Ach-

senabschnitt im Alter von 42 Wochen sowie eine positive Auswirkung dieser Behandlung auf den folgenden Verlauf des Gewichts.

Weshalb der im Alter von 42 Wochen beobachtete negative Effekt nicht bereits ab Geburt beobachtet werden konnte bleibt unklar.

Vergleichbar beobachteten Dorling et al. den Einfluss einer beschleunigten enteralen Ernährung bei 2804 VLBW Frühgeborenen, bei denen sie die Menge an Muttermilch in einer Kohorte um 30ml/kg/d steigerten, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 18ml/kg/d bis zum Erreichen einer vollständig enteralen Nahrungsaufbaus von 150ml/kg/d Muttermilch. Vergleichbar zu unserer Kohorte 2010 konnte die um 30ml/kg/d gesteigerte Muttermilch-Kohorte einen vollständig enteralen Nahrungsaufbau nach 7 Tagen erreichen, die Kontrollgruppe erst nach 10 Tagen. Es ergab sich im Alter von 24 Monaten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Wachstums (gemessen an der z-score Differenz zur Geburt für Gewicht und Kopfumfang), Auftreten einer NEC oder neurologischen Entwicklungseinschränkungen (Dorling et al., 2019).

Die eingangs formulierte These, dass die aggressivere und schnellere enterale Ernährung der Kohorte 2010 zu möglichem Übergewicht zum Zeitpunkt der U9 führt, ist anhand des vorliegenden Daten zum Gewichtsverlauf nicht zu bestätigen. Zudem zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Adipositas bei den hier untersuchten ehemaligen Frühgeborenen bis zum Zeitpunkt der U9. Allerdings bleibt die weitere Entwicklung des Gewichts abzuwarten, denn bei Betrachtung der durch die Modellierung entstandenen Geradengleichungen bleibt festzuhalten, dass die Kinder ihr im Bereich 0 – 42 Lebenswochen entstandenes Wachstumsdefizit bis ins Alter von 60 – 64 Lebensmonaten kompensiert hatten und bei weiterhin bestehendem, wie im Bereich 42 – 300 Lebenswochen gezeigten Wachstum, ein mögliches Überschreiten der 50. Perzentile und somit ggf. später auftretendes Übergewicht noch möglich ist.

#### 4.1.3.6 Auftreten von NEC und FIP

Das Auftreten von NEC und/oder FIP wirkte sich in der vorgenommenen Analyse negativ auf das Wachstum der Kinder auf. So zeigten Kinder mit einer aufgetretenen NEC/FIP eine schlechtere Gewichtsentwicklung innerhalb der ersten 42 Lebenswochen sowie daraus resultierend einen tieferen Achsenabschnitt im Alter von 42 Wochen als Kinder ohne NEC/FIP.

In ähnlicher Weise konnten Hong et al. an einer Kohorte aus ELBW-Kindern mit NEC im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten, dass die Kinder mit NEC zwar bis zur Entlassung deutlich häufiger ein Wachstum  $< 3$ . Gewichtsperzentile aufwiesen, sich im Alter von zwei Jahren aber kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen finden ließ (Hong et al., 2018). Auch Griffin et al. konnten zeigen, dass Kinder mit aufgetretener NEC oder FIP einen um 0,24 (medizinische NEC), 0,57 (chirurgische NEC), 0,46 (FIP) z-score für Gewicht bei Entlassung im medianen Alter von 66 Tagen aufwiesen (Griffin et al., 2016). Wie bereits in 4.1.2.6. erwähnt, demonstrierten auch Walsh et al. den negativen Einfluss einer NEC auf das Wachstum von VLBW. So zeigten nur Kinder ohne NEC oder mit einer NEC Bell-Stadium II, nicht aber Kinder mit einer NEC Bellstadium III, ein Aufholwachstum im korrigierten Alter von 8 Monaten. Im korrigierten Alter von 20 Monaten lag der Anteil der Kinder mit NEC Bellstadium III und einem Gewicht  $> 2$  SD unterhalb des Medians bei 39%, im Vergleich zu 24% bei Kindern ohne NEC (Walsh et al., 1989).

Rijken et al. konnten allerdings keinen Einfluss einer NEC auf das Wachstum von ELBW nachweisen, weder bei Entlassung noch im Alter von 1 und 2 Jahren. Die von Rijken et al. betrachtete Kohorte zeigte hierbei ein gutes Gedeihen mit einer medianen Zunahme des Gewicht-SDS von Geburt bis zum 1. Lebensjahr von 0,47 und vom 1. bis zum 2. Lebensjahr eine mediane Abnahme des SDS um 0,06 (Rijken et al., 2007).

Auch Soraisham et al. konnten im Alter von drei Jahren keinen Unterschied in Gewicht, Kopfumfang und Länge zwischen Kindern  $< 1250$ g mit NEC und solchen ohne NEC entdecken, konvertierten die anthropometrischen Daten allerdings auch nicht in SDS oder z-scores (Soraisham et al., 2006).

Hayakawa et al. zeigten außerdem, dass NEC, nicht aber FIP bei VLBW-Kindern im Vergleich zur Kontrollgruppe die intrahospitale Mortalität erhöhte, fanden zudem allerdings keinen Einfluss von NEC oder FIP auf die Mortalität im korrigierten Alter von 18 Jahren (Hayakawa et al., 2015).

Die publizierten Studien konnten mit unserer Analyse vergleichbare Ergebnisse erzielen, eine Verzerrung der Daten durch fehlende weitere Klassifikation der NEC aufgrund geringer Fallzahl sowie dem Ausschluss verstorbener Kinder ist hierbei allerdings nicht auszuschließen.

#### **4.1.3.7 Geschlecht**

Das Geschlecht der Probanden wirkte sich in der vorgenommenen Analyse lediglich signifikant auf den Gewichtsverlauf innerhalb der ersten 42 Lebenswochen aus. Hierbei wirkte sich männliches Geschlecht positiv aus, danach allerdings nicht mehr.

Diese Effekte lassen sich nur eingeschränkt mit der derzeit vorliegenden Vergleichsliteratur erklären. Hack et al. verglichen geschlechtergetrennt das Wachstum von ELBW-Kindern im Vergleich zu bei Geburt normalgewichtigen Kontrollen. Hierbei lag der z-score für Gewicht im Alter von 8 Jahren sowohl für männliche wie auch weibliche ELBW-Kinder signifikant unter dem der NBW-Kontrollen. Dieser Effekt konnte allerdings im Alter von 14 Jahren nur noch für Mädchen gezeigt werden, während sich Jungen nicht mehr signifikant von ihren NBW-Kontrollen unterschieden. Im Alter von 8 Monaten führte männliches Geschlecht jedoch zu signifikant tieferen z-scores für Gewicht, allerdings unter Einschluss sowohl der ELBW- wie auch der NBW-Kinder (Hack et al., 2014). Auch Farooqi et al. betrachteten ebenfalls geschlechtergetrennt den Verlauf des Gewichts-SDS von Frühgeborenen im Vergleich zur zugehörigen Kontrollgruppe. Während sowohl männliche als auch weibliche Frühgeborene von Geburt bis ins Alter von 11 Jahren einen tieferen Median des Gewichts-SDS im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe aufwiesen, war dieser Effekt für weibliche Frühgeborene ab 7 Jahren aufwärts nicht mehr signifikant, für männliche allerdings bis ins Alter von 11 Jahren.

Zudem zeigten die weiblichen Frühgeborenen ab einem Alter von einem Jahr einen deutlich höheren medianen Gewichts-SDS als männliche Frühgeborene. Letztere zeigten lediglich innerhalb der ersten 6 Lebensmonate eine deutlich geringere Gewichts-SDS-Abnahme und somit auch höhere Gewichts-SDS-Werte als weibliche Frühgeborene (Farooqi et al., 2006). Hack et al. zeigten zudem für VLBW-Kinder, dass weibliche VLBW Kinder innerhalb der ersten 8 Lebensmonate eine signifikant höhere Gewichtszunahme als männliche erreichten, dieser Effekt konnte auch für den Zeitraum 8 – 20 Jahre gezeigt werden (Hack et al., 2003). Auswirkungen auf das Wachstum zu späteren Zeitpunkten sind bereits unter 4.1.2.7 beschrieben

Die hier aufgeführten Studien zeigten somit eher einen länger anhaltenden negativen Effekt auf den Gewichtsverlauf von männlichen Frühgeborenen als unsere Daten.

