

AUS DER KLINIK FÜR NEONATOLOGIE

CHEFARZT: PD DR. MED. HABIL DIRK M. OLBERTZ

IM PERINATALZENTRUM DER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. BERND GERBER

AM KLINIKUM SÜDSTADT DER HANSE- UND UNIVERSITÄTSSTADT ROSTOCK

SOMATISCHE ENTWICKLUNG VON FRÜHGEBORENEN MIT EINEM
GEBURTSGEWICHT VON WENIGER ALS 1500 G UND/ODER EINER
SCHWANGERSCHAFTSDAUER VON WENIGER ALS 32 SCHWANGER-
SCHAFTSWOCHEN

—

EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE EINES PERINATALZENTRUMS

LEVEL I

2008 - 2013

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

LUISA NEUMANN | GEB. AM 05.07.1991 IN DEMMIN

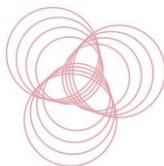
AUS ROSTOCK

Rostock | 21.10.2021

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00003940

DOKTORARBEIT

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK



ERSTGUTACHTER: PROF. DR. RER. NAT. DAGMAR-CHRISTIANE FISCHER

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLIKLINIK KINDER- UND JUGENDMEDIZIN ROSTOCK

ZWEITGUTACHTER: PROF. DR. MED. GÜNTER KÖHLER

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE GREIFSWALD

DRITTGUTACHTER: PD DR. MED. HABIL. DIRK MANFRED OLBERTZ

**EINRICHTUNG: NEONATOLOGIE UND NEONATOLOGISCHE INTENSIVMEDIZIN DES KLINIKUM
SÜDSTADT ROSTOCK**

TAG DER VERTEIDIGUNG: 28.06.2022

MEINER FAMILIE

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
TABELLENVERZEICHNIS.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
I. EINLEITUNG	2
1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DER FRÜHGEBURT	2
1.2 EINFLUSSFAKTOREN	3
1.2.1 DEFINITION DER BEGRIFFE VLBW- UND ELBW-INFANTS.....	4
1.2.2 BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE	5
1.2.3 FRÜHGEBORENENSEPSIS	5
1.2.4 NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS	6
1.2.5 INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE.....	7
1.2.6 ERNÄHRUNG	8
1.2.7 PHYSIOTHERAPIE UND HEILPÄDAGOGISCHE FRÜHFÖRDERUNG	9
1.3 FRAGESTELLUNG.....	10
1.4 ZIELSETZUNG	11
II. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	12
2.2 STATISTISCHE ANALYSE.....	13
III. ERGEBNISSE.....	15
3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK	15
3.2 MULTIPLE LINEARE REGRESSION	18
3.2.1 BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE	18
3.2.1.1 MÄDCHEN UND BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE.....	18
3.2.1.2 JUNGEN UND BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE.....	19
3.2.2 FRÜHGEBORENENSEPSIS	20
3.2.2.1 MÄDCHEN UND FRÜHGEBORENENSEPSIS.....	20
3.2.2.2 JUNGEN UND FRÜHGEBORENENSEPSIS	21
3.2.3 NEKROTISIERENDE ENTREOKOLITIS	21
3.2.3.1 MÄDCHEN UND NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS.....	21
3.2.3.2 JUNGEN UND NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS.....	22
3.2.4 INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE.....	22
3.2.4.1 MÄDCHEN UND INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE	22
3.2.4.2 JUNGEN UND INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE	23
3.2.5 MUTTERMILCH.....	24
3.2.5.1 MÄDCHEN UND MUTTERMILCH	24