#### **4.1.3.8 BMI Vater**

Hinsichtlich der Auswirkung des väterlichen BMIs auf den Verlauf des Gewichts-SDS ergaben sich in der vorliegenden Analyse widersprüchliche Ergebnisse. Während ein höherer BMI des Vaters in beiden Modellierungen signifikant positiv mit dem Achsenabschnitt zum Zeitpunkt 42 Wochen nach Geburt assoziiert war, somit also einen Prädiktor für einen höheren Gewichts-SDS zum beobachteten Zeitpunkt darstellte, ergab sich in Modellierung 2 eine negative Auswirkung eines höheren paternalen BMI auf den weiteren Gewichtsverlauf, während in Modellierung 1 keine signifikante Beeinflussung beobachtet werden konnte.

Einen möglichen Einfluss des parentalen BMI zeigten wie bereits in 4.1.2.8 erwähnt Hack et al. Ein höherer maternaler BMI führte hierbei im Alter von 20 Monaten sowie 8 und 14 Jahren zu signifikant höheren Gewichts-SDS-Werten (im Alter von 8 Monaten nur für weibliche Frühgeborene signifikant). Der Einfluss des maternalen BMI war zudem für weibliche Kinder deutlich stärker ausgeprägt als für männliche (Hack et al., 2014). Hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse lassen sich somit Übereinstimmungen für den Verlauf des Gewichts

erkennen, eine mögliche Erklärung für die im Alter von 8 Jahren abweichenden Ergebnisse ist der Unterschied der Betrachtung des maternalen und paternalen BMI. Weiterhin untersuchten wie bereits in 4.1.2.8 beschrieben Saigal et al., Roberts et al., Farooqi et al. sowie Casey et al. mögliche Einflüsse parentaler anthropometrischer Größen auf das Wachstum Frühgeborener, nahmen allerdings keine differenzierten Betrachtungen des Verlaufs des Gewichts der Kinder vor. Weitere Studien, welche gezielt die Auswirkung parentaler anthropometrischer Größen auf den Wachstumsverlauf von ELBW-Frühgeborenen untersuchen, fehlen.

## 4.2 Methodenkritik

Die vorliegende Studie wurde wie geplant als retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie in der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch diesen Aufbau in mehreren Punkten eingeschränkt: Durch den monozentrischen Aufbau und die eher geringe Fallzahl können nicht erfasste potenzielle Selektionsfaktoren nicht ausgeschlossen werden. Die gefundenen Assoziationen dürfen nicht als Kausalität missinterpretiert, sondern lediglich als Hypothesen-generierend angesehen werden. Allerdings bietet das monozentrische Design eine Homogenität in der Behandlung der Frühgeborenen, welche in multizentrischen Studien kaum erreicht werden kann.

Durch die anfänglich eher schrittweise Veränderung des Ernährungsregimes lagen zwischen den beobachteten Kohorten 3 Jahre. Zusätzlich zu den erfassten Änderungen der Ernährung können hierbei mögliche Veränderungen in der Behandlung aufgetreten sein, welche das Wachstum der Frühgeborenen beeinflussen.

Die Erhebung der Basisdaten sowie der Parameter bei Geburt und Entlassung erfolgte direkt aus der abteilungseigenen Datenbank „Neodat“, was die Wahrscheinlichkeit von Übertragungsfehlern oder Verwechslungen minimiert. Die im Rahmen weiterer Arbeiten erhobenen Ernährungsdaten wurden ebenfalls direkt aus den abteilungseigenen Programmen „Neodat“ und „Medipäd“ übernommen und sind somit ebenfalls nur gering fehleranfällig, auch wenn Mess- oder Verabreichungs- sowie Dokumentationsfehler nicht ausgeschlossen werden können. Während der poststationäre Verlauf anhand der objektivierbaren Wachstumsparameter der Kinderuntersuchungen betrachtet wurde, erfolgte keine differenzierte Betrachtung der Ernährung der Kinder nach Entlassung, was die Aussage der erhaltenen Ergebnisse einschränkt.

Bezüglich der weiteren Verlaufsparemeter, welche im Rahmen der Kinderuntersuchung erhoben wurden, ergeben sich ebenfalls mögliche Einschränkungen:

Die vom jeweils behandelnden Kinderarzt erhobenen Daten sind trotz des standardisierten Aufbaus der Kinderuntersuchungen nur begrenzt vergleichbar. Allerdings wurden im Fall eines gleichzeitigen Vorliegens von Untersuchungsdaten zum ähnlichen Zeitpunkt durch die neonatologisch Ambulanz oder das SPZ Tübingen die jeweiligen Kinderuntersuchungsergebnisse überprüft. In allen Fällen sind jedoch Messungenauigkeiten beispielsweise durch Runden sowie mögliche falsche Dokumentation der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Eine weitere potenzielle Fehlerquelle stellt das Übertragen der Daten in den Fragebogen durch die Eltern dar. Auch wenn die im Fragebogen erhobenen Wachstumsdaten im telefonischen Interview überprüft wurden, sind Übertragungsfehler nicht auszuschließen. Um Fehler dieser Art zu minimieren, wurde nach Abschluss der Datenerhebung im Rahmen der Modellierung des Verlaufs jeder potenziell unplausible Wert erneut überprüft.

Da die anthropometrischen Daten der Eltern nicht, wie die der Kinder, durch ausgebildetes medizinisches Fachpersonal erhoben wurden, ist eine Verfälschung der Daten, z.B. durch falsche Messungen oder absichtliches Beschönigen, nicht auszuschließen.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird zudem durch die sinkende Datenzahl der Follow-up Untersuchungen eingeschränkt. Während zum Zeitpunkt der Kinderuntersuchung U5 in Kombination mit den Daten der Neoambulanz und des SPZ eine Follow-up Rate von 90% erreicht werden konnte, sank diese im Verlauf auf U6: 86%, U7: 82%, U8: 68%, U9: 62%. Dies lässt sich unter anderem durch ausbleibende Rückmeldung, fehlerhafte Kontaktdaten, Ablehnen der Kinderuntersuchung, sowie trotz Protokoll der Kinderuntersuchung durch den Arzt nicht erhobene Größen wie z.B. den Kopfumfang im Rahmen der U9 begründen. Allerdings sinkt der statistische Effekt der fehlenden Werte durch die longitudinale Modellierung des Verlaufs mit jedem, zu einem anderen Zeitpunkt vorliegenden Wert des Patienten, was die Aussagekraft der vorliegenden Werte über eine mögliche Entwicklung der Gesamtpopulation deutlich erhöht.

Weiterhin bildet die longitudinale Betrachtung anhand der Kinderuntersuchungen bis ins 6. Lebensjahr durch die bis zu 2 Jahre auseinanderliegenden Messpunkte keine sehr engmaschige Beurteilung der Entwicklung der Kinder ab. Zu-

dem ist insbesondere die Frage nach möglicher Adipositasentwicklung zu späteren Zeitpunkten durch die vorliegenden Daten nicht zu beantworten.

Die vorliegende Studie beinhaltet jedoch folgende Stärken: Durch das wiederholte Follow-up im Rahmen der Kinderuntersuchungen entstand für jeden Patienten ein longitudinaler Datensatz, welcher das Wachstum weit besser abbildet als Auswertungen anhand eines Querschnitts. Zudem wurde die Entwicklung im Gegensatz vieler bereits vorliegender Studien nicht nur bis zur Entlassung oder einem Lebensalter von 1 oder 2 Jahren, sondern bis ins 6. Lebensjahr beobachtet.

Unter Berücksichtigung des monozentrischen Ansatzes der Studie konnte eine vergleichbar große Population besonders unreifer Frühgeborener eingeschlossen werden, während aus vergleichbaren Kohorten bisher nur limitierte Erkenntnisse zur Verfügung stehen.

### 4.3 Fazit

Frühgeborene zeigen während ihres stationären Aufenthalts oft ein perzentilenflüchtiges Wachstum und werden häufig mit einer deutlichen Wachstumsrestriktion nach Hause entlassen. Die Besonderheit bei den von uns beschriebenen Kohorten war, dass diese Kinder während ihres initialen stationären Aufenthalts entlang ihrer intrauterinen Perzentilen gediehen und ihre SDS-Differenz zwischen Entlassung und Geburt  $-0,11$  bzw.  $-0,15$  betrug. Daher war eine unserer zentralen Fragestellungen, wie die weitere Gewichtsentwicklung der bis zur Entlassung analog ihrer Schwangerschafts-Perzentilen gewachsenen Frühgeborenen nach Entlassung verläuft, welche Einflussfaktoren sich auf das Wachstum der Kinder identifizieren lassen und ob die Kinder im späteren Verlauf adipös werden.

Die Gewichtsentwicklung der Frühgeborenen verlangsamte sich nach Entlassung und zeigte zunächst ein perzentilenflüchtiges Wachstum, welches bei der Verlaufsmodellierung im Alter von 42 Lebenswochen seine stärkste Ausprägung zeigte. Dieses Wachstumsdefizit wurde anschließend jedoch bis zur U9 wieder ausgeglichen, so dass der mittlere Gewicht-SDS dann wieder dem bei Geburt entsprach. In dem hier ausgewerteten Kollektiv zeigte sich somit bis zur U9 mit 5-6 Jahren kein Trend zur Adipositas-Entwicklung. Wie es danach weiter geht ist jedoch unklar.

Die Steigung der Gewichtsentwicklung bis zur U9 war von der Eiweißzufuhr in der ersten Lebenswoche abhängig. Somit können wir bestätigen, dass die Ernährung in der ersten Lebenswoche einen Einfluss auf Wachstum und Gedeihen bis in die mittlere Kindheit hinein hat (Stephens et al., 2009). Daher sollte es bereits in den ersten Lebenstagen Ziel sein, eine möglichst optimale Ernährung von Frühgeborenen zu erreichen, die ein perzentilengerechtes Wachstum und ein möglichst normales neurologisches Outcome ohne erhöhtes Adipositasrisiko ermöglicht. Hierzu ist es notwendig, ehemalige Frühgeborene bis in Erwachsenenalter zu begleiten und ihre Entwicklung in Abhängigkeit von der Ernährung der Neonatalzeit zu untersuchen.

Weitere wichtige, den Verlauf und/oder Achsenabschnitt signifikant in unseren Modellierungen beeinflussende Einflussgrößen waren der Geburtsgewichts-SDS sowie das Auftreten einer NEC oder FIP. Dies verdeutlicht, dass eine Verbesserung des intrauterinen Gedeihens und eine positive Beeinflussung des Geburtsgewichts-SDS neben der postnatalen Ernährung von entscheidender Bedeutung für das Wachstum der Kinder ist. Auch das Verhindern von Komplikationen wie NEC oder FIP ist insbesondere für das Wachstum innerhalb der ersten Lebensmonate von entscheidender Bedeutung, zeigte jedoch in der vorliegenden Kohorte keine signifikante Beeinflussung des Wachstums zum Zeitpunkt der U9.

In der vorliegenden Studie ließen sich mehrere prognostische Faktoren für das Wachstum Frühgeborener bis zum Zeitpunkt der U9 ermitteln: Die größte Bedeutung kam dem Geburtsgewichts-SDS zu, dieser beeinflusste sämtliche Wachstumsparameter bis zum Zeitpunkt der U9. Dieser Einflussfaktor wurde ebenfalls in zahlreichen Studien bestätigt (Peiler et al., 2014), (Farooqi et al., 2006), (Rijken et al., 2007), (Hack et al., 2003). Weiterhin zeigte der Einflussfaktor „Proteinzufuhr Tag 1-7“ einen Einfluss auf die Zielgrößen Gewichts-SDS und Längen-SDS, was die Bedeutung der unmittelbar postnatalen Ernährung auf das spätere Wachstum Frühgeborener verdeutlicht. Für die Parameter „Ernährung nach geltender Leitlinie“, „Vorkommen von NEC/ FIP“ und den BMI des Vaters ließ sich kein Einfluss auf das Wachstum bis zur U9 nachweisen.

Die vorliegende Studie beschreibt aufgrund ihres retrospektiven Charakters lediglich Assoziationen. Die aufgrund des hypothesengenerierenden Charakters ermittelten möglichen Einflussgrößen auf das Wachstum Frühgeborener müssen in weiteren prospektiven Studien mit randomisiertem, kontrolliertem Design untersucht werden. Weiterhin scheint bezüglich der möglichen Adipositasentwicklung das Alter zum Zeitpunkt der U9 im Alter von 60-64 Lebensmonaten als letzter Beobachtungszeitpunkt dieser Längsschnittstudie zu früh gewählt, weshalb eine längere Verlaufsbeobachtung in Zukunft wünschenswert wäre. Eine erneute Beurteilung des Wachstums der untersuchten Kohorten zu einem späteren Zeitpunkt könnte deshalb wichtige Erkenntnisse für die metabolischen Folgen der Ernährung Frühgeborener liefern.

## 5 Zusammenfassung

Die optimale Ernährung sehr kleiner Frühgeborener und deren weitreichende Auswirkung auf das postnatale Gedeihen stellen große Herausforderungen für die Neonatologie dar. Während weltweit zunehmend eine schnellere Umstellung von parenteraler auf teil- und vollenterale Nahrungszufuhr angestrebt wird, steigt auch die Sorge, dass das beschleunigte postnatale Wachstum mögliche metabolische Langzeitfolgen hat.

Ziel der Studie war es, die Auswirkung der postnatalen Ernährung sehr kleiner Frühgeborener bis ins 6. Lebensjahr sowie eine hierdurch bedingte potentielle Adipositasentwicklung zu untersuchen und mögliche prognostische Faktoren für das Wachstum zu identifizieren.

In die retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie wurden 145 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht  $<1000\text{g}$  und einem Gestationsalter  $<28$  Schwangerschaftswochen eingeschlossen, welche in den Jahren 2006/2007 und 2010 im Perinatalzentrum des Universitätsklinikums Tübingen zur Welt kamen. Die Kohorte 2010 wurde mit einem beschleunigten enteralen Ernährungskonzept ernährt, erhielt postnatal größere Mengen an enteralem Eiweiß und Kohlehydraten und erreichte früher einen vollständig enteralen Nahrungsaufbau als die Kohorte 2006/2007. Erfasst wurden die Basisdaten bei Geburt und Entlassung, die postnatale Ernährung und die Wachstumsdaten zum Zeitpunkt der Kinderuntersuchungen U5 bis U9 sowie anthropometrische Daten der Eltern. Bis zur Entlassung gediehen die Frühgeborenen perzentilengerecht, wurden danach erst perzentilenflüchtig und zeigten im Verlauf der Gewichtsentwicklung bis zum Zeitpunkt der U9 im Alter von 60-64 Lebensmonaten ein Aufholwachstum ohne Adipositasentwicklung. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten erkennen. Als wichtigste prognostische Einflussfaktoren auf das Wachstum bis zur U9 konnte der Geburtsgewichts-SDS und die Eiweißzufuhr der ersten Lebenswoche identifiziert werden. Um diese hypothesengenerierenden Ergebnisse zu bestätigen und metabolische Langzeitfolgen der Ernährung im weiteren Wachstum der Kinder zu erkennen, wären multizentrische Studien mit kontrolliertem, randomisiertem Design wünschenswert.

## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Datensätze der Follow-up Untersuchungen.....	29
Abbildung 2: Gestationsalter .....	31
Abbildung 3: Inzidenz NEC und FIP.....	33
Abbildung 4: Kumulative parenterale Eiweißzufuhr .....	35
Abbildung 5: Kumulative gesamte Eiweißzufuhr.....	36
Abbildung 6: Kumulative Energiezufuhr .....	36
Abbildung 7: Alter bei Entlassung/ Verlegung.....	37
Abbildung 8: Box- and Whisker-Plot für den Gewichts-SDS von Geburt bis zur U9 .....	41
Abbildung 9: Box- and Whisker-Plot für den Kopfumfangs-SDS von Geburt bis zur U9 .....	42
Abbildung 10: Box- and Whisker-Plot für den Längen-SDS von Geburt bis zur U9 .....	43
Abbildung 11: Box- and Whisker-Plot für den BMI-SDS von Geburt bis zur U9 .....	44
Abbildung 12: Box- and Whisker-Plot für den BMI von Mutter und Vater .....	45
Abbildung 13: Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 6 Jahren .....	53
Abbildung 14: Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen in Modellierung 1 .....	56
Abbildung 15: Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen in Modellierung 2 .....	58
Abbildung 16: Verlauf des Gewichts-SDS im Alter von 42-300 Wochen in Modellierung 1 .....	61
Abbildung 17: Verlauf des Gewichts-SDS im Alter von 42-300 Wochen in Modellierung 2 .....	63
Abbildung 18: Einflussgrößen auf den Gewichtsverlauf im Alter von 0 bis 300 Wochen. ....	66
Abbildung 19: Verlauf des Gewichts-SDS Frühgeborener ausgewählter Studien bis ins jugendliche Alter .....	70