3.2.5.2 JUNGEN UND MUTTERMILCH	24
3.2.6 PHYSIOTHERAPIE UND HEILPÄDAGOGISCHE FRÜHFÖRDERUNG	25
3.2.6.1 MÄDCHEN UND PHYSIOTHERAPIE / HEILPÄDAGOGISCHE FRÜHFÖRDERUNG.....	25
3.2.6.2 JUNGEN UND PHYSIOTHERAPIE / HEILPÄDAGOGISCHE FRÜHFÖRDERUNG.....	26
3.3 PERZENTILKURVEN	27
3.3.1 PERZENTILKURVEN DER KINDER MIT UND OHNE BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE	28
3.3.1.1 PERZENTILKURVEN DER MÄDCHEN MIT/OHNE BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE .	28
3.3.1.2 PERZENTILKURVEN DER JUNGEN MIT/OHNE BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE	32
3.3.2 PERZENTILKURVEN DER KINDER MIT UND OHNE MUTTERMILCH.....	35
3.3.2.1 PERZENTILKURVEN DER MÄDCHEN MIT UND OHNE MUTTERMILCH	35
3.3.2.2 PERZENTILKURVEN DER JUNGEN MIT UND OHNE MUTTERMILCH.....	38
3.4 ENTWICKLUNGSDEFIZIT	41
IV. DISKUSSION.....	42
4.1 INTERPRETATION DER EINFLUSSFAKTOREN.....	42
4.2 LITERATURVERGLEICH	45
4.3 SCHLUSSFOLGERUNG FÜR DAS MANAGEMENT VON EINFLUSSFAKTOREN	49
4.4 STÄRKEN UND LIMITATIONEN	50
V. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBlick	51
VI. THESEN.....	53
VII. LITERATURVERZEICHNIS	54
VIII. ANHANG.....	61
IX. DANKSAGUNG.....	82
XI. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	83
XII. LEBENSLAUF	84

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: FALLZAHLEN IM ZEITVERLAUF	16
ABBILDUNG 2: PERZENTILE FÜR DIE KÖRPERLÄNGE DER MÄDCHEN MIT UND OHNE BPD IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN.....	29
ABBILDUNG 3: PERZENTILE FÜR DAS KÖRPERGEWICHT DER MÄDCHEN MIT UND OHNE BPD IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN.....	30
ABBILDUNG 4: PERZENTILE FÜR DEN KOPFUMFANG DER MÄDCHEN MIT UND OHNE BPD IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN.....	31
ABBILDUNG 5: PERZENTILE FÜR DIE KÖRPERLÄNGE DER JUNGEN MIT UND OHNE BPD IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN.....	32
ABBILDUNG 6: PERZENTILE FÜR DAS KÖRPERGEWICHT DER JUNGEN MIT UND OHNE BPD IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN.....	33
ABBILDUNG 7: PERZENTILE FÜR DEN KOPFUMFANG DER JUNGEN MIT UND OHNE BPD IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN	34
ABBILDUNG 8: PERZENTILE FÜR DIE KÖRPERLÄNGE DER MÄDCHEN MIT UND OHNE MUTTERMILCHERNÄHRUNG IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN	35
ABBILDUNG 9: PERZENTILE FÜR DAS KÖRPERGEWICHT DER MÄDCHEN MIT UND OHNE MUTTERMILCHERNÄHRUNG IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN	36
ABBILDUNG 10: PERZENTILE FÜR DEN KOPFUMFANG DER MÄDCHEN MIT UND OHNE MUTTERMILCH IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN.....	37
ABBILDUNG 11: PERZENTILE FÜR DIE KÖRPERLÄNGE DER JUNGEN MIT UND OHNE MUTTERMILCHERNÄHRUNG IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN	38
ABBILDUNG 12: PERZENTILE FÜR DAS KÖRPERGEWICHT DER JUNGEN MIT UND OHNE MUTTERMILCHERNÄHRUNG IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN	39
ABBILDUNG 13:PERZENTILE FÜR DEN KOPFUMFANG DER JUNGEN MIT UND OHNE MUTTERMILCH	40
ABBILDUNG 14: LOST TO FOLLOW-UP.....	77
ABBILDUNG 15: POSTER DOKTORANDENKOLLEG UKJ 2019	79
ABBILDUNG 16: POSTER GNPI 2020.....	80
ABBILDUNG 17: ZERTIFIKAT ÜBER DIE ANNAHME DER ZUR DISSERTATION GEHÖRENDEN VERBUNDPUBLIKATION	81