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung des Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 2: Basisdaten bei Geburt.....	31
Tabelle 3: Kumulative Ernährungsparameter.....	35
Tabelle 4: Parameter bei Entlassung.....	37
Tabelle 5: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U5.....	38
Tabelle 6: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U6.....	38
Tabelle 7: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U7.....	39
Tabelle 8: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U8.....	39
Tabelle 9: Wachstumsdaten bei der Vorsorgeuntersuchung U9.....	39
Tabelle 10: Gewichts-SDS von Geburt bis zur Vorsorgeuntersuchung U9.....	40
Tabelle 11: Kopfumfangs-SDS von Geburt bis zur Vorsorgeuntersuchung U9.....	41
Tabelle 12: Längen-SDS von Entlassung bis zur Vorsorgeuntersuchung U9.....	42
Tabelle 13: BMI-SDS von Entlassung bis zur Vorsorgeuntersuchung U9.....	43
Tabelle 14: Anthropometrische Daten der Eltern.....	45
Tabelle 15: Dichotomisierung der ausgewählten unabhängigen Variablen.....	47
Tabelle 16: Univariate Analyse der gewählten Einflussgrößen auf die Zielgrößen zum Zeitpunkt der U9.....	48
Tabelle 17: Prognostische Faktoren des Wachstums zum Zeitpunkt der U9 (60. – 64. Lebensmonat).....	52
Tabelle 18: Univariate Analyse der prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt/ Verlauf des Gewichtsverlaufs bis zum Alter von 42 Wochen.....	54
Tabelle 19: Einfluss der prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt und Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen in Modellierung 1.....	55
Tabelle 20: Einfluss der prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt und Verlauf des Gewichts-SDS bis ins Alter von 42 Wochen in Modellierung 2.....	57
Tabelle 21: Prognostische Faktoren auf Achsenabschnitt und Entwicklung des Gewichtsverlaufs bis zum Alter von 42 Wochen, ausgehend von Modellierung 1 und 2.....	58
Tabelle 22 Univariate Analyse von prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt/ Verlauf des Gewichtsverlaufs im Alter von 42 – 300 Wochen.....	59
Tabelle 23: Einfluss der verschiedenen prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt und Verlauf des Gewichts-SDS ab einem Alter von 42 Wochen bis ins Alter von 300 Wochen in Modellierung 1.....	60
Tabelle 24: Einfluss der verschiedenen prognostischen Faktoren auf Achsenabschnitt und Verlauf des Gewichts-SDS ab einem Alter von 42 Wochen bis ins Alter von 300 Wochen in Modellierung 2.....	62
Tabelle 25: Prognostische Faktoren auf Achsenabschnitt und Entwicklung des Gewichtsverlaufs im Zeitraum des Alters von 42 – 300 Wochen, ausgehend von Modellierung 1 und 2.....	63

### 6.3 Literaturverzeichnis

- Ananth, C. V., & Vintzileos, A. M. (2006). Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19(12), 773-782. doi:10.1080/14767050600965882
- Arnold, M., Moore, S., Sidler, D., & Kirsten, G. (2010). Long-term outcome of surgically managed necrotizing enterocolitis in a developing country. *Pediatric surgery international*, 26(4), 355-360.
- Bell, M. J., Ternberg, J. L., Feigin, R. D., Keating, J. P., Marshall, R., Barton, L., & Brotherton, T. (1978). Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery*, 187(1), 1.
- Bellagamba, M. P., Carmenati, E., D'Ascenzo, R., Malatesta, M., Spagnoli, C., Biagetti, C., . . . Carnielli, V. P. (2016). One extra gram of protein to preterm infants from birth to 1800 g: a single-blinded randomized clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 62(6), 879-884.
- Berseth, C. L. (1996). Gastrointestinal motility in the neonate. *Clin Perinatol*, 23(2), 179-190.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., . . . Say, L. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162-2172.
- Burattini, I., Bellagamba, M. P., Spagnoli, C., D'ascenzo, R., Mazzoni, N., Peretti, A., . . . Network, M. N. (2013). Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr*, 163(5), 1278-1282. e1271.
- Casey, P., Bradley, R., Whiteside-Mansell, L., Barrett, K., Gossett, J., & Simpson, P. (2012). Evolution of obesity in a low birth weight cohort. *Journal of Perinatology*, 32(2), 91.
- Claas, M., de Vries, L., Koopman, C., Venema, M. U., Eijssers, M., Bruinse, H., & Stuart, A. V. (2011). Postnatal growth of preterm born children  $\leq$  750 g at birth. *Early Hum Dev*, 87(7), 495-507.
- Cole, T. J., Freeman, J. V., & Preece, M. A. (1998). British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Statistics in medicine*, 17(4), 407-429.
- Cormack, B. E., & Bloomfield, F. H. (2013). Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 98(5), F399-F404.
- Crane, J. D., Yellin, S. A., Ong, F. J., Singh, N. P., Konyer, N., Noseworthy, M. D., . . . Morrison, K. M. (2016). ELBW survivors in early adulthood have higher hepatic, pancreatic and subcutaneous fat. *Sci Rep*, 6, 31560. doi:10.1038/srep31560
- Darendeliler, F., Bas, F., Bundak, R., Coban, A., Sancakli, O., Eryilmaz, S. K., . . . Aki, S. (2008). Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages. *Clinical endocrinology*, 68(5), 773-779.
- Dinerstein, A., Nieto, R., Solana, C., Perez, G., Otheguy, L., & Larguia, A. (2006). Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 26(7), 436.
- Donovan, R., Puppala, B., Angst, D., & Coyle, B. W. (2006). Outcomes of early nutrition support in extremely low-birth-weight infants. *Nutr Clin Pract*, 21(4), 395-400. doi:10.1177/0115426506021004395
- Dorling, J., Abbott, J., Berrington, J., Bosiak, B., Bowler, U., Boyle, E., . . . Juszczak, E. (2019). Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, 381(15), 1434-1443.

- Ehrenkranz , R. A., Das, A., Wrage, L. A., Poindexter, B. B., Higgins, R. D., Stoll, B. J., & Oh, W. (2011). Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res*, *69*(6), 522-529. doi:10.1203/PDR.0b013e318217f4f1
- Ehrenkranz , R. A., Dusick, A. M., Vohr, B. R., Wright, L. L., Wrage, L. A., & Poole, W. K. (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, *117*(4), 1253-1261. doi:10.1542/peds.2005-1368
- Embleton, N. D., Morgan, C., & King, C. (2015). Balancing the risks and benefits of parenteral nutrition for preterm infants: can we define the optimal composition? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *100*(1), F72-75. doi:10.1136/archdischild-2013-304061
- Embleton, N. D., & Simmer, K. (2014). Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. *World Rev Nutr Diet*, *110*, 177-189. doi:10.1159/000358466
- Embleton, N. E., Pang, N., & Cooke, R. J. (2001). Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*, *107*(2), 270-273.
- Fanaro, S. (2013). Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev*, *89 Suppl 2*, S13-20. doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.07.013
- Farooqi , A., Hägglöf, B., Sedin, G., Gothefors, L., & Serenius, F. (2006). Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*, *118*(5), e1452-e1465.
- Fewtrell, M. S., Doherty, C., Cole, T. J., Stafford, M., Hales, C. N., & Lucas, A. (2000). Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9-12 years. *Diabetologia*, *43*(6), 714-717. doi:10.1007/s001250051368
- Franz , A. R., Pohlandt, F., Bode, H., Mihatsch, W. A., Sander, S., Kron, M., & Steinmacher, J. (2009). Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics*, *123*(1), e101-109. doi:10.1542/peds.2008-1352
- Frey, H. A., & Klebanoff, M. A. (2016). The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, *21*(2), 68-73. doi:10.1016/j.siny.2015.12.011
- Full, A. (2017). *Die tatsächliche Versorgung von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von*. Eberhard Karls Universität Tübingen,
- Griffin, I. J., Tancredi, D. J., Bertino, E., Lee, H. C., & Profit, J. (2016). Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *101*(1), 50-55.
- Hack , M., Schluchter, M., Cartar, L., Rahman, M., Cuttler, L., & Borawski, E. (2003). Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*, *112*(1), e30-e38.
- Hack , M., Schluchter, M., Margevicius, S., Andreias, L., Taylor, H. G., & Cuttler, L. (2014). Trajectory and correlates of growth of extremely-low-birth-weight adolescents. *Pediatr Res*, *75*(2), 358.
- Hayakawa, M., Taguchi, T., Urushihara, N., Yokoi, A., Take, H., Shiraishi, J., . . . Okuyama, H. (2015). Outcome in VLBW infants with surgical intestinal disorder at 18 months of corrected age. *Pediatr Int*, *57*(4), 633-638. doi:10.1111/ped.12594
- Hediger, M. L., Overpeck, M. D., McGlynn, A., Kuczmarski, R. J., Maurer, K. R., & Davis, W. W. (1999). Growth and fatness at three to six years of age of children born small-or large-for-gestational age. *Pediatrics*, *104*(3), e33-e33.