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: KLASSEFAZIERTION FRÜHGEBOURT NACH GEBURTSGEWECHT/GESTATIONALSALTER....	3
TABELLE 2: PATIENTENCHARAKTERISTIKA	17
TABELLE 3: PERZENTILE FÜR DAS KÖRPERGEWECHT (IN G) FÜR JUNGEN UND MÄDCHEN IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN.....	27
TABELLE 4: PERZENTILE FÜR DIE KÖRPERLÄNGE (IN CM) FÜR JUNGEN UND MÄDCHEN IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN.....	28
TABELLE 5: PERZENTILE FÜR DEN KOPFUMFANG (IN CM) FÜR JUNGEN UND MÄDCHEN IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN	28
TABELLE 6: ENTWICKLUNGSDEFIZIT	41
TABELLE 7: FALLZAHLEN IM ZEITVERLAUF	61
TABELLE 8: MULTIPLE REGRESSION ZUR KÖRPERLÄNGE DER MÄDCHEN.....	63
TABELLE 9: MULTIPLE REGRESSION ZUM KÖRPERGEWECHT DER MÄDCHEN	65
TABELLE 10: MULTIPLE REGRESSION ZUM KOPFUMFANG DER MÄDCHEN	67
TABELLE 11: MULTIPLE REGRESSION ZUR KÖRPERLÄNGE DER JUNGEN	69
TABELLE 12: MULTIPLE REGRESSION ZUM KÖRPERGEWECHT DER JUNGEN	71
TABELLE 13: MULTIPLE REGRESSION ZUM KOPFUMFANG DER JUNGEN.....	73
TABELLE 14: PERZENTILWERTTABELLE: KÖRPERGEWECHT (G) DER MÄDCHEN FÜR BPD ...	75
TABELLE 15: PERZENTILWERTTABELLE: KÖRPERLÄNGE (CM) DER MÄDCHEN FÜR BPD.....	75
TABELLE 16: PERZENTILWERTTABELLE: KOPFUMFANG (CM) DER MÄDCHEN FÜR BPD	75
TABELLE 17: PERZENTILWERTTABELLE: KÖRPERGEWECHT (G) DER MÄDCHEN FÜR MUTTERMILCH	75
TABELLE 18: PERZENTILWERTTABELLE: KÖRPERLÄNGE (CM) DER MÄDCHEN FÜR MUTTERMILCH	75
TABELLE 19: PERZENTILWERTTABELLE: KOPFUMFANG (CM) DER MÄDCHEN FÜR MUTTERMILCH	76
TABELLE 20: PERZENTILWERTTABELLE: KÖRPERGEWECHT (G) DER JUNGEN FÜR BPD.....	76
TABELLE 21: PERZENTILWERTTABELLE: KÖRPERLÄNGE (CM) DER JUNGEN FÜR BPD	76
TABELLE 22: PERZENTILWERTTABELLE: KOPFUMFANG (CM) DER JUNGEN FÜR BPD	76
TABELLE 23: PERZENTILWERTTABELLE: KÖRPERGEWECHT (G) DER JUNGEN FÜR MUTTERMILCH	76

TABELLE 24: PERZENTILWERTTABELLE: KÖRPERLÄNGE (CM) DER JUNGEN FÜR MUTTERMILCH	77
.....
TABELLE 25: PERZENTILWERTTABELLE: KOPFUMFANG (CM) DER JUNGEN FÜR MUTTERMILCH	77
.....
TABELLE 26: GRUPPIERUNG PATIENTEN ANHAND DER KATEGORIEN „HRO“, „LRO“, „MV“, „AUßERHALB MV“ UND „FEHLEND“	78
.....

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A

AWMF ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN E.V.

B

BPD BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE
BSID BAYLEY SCALES OF INFANT DEVELOPMENT
BZW. BEZIEHUNGSWEISE

C

CLD CHRONIC LUNG DISEASE
CM ZENTIMETER
CT COMPUTERTOMOGRAPHIE

D

DR. MED. DOKTOR DER MEDIZIN

E

ELBW EXTREMELY LOW BIRTHWEIGHT
EOS EARLY-ONSET SEPSIS
ET AL. UND ANDERE

F

FG-NAHRUNG FRÜHGEBORENEN-NAHRUNG
FIO₂ INSPIRATORISCHE SAUERSTOFFFRAKTION

G

G GRAMM
GNN GERMAN NEONATAL NETWORK

H

H STUNDEN
HABIL. HABILITIERT

I

IGF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR
IVH INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE

K

KIGGS STUDIE ZUR GESENDEIT VON KIN-
DERN UND JUGENDLICHEN IN DEUTSCH-
LAND

L

LBW LOW BIRTHWEIGHT
LOS LATE-ONSET SEPSIS

M

MDI MENTAL DEVELOPMENTAL INDEX
MEF MINIMAL ENTERAL FEEDINGS-PRINZIP
MFED MÜNCHENER FUNKTIONELLE ENT-
WICKLUNGSDIAGNOSTIK
MV MITTELWERT

N

N / N ANZAHL
NEC NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS
NIH NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

O

O.G. OBEN GENANNT

P

P PERZENTILE
PD PRIVATDOZENT
PDI PSYCHOMOTOR DEVELOPMENTAL INDEX
PVHI PERIVENTRIKULÄRE VENÖSE HÄMORRHAGISCHE INFARZIERUNG

R

ROP FRÜHGEBORENENRETINOPATHIE

S

SSW SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN
SD STANDARDABWEICHUNG

T

TAB. TABELLE

U

U.A. UNTER ANDEREM

V

V.A. VOR ALLEM
VLBW VERY LOW BIRTHWEIGHT

I. EINLEITUNG

In den letzten 20 Jahren wurden erhebliche Fortschritte in den Bereichen der pränatalen, geburtshilflichen und neonatalen Versorgung Frühgeborener erzielt. Dies führte zu steigenden Überlebensraten der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g (very low birthweight - VLBW) und/oder 1.000 g (extremely low birthweight - ELBW) [1].

In früheren Studien konnte eine Korrelation zwischen einem geringen Aufholwachstum und bestehenden Einflussfaktoren, wie z.B. einem niedrigen Geburtsgewicht und/oder einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), gezeigt werden [2, 3].

Mit dieser Studie soll der Einfluss dieser Faktoren auf eine zentrums-spezifische Kohorte von 418 Frühgeborenen überprüft und mit den Resultaten die Nachbetreuung dieser Kinder in Bezug auf das Auftreten entsprechender Einflussfaktoren spezifiziert bzw. individualisiert werden.

1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DER FRÜHGEBURT

Prinzipiell gilt jede Geburt vor der Vollendung von 37 Schwangerschaftswochen (SSW) oder 259 Tagen post nidationem als Frühgeburt. Diese Definition lässt sich allerdings durch eine differenzierte Betrachtung von Geburtsgewicht und Gestationsalter weiter spezifizieren [4].

Entsprechend des Gestationsalters unterscheidet man demnach späte (< 37 SSW), moderate (< 34 SSW), sehr frühe (\leq 32 SSW) und extrem frühe Frühgeburten (< 28 SSW) [5].

Betrachtet man das Geburtsgewicht, werden unreife (< 2.500 g – entsprechend abgeschlossener 36. SSW), sehr unreife (< 1.500 g – entsprechend abgeschlossener 30. SSW) und extrem unreife Frühgeborene (< 1.000 g – entsprechend abgeschlossener 27. SSW) unterschieden. Eine Übersicht dazu bietet Tabelle 1 [4, 5].

Epidemiologische Angaben zur Häufigkeit des Auftretens von Frühgeburten variieren aufgrund dieser unterschiedlichen Wahl der Bezugsgrößen [4]. Die früher übliche Definition, nach der allein ein Geburtsgewicht von < 2.500 g als Frühgeburt galt, wurde verworfen, da die Überlebenswahrscheinlichkeit der Kinder maßgeblicher von der Schwangerschaftsdauer als vom Geburtsgewicht abhängt [4, 6].