- Heird, W. C. (1999). The importance of early nutritional management of low-birthweight infants. *Pediatr Rev*, 20(9), e43-44.
- Hong, C. R., Fullerton, B. S., Mercier, C. E., Morrow, K. A., Edwards, E. M., Ferrelli, K. R., . . . Jaksic, T. (2018). Growth morbidity in extremely low birth weight survivors of necrotizing enterocolitis at discharge and two-year follow-up. *Journal of pediatric surgery*, 53(6), 1197-1202.
- Indrio, F., Riezzo, G., Cavallo, L., Di Mauro, A., & Francavilla, R. (2011). Physiological basis of food intolerance in VLBW. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24 Suppl 1, 64-66. doi:10.3109/14767058.2011.607583
- Jochum, F., Krohn, K., Kohl, M., Loui, A., Nomayo, A., & Koletzko, B. (2014). Parenterale Ernährung in der Kinder-und Jugendmedizin. *Aktuel Ernährungsmed*, 39, 233-255.
- Johnson, M. J., Wootton, S. A., Leaf, A. A., & Jackson, A. A. (2012). Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 130(3), e640-649. doi:10.1542/peds.2011-3379
- Jorch, G., & Arenz, S. (2010). *Neonatologie : die Medizin des Früh- und Reifgeborenen; 187 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Klingenberg, C., Embleton, N. D., Jacobs, S. E., O'Connell, L. A., & Kuschel, C. A. (2012). Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97(1), F56-61. doi:10.1136/adc.2010.204123
- Lewis, D., Bertrand, H., McMahan, C., McGill, H., Carey, K., & Masoro, E. (1986). Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *The Journal of clinical investigation*, 78(4), 899-905.
- Lucas, A. (1991). Programming by early nutrition in man. *The childhood environment and adult disease*, 1991, 38-55.
- Lucas, A. (2005). Long-term programming effects of early nutrition—implications for the preterm infant. *Journal of Perinatology*, 25(S2), S2.
- Maas, Franz, A. R., Shunova, A., Mathes, M., Bleeker, C., Poets, C. F., . . . Bernhard, W. (2017). Choline and polyunsaturated fatty acids in preterm infants' maternal milk. *European journal of nutrition*, 56(4), 1733-1742.
- Maas, Poets, C. F., & Franz, A. R. (2014). Avoiding postnatal undernutrition of VLBW infants during neonatal intensive care: evidence and personal view in the absence of evidence. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, fetalneonatal-2014-306195.
- Maas, C., Franz, A. R., von Krogh, S., Arand, J., & Poets, C. F. (2018). Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 103(1), F79-f81. doi:10.1136/archdischild-2017-312917
- Maas, C., Mathes, M., Bleeker, C., Vek, J., Bernhard, W., Wiechers, C., . . . Franz, A. R. (2017). Effect of Increased Enteral Protein Intake on Growth in Human Milk-Fed Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 171(1), 16-22. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2681
- Malek, A. J., Mrdutt, M. M., Scrushy, M. G., Mallet, L. H., Shaver, C. N., Sanders, E. C., . . . Perger, L. (2019). Long-Term Growth Outcomes in Neonates Diagnosed with Necrotizing Enterocolitis: a 20-Year Analysis. *Journal of pediatric surgery*.
- Manea, A., Boia, M., Iacob, D., Dima, M., & Iacob, R. E. (2016). Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants. *Singapore Med J*, 57(11), 616-618. doi:10.11622/smedj.2016002
- Mariani, E., Biasini, A., Marvulli, L., Martini, S., Aceti, A., Faldella, G., . . . Agostini, F. (2018). Strategies of increased protein intake in ELBW infants fed by human milk lead to long term benefits. *Frontiers in public health*, 6.

- Maruyama, H., Yonemoto, N., Kono, Y., Kusuda, S., & Fujimura, M. (2015). Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *PLoS One*, *10*(9), e0139014. doi:10.1371/journal.pone.0139014
- Mehedint, M. G., & Zeisel, S. H. (2013). Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, *16*(3), 339.
- Mitt, S. A. (2015). *Evaluation eines neuen Ernährungskonzepts für sehr kleine Frühgeborene mit beschleunigtem enteralen Nahrungsaufbau*. Eberhard Karls Universität Tübingen,
- Morgan, J., Bombell, S., & McGuire, W. (2013). Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd000504. doi:10.1002/14651858.CD000504.pub4
- Morgan, J., Young, L., & McGuire, W. (2014). Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*(12), Cd001970. doi:10.1002/14651858.CD001970.pub5
- Neu, J. (2007). Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr*, *85*(2), 629s-634s. doi:10.1093/ajcn/85.2.629S
- Neu, J. (2007). Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding. *Early Hum Dev*, *83*(12), 767-775. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.09.009
- Ng, D. V., Brennan-Donnan, J., Unger, S., Bando, N., Gibbins, S., Nash, A., . . . O'Connor, D. L. (2017). How close are we to achieving energy and nutrient goals for very low birth weight infants in the first week? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *41*(3), 500-506.
- Ohnishi, S., Ichiba, H., Tanaka, Y., Harada, S., Matsumura, H., Kan, A., . . . Shintaku, H. (2016). Early and intensive nutritional strategy combining parenteral and enteral feeding promotes neurodevelopment and growth at 18 months of corrected age and 3 years of age in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev*, *100*, 35-41. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.03.014
- Peiler, A., Woelfle, J., Stutte, S., Schreiner, F., Bartmann, P., & Gohlke, B. (2014). Postnatal nutrition in extremely low birth weight infants and its impact on growth until the age of 6 years. *Acta Paediatr*, *103*(2), e61-68. doi:10.1111/apa.12469
- Pike, K., Brocklehurst, P., Jones, D., Kenyon, S., Salt, A., Taylor, D., & Marlow, N. (2012). Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *97*(5), F318-F322.
- Pilgaard, K., Faerch, K., Carstensen, B., Poulsen, P., Pisinger, C., Pedersen, O., . . . Vaag, A. (2010). Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes. *Diabetologia*, *53*(12), 2526-2530. doi:10.1007/s00125-010-1917-3
- Raaijmakers, A., Jacobs, L., Rayyan, M., van Tienoven, T. P., Ortibus, E., Levchenko, E., . . . Allegaert, K. (2017). Catch-up growth in the first two years of life in Extremely Low Birth Weight (ELBW) infants is associated with lower body fat in young adolescence. *PLoS One*, *12*(3), e0173349. doi:10.1371/journal.pone.0173349
- Regan, F. M., Cutfield, W. S., Jefferies, C., Robinson, E., & Hofman, P. L. (2006). The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics*, *118*(5), 1943-1949.
- Rijken, M., Wit, J. M., Le Cessie, S., & Veen, S. (2007). The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Early Hum Dev*, *83*(8), 527-534.

- Roberts, G., Cheong, J., Opie, G., Carse, E., Davis, N., Duff, J., . . . Group, V. I. C. S. (2013). Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls. *Pediatrics*, *131*(2), e439-e445.
- Rodeck, B., & Zimmer, K.-P. (2008). *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*: Springer.
- Rotteveel, J., van Weissenbruch, M. M., Twisk, J. W., & Delemarre-Van de Waal, H. A. (2008). Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*, *122*(2), 313-321. doi:10.1542/peds.2007-2012
- Saigal, S., Stoskopf, B. L., Streiner, D. L., & Burrows, E. (2001). Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics*, *108*(2), 407-415.
- Singer, J. D., Willett, J. B., & Willett, J. B. (2003). *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*: Oxford university press.
- Singhal, A., Cole, T. J., Fewtrell, M., Deanfield, J., & Lucas, A. (2004). Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation*, *109*(9), 1108-1113.
- Slattery, M. M., & Morrison, J. J. (2002). Preterm delivery. *Lancet*, *360*(9344), 1489-1497. doi:10.1016/s0140-6736(02)11476-0
- Smart, J. (1986). *Undernutrition, learning and memory: review of experimental studies*. Paper presented at the Proceedings of XII International Congress of Nutrition.
- Soraisham, A. S., Amin, H. J., Al-Hindi, M. Y., Singhal, N., & Sauve, R. S. (2006). Does necrotising enterocolitis impact the neurodevelopmental and growth outcomes in preterm infants with birthweight  $\leq$  1250 g? *Journal of paediatrics and child health*, *42*(9), 499-504.
- Stahlmann, N., Rapp, M., Herting, E., & Thyen, U. (2009). Outcome of extremely premature infants at early school age: health-related quality of life and neurosensory, cognitive, and behavioral outcomes in a population-based sample in northern Germany. *Neuropediatrics*, *40*(3), 112-119. doi:10.1055/s-0029-1243166
- Stephens, B. E., Walden, R. V., Gargus, R. A., Tucker, R., McKinley, L., Mance, M., . . . Vohr, B. R. (2009). First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, *123*(5), 1337-1343. doi:10.1542/peds.2008-0211
- Stettler, N., Zemel, B. S., Kumanyika, S., & Stallings, V. A. (2002). Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*, *109*(2), 194-199.
- Stoelhorst, G. M., Rijken, M., Martens, S. E., Brand, R., den Ouden, A. L., Wit, J. M., & Veen, S. (2005). Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics*, *115*(2), 396-405. doi:10.1542/peds.2004-1497
- Stutte, S., Gohlke, B., Peiler, A., Schreiner, F., Born, M., Bartmann, P., & Woelfle, J. (2017). Impact of early nutrition on body composition in children aged 9.5 years born with extremely low birth weight. *Nutrients*, *9*(2), 124.
- Su, B. H. (2014). Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol*, *55*(1), 5-13. doi:10.1016/j.pedneo.2013.07.003
- Tielsch, J. M. (2015). Global Incidence of Preterm Birth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, *81*, 9-15. doi:10.1159/000365798
- Tinnion, R., Gillone, J., Cheetham, T., & Embleton, N. (2014). Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child*, *99*(4), 362-368. doi:10.1136/archdischild-2013-304615

- Tonkin, E. L., Collins, C. T., & Miller, J. (2014). Protein intake and growth in preterm infants: a systematic review. *Global pediatric health, 1*, 2333794X14554698.
- Van Goudoever, J. B., Carnielli, V., Darmaun, D., de Pipaon, M. S., Braegger, C., Bronsky, J., . . . Domellöf, M. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition, 37*(6), 2315-2323.
- Vohr, B. R., Wright, L. L., Dusick, A. M., Mele, L., Verter, J., Steichen, J. J., . . . Kaplan, M. D. (2000). Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics, 105*(6), 1216-1226.
- Walsh, M. C., Kliegman, R. M., & Hack, M. (1989). Severity of necrotizing enterocolitis: influence on outcome at 2 years of age. *Pediatrics, 84*(5), 808-814.
- Weber, M., Grote, V., Closa-Monasterolo, R., Escribano, J., Langhendries, J.-P., Dain, E., . . . Socha, P. (2014). Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr, 99*(5), 1041-1051.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neonatologie des Universitätsklinikum unter Betreuung von Prof. Christian Poets (Ärztlicher Direktor) durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Axel Franz (Oberarzt) sowie Dr. med. Cornelia Wiechers (Oberärztin) und Dr. med. Christoph Maas.

Die Erhebung der Basisdaten und der Wachstumsdaten bei Geburt und Entlassung erfolgte nach Anleitung durch Dr. med. C. Wiechers und Dr. med. J. Arand aus dem abteilungsspezifischen Datenerfassungssystem Neodat durch mich.

Die verwendeten Ernährungsparameter des postnatalen stationären Aufenthalts wurden im Rahmen der Promotion von A. Full und S. Mitt erhoben und mir durch Prof. A. Franz als habilitierten Betreuer der Arbeiten zur Verfügung gestellt.

Die Erhebung der poststationären Daten erfolgte mithilfe eines von mir nach Anleitung durch Dr. med. C. Wiechers erstellten Fragebogens, sowie telefonischen Interviews. Die hierbei verwendeten Wachstumsdaten wurden von den behandelnden Kinderärzten der Patienten im Rahmen der Kinderuntersuchungen U5 – U9 bzw. von Mitarbeitern der Neoambulanz und des SPZ der Neonatologie Tübingen erhoben und von mir in Form von Kinderuntersuchungsheften und Arztbriefen sowie im telefonischen Interview ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Center for Pediatric Clinical Studies durch Dr. biol. hum. C. Engel. Univariate Analysen sowie deskriptive Statistik wurden nach Anleitung durch Prof. A. Franz von mir durchgeführt. Multivariate Analysen und longitudinale Modellierungen wurden von Fr. biol. hum. C. Engel durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 27.12.20

## **8 Danksagung**

Ich möchte allen, die bei diesem Projekt beteiligt waren oder mich dabei unterstützt haben, herzlichst danken. Die vielen Hilfestellungen und konstruktiven Vorschläge aller Beteiligten haben einen wichtigen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Christian F. Poets für die Überlassung des spannenden und vielseitigen Themas, für die Möglichkeit, die Studie in der Abteilung für Neonatologie durchführen zu können und die Betreuung und Unterstützung während des Projekts.

Dr. med. Cornelia Wiechers und Prof. Axel Franz danke ich für die Unterstützung bei Planung, Durchführung und Auswertung der Studie sowie dem Verfassen der Dissertationsschrift und die so vielfältigen und zahlreichen Tipps und Hilfestellungen. Durch sie habe ich mich im Rahmen der Doktorarbeit stets gut angeleitet und betreut gewusst und bin sehr dankbar für die inspirierende Zusammenarbeit, die wichtigen Ratschläge und wertvollen Anregungen.

Danken möchte ich auch Dr. med. Christoph Maas, welcher im Hintergrund trotz aller Umstände stets Hilfestellungen zu geben vermochte.

Dr. biol. hum. C. Engel möchte ich herzlich für die statistische Betreuung und die durchgeführten Analysen, sowie die hilfreichen Erläuterungen und Erklärungen danken.

Ich danke den Mitarbeitern der Neoambulanz sowie des SPZ für die Unterstützung während der Datenerhebung. Mein weiterer Dank gilt Monika Osfolk und Birgit Meßmer für das Lösen der täglichen Probleme und die stets freundliche Zusammenarbeit.

Den teilnehmenden Frühgeborenen und ihren Eltern möchte ich für die Bereitschaft und das entgegengebrachte Vertrauen herzlichst danken.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Familie, meinen Brüdern und meiner Partnerin Leonie Köhler, für Ihre immerwährende unglaubliche Unterstützung und Ihr Verständnis.

## 9 Lebenslauf

Adresse: Martin-Luther-Straße 12  
77704 Oberkirch  
Geburtsdatum,-ort: 24.02.1995 Offenburg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Telefon: +49 176 97877111  
E-Mail: doll.jan.niklas@gmail.com

### Schulbildung

09/2009 – 07/2014 Gymnasium Heimschule Lender Sasbach bei Achern  
Allgemeine Hochschulreife („sehr gut“, 1,0)  
Musikprofil  
Profilmächer: Biologie, Musik, Französisch  
09/2001 – 07/2009 Freie Waldorfschule Offenburg

### Studium

10/2020 2. Staatsexamen („gut“, 2,0)  
seit 04/2018 Promotion in der Neonatologie der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Tübingen, Prof. Dr. med. Poets  
08/2019 Famulatur Ortenauklinikum Offenburg: Pädiatrie  
03/2019 Famulatur Ortenauklinikum Offenburg: Zentrale Notaufnahme  
04/2018 Famulatur Universitätsklinikum Tübingen: Neonatologie  
03/2018 Famulatur in hausärztlicher Praxis, Ulm (Renchen)  
04/2017 1. Staatsexamen Physik („sehr gut“, 1,5)  
seit 04/2015 Studium Humanmedizin, Eberhard Karls Universität Tübingen

### Berufserfahrung

03/2020 – 05/2020 Studentische Hilfskraft der Fieberambulanz Tübingen  
04/2019 – 04/2020 Studentische Hilfskraft an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen  
05/2018 – 04/2019 Studentische Hilfskraft an der BG Unfallklinik Tübingen  
09/2014 – 02/2015 Pflegepraktikum (3 Monate) in der Allgemeinen Pädiatrie und anschließend 3 Monaten Praktikum in der Unfall- und Handchirurgie des Ortenauklinikum Offenburg