Im Jahr 2016 waren demnach 8,6% aller Geburten in Deutschland Frühgeburten (vor 37. SSW) [7]. Etwa 1% aller Geburten sind Frühgeborene unter 1.500 g (vor 31. SSW). Die Häufigkeit von Frühgeborenen unter 1.000 g (vor 28. SSW) beträgt in Deutschland ca. 0,3% [4].

TABELLE 1: KLASSEFIKATION FRÜHGEBURT NACH GEBURTSGEWICHT UND GESTATIONALTER [5]

Geburtsgewicht	
LBW	< 2.500 g
VLBW	< 1.500 g
ELBW	< 1.000 g
Gestationsalter	
Späte Frühgeburt	34 SSW bis < 37 SSW
Moderate Frühgeburt	32 SSW bis < 34 SSW
Sehr frühe Frühgeburt	≤ 32 SSW
Extrem frühe Frühgeburt	< 28 SSW

1.2 EINFLUSSFAKTOREN

Mit einer Frühgeburt gehen für das Kind einige Komplikationen einher. Diese können je nach Grad der Unreife mehr oder weniger schwerwiegend sein. Diese Komplikationen gehen in dieser Studie als potenzielle Einflussfaktoren auf die somatische Entwicklung ein. Dazu gehören die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die Sepsis (early- bzw. late-onset Sepsis) die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) [8].

Bereits *EHRENKRANZ* et al. beobachteten in einer großen multizentrischen Studie mit 1.660 Frühgeborenen eine geringere postnatale Gewichtszunahme bei Frühgeborenen mit BPD, NEC, late-onset Sepsis und schwerer IVH. Auch *KLEVEBRO* et al. konnten diese Ergebnisse in einer internationalen multizentrischen Studie, mit 2.521 Frühgeborenen, bestätigen. Hier zeigten sich signifikant schlechtere Wachstumsraten innerhalb der ersten zwölf postnatalen Wochen bei Frühgeborenen, die unter einer BPD oder NEC litten [9, 10].

Neben diesen Krankheitsbildern werden aber auch die Ernährung der Säuglinge, sowie die Durchführung einer Physiotherapie und/oder einer heilpädagogischen Frühför-

derung als Einflussfaktoren betrachtet. *SPIEGLER* et al. ermittelten in ihrer multizentrischen Studie aus dem German Neonatal Network (GNN) mit 1.433 Frühgeborenen einerseits geringe Wachstumsraten für Frühgeborene, welche mit einem Gestationsalter < 32 SSW geboren wurden, die ausschließlich durch Muttermilch ernährt wurden. Andererseits ergab sich ein protektiver Effekt der Muttermilch bezüglich der Entwicklung einer BPD oder NEC [11]. Im Gegensatz dazu konnten *GIANNI* et al. in ihrer Studie an 284 Frühgeborenen einen positiven Einfluss von Muttermilch jeder Art auf die Körperentwicklung der Frühgeborenen feststellen [12]. Zusammenfassend wird der Einfluss von Muttermilch auf die somatische Entwicklung in der Literatur kontrovers diskutiert, weshalb die Ernährungsform der Frühgeborenen als potenzieller Einflussfaktor in diese Studie aufgenommen wurde.

Während der lungenprotektive Effekt einer Physiotherapie belegt werden konnte [13], sind weitere Einflüsse durch Physiotherapie und heilpädagogische Frühförderung auf die somatische Entwicklung von Frühgeborenen unklar. Da jedoch durch Physiotherapie unter anderem eine Stimulation orofazialer Reize stattfindet, welche für die Nahrungsaufnahme und damit auch die somatische Entwicklung der Frühgeborenen unabdingbar ist, wird eine Durchführung dieser als möglicher Einflussfaktor in Betracht gezogen.

Das folgende Kapitel soll einen kurzen Überblick zu den betrachteten Einflussfaktoren liefern.