## **Extracurricular**

seit 10/2017	Mitglied in der Arbeitsgruppe „Aufklärung gegen Tabak“, Tabak- und Suchtprävention an Schulen
seit 10/2017	Mitglied in der Arbeitsgruppe „Teddyklinik“, spielerisches Heranführen an eine ärztliche Behandlung von Kindergartenkindern
01/2010 – 01/2015	Mitglied des Landesjugendorchesters Baden-Württemberg
05/2013	Konzertreise nach Lissabon auf Einladung des Deutschen Musikrates/Jeunesse musicale
2011 – 2014	Jährliche Einladung zum deutschen Kammermusikurs aufgrund 1. Bundespreis bei „Jugend musiziert“

## **Stipendien und Auszeichnungen**

Seit 04/2016	Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes
09/2014	Musik-Preis für herausragendes Musikabitur („sehr gut“, 15 Punkte) Scheffel-Preis-Auszeichnung für herausragendes Deutschabitur („sehr gut“, 15 Punkte), Aufnahme in die literarische Gesellschaft e.V. Preis der Gemeinde Sasbach für herausragendes Abitur („sehr gut“, 1,0)
06/2014	Stipendium der Stiftung Musikleben
03/2012	1. Preis des Musikwettbewerbs Achern-Oberkirch
05/2011	Jugendförderpreis der Stadt Oberkirch für das Trio Arundo
02/2010	1. Preis beim Händel-Wettbewerb Karlsruhe
2008 – 2015	7-facher Bundespreisträger des Wettbewerbs „Jugend musiziert“, darunter vier 1. Preise

## **Kenntnisse und Interessen**

Fremdsprachen:	Englisch (fließend) Französisch (fließend)
EDV-Kenntnisse:	Umfangreiche Kenntnisse in MS Office Grundkenntnisse SPSS, JMP, GraphPad Prism, Endnote
Interessen/Hobbys:	Musik (Fagott, Trio Arundo, Orchester), Literatur, Sport (Volleyball)

Tübingen, den 27.12.20

## 10 Anlagen

### 10.1 Ernährungsregime der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen gemäß den Leitlinien 2006/2007 und 2009

Lebenstag		1	2	3	4	5	6	7	14
Flüssigkeitszufuhr (ml/kg)	LL 2006/7	70	90	110	130	150	150	150	150
	LL 2009	80	100	120	140	150	150	150	bis180
<b>Parenteral</b>									
Aminosäuren (g/kg)	LL 2006/7	2,5	3	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
	LL 2009	3	3-3,5	3-3,5	2-3,5	1,5-3,5	1,5-3,5	1,5-3,5	-
Fett (g/kg)	LL 2006/7	-	-	0,4	0,9	1,4	1,9	2,4	3,0
	LL 2009	1	1,5	2,0	2,5	3,0	3,0	3,0	3,0
<b>Enteral</b>									
Muttermilch oder Beba FN <sup>6</sup> (ml/kg)	LL 2006/7	10	25	40	60	75	90	105	150
	LL 2009	20	45	70	100	125	150	150	bis180
FM85 <sup>7</sup> (%)	LL 2006/7	-	-	-	-	-	2,5	2,5	5
	LL 2009	-	-	-	2,5	2,5	5	5	5

<sup>6</sup> Nestlé BEBA Frühgeborenenahrung Stufe 1 trinkfertig – Spezialnahrung für sehr kleine Frühgeborene bis 1.800 g

<sup>7</sup> Nestlé BEBA FM 85 – Nährstoffsupplement zur Frauenmilch

## 10.2 Prognostische Faktoren für das Wachstum zum Zeitpunkt der U9

### 10.2.1 Zielgröße Gewichts-SDS

Modellierung 1:

Proteinzufuhr Tag 1-7	G-SDS LSMEAN
≤25 g/kg KG	-1.49
>25 g/kg KG	-0.97

Geburtsgewichts- SDS	G-SDS LSMEAN
SDS < -1,1	-1.66
SDS ≥ -1,1	-0.80

Energiezufuhr Tag 1-7	G-SDS LSMEAN
<600 kcal/kg KG	-1.48
≥600 kcal/kg KG	-0.97

Modellierung 2:

Proteinzufuhr Tag 1-7	G-SDS LSMEAN
≤25 g/kg KG	-1.26
>25 g/kg KG	-0.32

Geburtsgewichts- SDS	G-SDS LSMEAN
SDS < -1,1	-1.46
SDS ≥ -1,1	-0.11

Gestationsalter	G-SDS LSMEAN
<28 SSW	-1.37
≥28 SSW	-0.20

Geschlecht	G-SDS LSMEAN
Männlich	-0.51
Weiblich	-1.06

Wechselwirkungen:

Modellierung 2:

Gestationsalter	Proteingehalt	Least Squares Means
< 28 SSW	≤25 g/kg KG	-1,68
≥ 28 SSW	≤25 g/kg KG	-1,20
< 28 SSW	>25 g/kg KG	-1,03
≥ 28 SSW	>25 g/kg KG	0,93

### 10.2.2 Zielgröße Kopfumfangs-SDS

Modellierung 1:

Geburtsgewichts- SDS	KU-SDS LSMEAN
SDS < -1,1	-2.57
SDS ≥ -1,1	-1.92

Energiezufuhr	KU-SDS LSMEAN
<600 kcal/kg KG	-2.68
≥600 kcal/kg KG	-1.81

Modellierung 2:

Geburtsgewichts- SDS	KU-SDS LSMEAN
SDS < -1,1	-2.35
SDS ≥ -1,1	-0.85

Proteinzufuhr	KU-SDS LSMEAN
≤25 g/kg KG	-2.08
>25 g/kg KG	-1.11

BMI des Vaters	KU-SDS LSMEAN
<25 kg/m <sup>2</sup>	-2.64
≥25 kg/m <sup>2</sup>	-1.85

Geschlecht	KU-SDS LSMEAN
Männlich	-1.25
Weiblich	-1.95

Gestationsalter	KU-SDS LSMEAN
< 28 SSW	-2.21
≥ 28 SSW	-0.98

Wechselwirkungen:  
Modellierung 1:

Geburtsgewichts-SDS	BMI Vater	Least Squares Means
SDS < -1,1	<25 kg/m <sup>2</sup>	-3,36
SDS < -1,1	≥25 kg/m <sup>2</sup>	-1,78
SDS ≥ -1,1	<25 kg/m <sup>2</sup>	-1,67
SDS ≥ -1,1	≥25 kg/m <sup>2</sup>	-1,82

### 10.2.3 Zielgröße Längen-SDS:

Modellierung 1:

Proteinzufuhr	L-SDS LSMEAN
≤25 g/kg KG	-0.77
>25 g/kg KG	-0.10

Geschlecht	L-SDS LSMEAN
Männlich	-0.16
Weiblich	-0.71

Geburtsgewichts-SDS	L-SDS LSMEAN
SDS < -1,1	-0.71
SDS ≥ -1,1	-0.16

Modellierung 2:

Proteinzufuhr	L-SDS LSMEAN
≤25 g/kg KG	-0.56
>25 g/kg KG	0.25

Geschlecht	L-SDS LSMEAN
Männlich	0.15
Weiblich	-0.45

Geburtsgewichts-SDS	L-SDS LSMEAN
SDS < -1,1	-0.61
SDS ≥ -1,1	0.30

Gestationsalter	L-SDS LSMEAN
<28 SSW	-0.60
≥28 SSW	0.29

### 10.2.4 Zielgröße BMI-SDS

Modellierung 1:

Geburtsgewichts- SDS	BMI-SDS LSMEAN
SDS < -1,1	-1.64
SDS ≥ -1,1	-0.98

Modellierung 2:

Geburtsgewichts- SDS	BMI-SDS LSMEAN
SDS < -1,1	-1.59
SDS ≥ -1,1	-0.52

Gestationsalter	BMI-SDS LSMEAN
<28 Wochen	-1.46
≥28 Wochen	-0.65

Proteinzufuhr	BMI-SDS LSMEAN
≤25 g/kg KG	-1.33
>25 g/kg KG	-0.79

Wechselwirkungen:

Modellierung 2:

Gestationsalter	Proteingehalt	Least Square Means
<28 SSW	≤25 g/kg KG	-1,56
≥28 SSW	≤25 g/kg KG	-1,47
<28 SSW	>25 g/kg KG	-1,33
≥28 SSW	>25 g/kg KG	0,30

## 10.3 Fragebogen

Abt. Kinderheilkunde IV

«Adresse»

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin • Calwerstr. 7 •  
72076 Tübingen



### Kinderheilkunde Neonatologie

**Prof. Dr. med. C. Poets**  
**Ärztlicher Direktor**

E-Mail: [Christian-f.poets@med.uni-tuebingen.de](mailto:Christian-f.poets@med.uni-tuebingen.de)

*Sekretariat:*

Telefon 07071 29-84742

Fax 07071 29-3969

### **Einwilligungserklärung und Patienteninformation zur Teilnahme an der Studie „Auswirkungen der Ernährung sehr kleiner Frühgeborener nach Geburt auf das Wachstum mit 6 Jahren“ der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen**

Auftraggeber der Studie:  
Prof. Dr. med. Christian Poets  
Ärztlicher Direktor der Abteilung für Neonatologie  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen  
Telefon: 07071 2984742, Fax 07071 293969  
E-mail: [christian.poets@med.uni-tuebingen.de](mailto:christian.poets@med.uni-tuebingen.de)

Liebe Eltern,

in der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen wollen wir die Versorgung der uns anvertrauten Frühgeborenen stets weiter verbessern. Dazu gehört auch Forschung. Aktuell wollen wir die spätere Wachstumsentwicklung von extrem frühgeborenen Kindern untersuchen. Ihr Kind ist im Zeitraum von 01.01.2006 – 31.12.2010 in der Neonatologie in Behandlung gewesen, weshalb wir uns hiermit an Sie wenden. Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch und fragen Sie bei Bedarf gerne nach, sofern Sie weitere Informationen wünschen.

#### ***Was ist bezüglich der Wachstumsentwicklung von Frühgeborenen bekannt?***

Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht zeigen nach Geburt und oft auch in ihrer weiteren Entwicklung eine deutliche Wachstumsverzögerung im Vergleich zu normalgewichtigen geborenen Kindern. Die Ursachen sind vielfältig, allerdings spielt die Ernährung in den ersten Wochen und Monaten eine ganz entscheidende Rolle. Dass die Eiweiß- und Energieversorgung in den ersten Wochen die spätere Entwicklung stark beeinflusst wurde bereits nachgewiesen,

ebenso, dass das Risiko für Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht, später zuckerkrank zu werden, erhöht ist (sog. Alters-Diabetes). Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft geht man davon aus, dass eine möglichst schnelle Umstellung nach der Geburt von einer Ernährung mittels Infusionen auf eine Ernährung über den Magen-Darm-Trakt das Beste für die Kinder ist. Unklar sind allerdings sowohl die optimale Zusammensetzung der Ernährung als auch deren spätere Auswirkungen. Somit bleibt offen, welche Rolle eine hochdosierte Ernährung in den ersten Wochen für die spätere Wachstums- und Gewichtsentwicklung des Kindes spielt. Das Ziel unserer Studie ist deshalb, diesen Punkt genauer zu beleuchten und der Frage nachzugehen, in welcher Weise die Ernährung direkt nach der Geburt das spätere Wachstum der Kinder beeinflusst. Damit wollen wir in Zukunft insbesondere Frühgeborenen eine optimale Ernährung nach der Geburt bieten können.

### **Art der Teilnahme**

Aus der Zeit der nachgeburtlichen Behandlung Ihres Kindes bei uns liegen uns bereits etliche Daten bezüglich seiner Ernährung und Entwicklung nach Geburt vor. Aktuell wollen wir uns aber den weiteren Verlauf ab Entlassung bis zum Alter von etwa 6 Jahren anschauen. Hierzu sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen: Wir brauchen Angaben zu Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang Ihres Kindes bis zum Alter von ca. 6 Jahren. Diese werden regelmäßig vom Kinderarzt erhoben, weshalb auf Sie und Ihr Kind keinerlei Untersuchungen zukommen. Im „gelben Heft“, welches der Kinderarzt ausfüllt, sind eben jene Daten bereits aufgeschrieben, weshalb wir Sie bitten möchten, diese in den beiliegenden Fragebogen zu übertragen.

Ihre Teilnahme ist hierbei freiwillig und erfordert keine zusätzlichen Maßnahmen oder Arztbesuche. Sofern wir von Ihnen keinerlei Rückmeldung erhalten sollten, würden wir uns erlauben, nochmal telefonisch Kontakt aufzunehmen.

### **Informationen zum Datenschutz**

Die persönlichen Daten und medizinischen Befunde Ihres Kindes werden in der Abteilung Neonatologie gesammelt und ausgewertet. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgt vollständig anonymisiert, die Daten werden verschlüsselt und nur für die Studie verwendet. Die Daten unterliegen den Bestimmungen des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht. Eine mögliche Weitergabe der Daten erfolgt, falls nötig, nur in anonymisierter Form und nur an

1. Ein von der Studienleitung beauftragtes Forschungsinstitut
2. Die zuständige Ethik-Kommission und ggf. die zuständige Bundesoberbehörde

Wir weisen Sie auf Ihr Beschwerderecht bei einer (z.B. der unten genannten) Datenschutz-Aufsichtsbehörde hin. Sie haben ein Recht, Auskunft (einschließlich unentgeltlicher Überlassung einer Kopie) über die Ihr Kind betreffenden personenbezogenen Daten zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen.

Die für die Datenverwaltung verantwortliche Person ist der Ärztliche Direktor der Abteilung Neonatologie, Herr Prof. Dr. Christian Poets (Abt. Neonatologie, Calwerstraße 7, 72070 Tübingen, Sekretariat-Tel. 07071-29-84742, Sekretariat-Email: monika.osfolk@med.uni-tuebingen.de). Den Datenschutzbeauftragten des Klinikums erreichen Sie über: Datenschutzteam des Universitätsklinikums Tübingen, Calwerstraße 7/4, 72076 Tübingen; Tel. 07071 29-87667; Email: dsb@med.uni-tuebingen.de. Die zuständige Landesbehörde ist der/die Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit BW (Adresse: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart, Tel.: 0711/615541-0, Fax: 0711/615541-15, Email: poststelle@lfdi.bwl.de).

### **Fragen bezüglich der Studie**

Bei Fragen in Bezug auf den Ablauf oder Datenschutz wenden Sie sich bitte an:

Jan-Niklas Doll

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Calwerstr. 7, 72076 Tübingen

Telefon: 07071 2984742, Fax 07071 293969

E-Mail: [jan-niklas.doll@med.uni-tuebingen.de](mailto:jan-niklas.doll@med.uni-tuebingen.de)

oder an den Leiter der Neonatologie, Prof. Christian Poets (s.o.)

### **Einwilligungserklärung zur Teilnahme**

Hiermit erkläre ich meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie der Neonatologie Tübingen bezüglich der Gewichtsentwicklung frühgeborener Kinder. Über die Freiwilligkeit der Teilnahme bin ich mir bewusst, mir ist bekannt, dass ich die Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir oder meinem Kind hierdurch Nachteile entstehen.

Ich erkläre hiermit meine Einwilligung zu den bei „Informationen zum Datenschutz“ aufgeführten Regelungen zur Speicherung der erhobenen persönlichen und anonymisierten Daten und medizinischen Befunde. Für den Fall, dass ich meine Einwilligung widerrufe, bin ich einverstanden, dass die zu dieser Zeit bereits gespeicherten anonymisierten Daten weiterhin verwendet werden dürfen.

\_\_\_\_\_  
*Name des Patienten (Kind)*

\_\_\_\_\_  
*Name des 1. Erziehungsberechtigten (EB)*

\_\_\_\_\_  
*Datum und Unterschrift des 1. EB*

\_\_\_\_\_  
*Name des 2. Erziehungsberechtigten (EB)*

\_\_\_\_\_  
*Datum und Unterschrift des 2. EB*

## Fragebogen

Patientenname:

### Daten aus dem gelben Heft:

An welchen Früherkennungsuntersuchungen haben Sie mit Ihrem Kind teilgenommen?

U5  U6  U7  U8  U9 (bitte ankreuzen)

	U5	U6	U7	U8	U9
Datum der Untersuchung:					
Gewicht (g):					
Kopfumfang (cm):					
Länge (cm):					

(Bitte fügen Sie hier die Daten aus dem gelben Heft ein!)

### Zusätzliche Fragen:

Bis zu welchem Alter haben Sie Ihr Kind gestillt, bzw. abgepumpte Muttermilch gefüttert?

Hat Ihr Kind Ernährungsschwierigkeiten wie Lebensmittelunverträglichkeiten oder Lebensmittelallergien?

- Nein  
 Ja, folgende:

### Fragen bezüglich der Eltern:

Wie groß sind Sie und wieviel wiegen Sie?

Wie groß ist Ihr/e Partner/in und wieviel wiegt er/sie?

	Mutter	Vater
Größe (m):		
Gewicht (kg):		

(Bitte machen Sie Ihre Angaben in der Tabelle!)