1.2.1 DEFINITION DER BEGRIFFE VLBW- UND ELBW-INFANTS

Frühgeborene werden entsprechend ihres Geburtsgewichts in 3 Kategorien unterteilt. Die englischen Bezeichnungen hierfür lauten entsprechend low birth weight (LBW, < 2.500 g), very low birth weight (VLBW, < 1.500 g) und extremely low birth weight infants (ELBW, < 1.000 g). Siehe auch Tabelle 1 [5].

1.2.2 BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE

Die BPD ist eine chronische, aber potenziell reversible Erkrankung der Lunge Frühgeborener als Folge der Unreife, eines Barotraumas bei einer maschinellen Beatmung sowie der Sauerstofftoxizität. Synonym wird sie oft auch als chronische Lungenerkrankheit bzw. chronic lung disease (CLD) bezeichnet [14].

Die BPD tritt bei ca. 15 bis 30% der extrem frühen Frühgeborenen (< 28 SSW), kaum jedoch bei den moderaten bis späten Frühgeborenen (> 32 SSW) auf. Die extreme Unreife der Lunge ist damit in der allgemein multifaktoriellen Genese die bedeutendste Voraussetzung für die Entstehung einer BPD. Dabei ist nicht nur die anatomisch-strukturelle, sondern auch die biochemische Unreife (u.a. des Surfactantsystems, intrazellulärer Enzyme zur Sauerstoffdetoxifikation, Faktoren zur Epithelregeneration) ausschlaggebend. Kommt es dann postnatal zur Einwirkung von Noxen, beispielsweise in Form eines Baro-/Volumentraumas, einer erhöhten Sauerstoffzufuhr oder pulmonaler und systemischer Infektionen, wird die unreife Lunge beschädigt. Eine lokale Störung pro- und antiinflammatorisch wirkender Mechanismen trägt außerdem zu einer permanenten Inflammationsreaktion bei [15, 16, 17].

Laut Definition der Konsensuskonferenz der *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH* (NIH) liegt eine BPD dann vor, wenn eine Sauerstoffgabe (FiO_2) von mehr als 21% über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen erfolgte. Die Einteilung des Schweregrades erfolgt entweder zum Zeitpunkt des postmenstruellen Alters von 36 Wochen oder zur Entlassung in die Häuslichkeit. Hier ergeben sich drei Schweregrade [18, 19]:

- milde BPD = FiO_2 0,21 (21%)
- moderate BPD = FiO_2 0,22-0,29 (22-29%)
- schwere BPD = $\text{FiO}_2 \geq 0,30$ (30%) und/oder CPAP/Beatmung.

1.2.3 FRÜHGEBORENENSEPSIS

Die Frühgeborenensepsis stellt trotz der hochentwickelten medizinischen Möglichkeiten nach wie vor ein hohes Risiko dar, insbesondere für die VLBW [20, 21].

Eine Sepsis ist bei etwa 20% der verstorbenen VLBW Kinder todesursächlich, wobei wiederum an Sepsis erkrankte Kinder ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko haben, zu versterben. Je nach Zeitpunkt des Auftretens der Sepsis unterscheidet man zwischen

„early-onset sepsis“ (EOS) und „late-onset sepsis“ (LOS) [21, 22].

Als EOS wird demnach jede Frühgeborenensepsis bezeichnet, die innerhalb der ersten drei Lebenstage bzw. innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt auftritt. Sie wird in der Regel durch Keime verursacht, die peripartal vertikal von der Mutter auf das Kind übertragen wurden [21, 23].

Eine LOS dagegen tritt zwischen dem 4. und 120. Lebenstag auf. Die pathogenen Keime werden hier entweder bereits unter der Geburt oder aber im Verlauf der stationären Behandlung nosokomial auf das Frühgeborene übertragen. VLBW Kinder haben aufgrund ihres schwachen Immunsystems, der Notwendigkeit für zentralvenöse Zugänge und ihre lange stationäre Verweildauer ein stark erhöhtes Risiko für eine LOS [22, 24].

1.2.4 NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS

Die NEC ist eine hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung der Darmwand und eine der gefürchtetsten gastrointestinalen Komplikationen, insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen unter 1.500 g Geburtsgewicht. Sie stellt zudem einen der größten chirurgischen Notfälle auf neonatalen Intensivstationen dar [25].

Eine konkrete Ursache ist nicht bekannt, daher wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Als Risikofaktoren gelten unter anderem eine Störung der Darmwandperfusion bzw. -motilität, eine Schwäche intestinaler Abwehrfunktionen bedingt durch eine starke Unreife sowie eine bakterielle Darmüberwucherung wie sie beispielsweise nach Antibiotikagabe zu finden ist. Die Letalität liegt bei ca. 10 bis 30% [26].

Die Schweregrade einer NEC werden durch die modifizierte *BELL*-Klassifikation eingeteilt. Diese gliedert sich in drei Hauptstadien (I bis III) mit jeweils 2 Untergruppen (a und b) und lautet wie folgt [27]:

- Ia – Verdachtsdiagnose NEC
- Ib – Verdachtsdiagnose NEC, blutige Stühle
- IIa – definitive NEC, wenig krank
- IIb – definitive NEC, mäßig krank
- IIIa – fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm intakt
- IIIb – fortgeschrittene NEC, schwer krank, Darm perforiert.

1.2.5 INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE

Eine IVH bei Frühgeborenen entsteht im arteriellen Gefäßgebiet der germinalen Matrix. Dieses befindet sich subependymal im Bereich des Caput nuclei caudati [28]. Aufgrund der Unreife dieser arteriellen Blutgefäße und der Durchlässigkeit der Gefäße in der Matrix kommt es durch den Einfluss von beispielsweise Blutdruck- und Kohlendioxidschwankungen zu Blutungen in die germinale Matrix. Sind dies sehr starke Blutungen, kann das Ependym aufbrechen und sich die Hämorrhagie in die Ventrikel hinein fortsetzen. Daraus ergibt sich eine IVH in der Regel als Folge einer fortgeschrittenen subependymalen Blutung [29].

Ein besonders erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer IVH besteht bei den extrem frühen Frühgeborenen (< 28 SSW). Hier ist allerdings nicht nur das Gestationsalter, sondern auch das Geburtsgewicht maßgeblich für die Entstehung einer IVH. Nach der Entbindung liegt der kritische Zeitraum für das Frühgeborene innerhalb der ersten 24 Lebensstunden. Dies gilt unabhängig vom Gestationsalter. Bis zum 7. Lebenstag sind dann aber etwa 90% aller IVH in vollem Ausmaß erkannt [30, 31].

Die ursprüngliche Klassifikation der Hirnblutungen geht auf *Lu-ANN PAPILE* und ihre Studie von 1.978 zurück, in der sie CT-Untersuchungen an Frühgeborenen unter 1.500 g durchführte. Dabei konnten die verschiedenen Blutungen in vier Schweregrade eingeteilt werden. *JOSEPH J. VOLPE* modifizierte diese Klassifikation, indem er die vormals als Grad IV bezeichnete Blutung als eigene Entität einordnete [32, 33]:

- Grad I: subependymale Blutung in die germinale Matrix ohne IVH oder mit IVH weniger als 10% des intraventrikulären Volumens
- Grad II: IVH mit 10–50 % des Ventrikelservolumens,
ohne Ventrikelerweiterung
- Grad III: IVH mit mehr als 50 % des Ventrikelservolumens,
ev. mit Ventrikelerweiterung
- PVHI: Periventrikuläre venöse hämorrhagische Infarzierung,
eigene Entität, da sie eine Folge der IVH, aber keine Ausdehnung dieser darstellt [28].

1.2.6 ERNÄHRUNG

Eine adäquate Ernährung zu gewährleisten ist von größter Bedeutung für das Wachstum und die körperliche Entwicklung, insbesondere der sehr und extrem unreifen Frühgeborenen. Daher hat das korrekte Ernährungsmanagement in der Neonatologie in den letzten Jahren einen zunehmend hohen Stellenwert erlangt [34, 35].

Frühgeborene stellen aufgrund ihrer allgemeinen und spezifischen Unreife des Gastrointestinaltrakts besondere Bedürfnisse an die Ernährung. So ist es erforderlich schnellstmöglich mit einer parenteralen Nährstoffzufuhr zu beginnen, um die ursprünglich intrauterine Versorgung post natum so wenig wie möglich zu unterbrechen. Zu beachten ist außerdem der erhöhte Nährstoffbedarf insbesondere bei extrem unreifen Kindern unter 1.000 g Geburtsgewicht, was eine ständig individuelle Anpassung des Bedarfs nötig macht [34, 36].

Parallel zur parenteralen Ernährung sollte bereits in den ersten Lebensstunden mit einem enteralen Nahrungsaufbau nach dem „Minimal Enteral Feedings“-Prinzip (MEF) begonnen werden. Als erste Wahl gilt hierbei die Muttermilch, da diese nicht zuletzt Stammzellen, Nukleotide und Wachstumsfaktoren (u.a. „insulin-like growth factor - IGF“ und „epidermal growth factor“) für die Reifung des Gastrointestinaltrakts, mehrfach ungesättigte, langkettige Fettsäuren für die adäquate Entwicklung von Retina und Gehirn sowie lebende Zellen der Immunabwehr (Leukozyten, Makrophagen, T- und B-Lymphozyten) zur positiven Beeinflussung der Infektabwehr enthält [34, 36].

Da gerade extrem unreife Frühgeborene nicht genügend Kalorien sowie Nährstoffe wie Proteine, Kalzium, Phosphor und Vitamine aus der Muttermilch ziehen können, sollte diese durch Muttermilchsupplemente ergänzt werden. Um jedem Kind Muttermilch mit individueller Supplementierung zukommen zu lassen (Target-Fortifizierung), kann mittels spezifischer Messmethoden eine Analyse der Muttermilch auf den Stationen erfolgen. Bildet eine Mutter keine oder nicht genügend Milch, kann einerseits auf Spenderfrauenmilch oder aber auf Formula-Nahrung zurückgegriffen werden, um eine optimale Versorgung der Kinder zu gewährleisten. Diese ist unerlässlich für eine optimale somatische und neurologische Entwicklung [34, 37, 38, 39].

1.2.7 PHYSIOTHERAPIE UND HEILPÄDAGOGISCHE FRÜHFÖRDERUNG

Bereits seit einigen Jahren wird der ergänzende Einsatz unterstützender Behandlungsmethoden in der Neonatologie diskutiert und geschätzt. Diese entwicklungsfördernden Maßnahmen dienen einerseits der Reduzierung von Stress für das Frühgeborene und andererseits der Gestaltung einer positiven Eltern-Kind-Bindung trotz eines abrupten Schwangerschaftsendes und Inkubatorpflicht des Frühgeborenen [40, 41, 42].

Mit Hilfe physiotherapeutischer Unterstützung soll unter anderem einer Pneumonie vorgebeugt werden. Die Prophylaxe wird durch spezifische Übungen, die zum einen das sich in der Lunge befindliche Sekret zur Mobilisierung und zum Transport anregen und zum anderen die Eigenatmung durch Atemvertiefung und Frequenzsenkung aktivieren, bewirkt. Weitere Ziele bestehen beispielsweise in der Stimulation orofazialer Funktionen wie dem Saugen an Brustwarze und/oder Flasche, der Prophylaxe bzw. Behandlung von Haltungsanomalien sowie der sensomotorischen Entwicklungsförderung. Die Therapeuten leiten dabei auch die Eltern an, entsprechende Übungen mit dem Frühgeborenen durchzuführen, was wiederum die Eltern-Kind-Bindung fördert [13].

Die heilpädagogische Frühförderung richtet sich im Allgemeinen an Kinder im Säuglings-, Kleinkind- und Kindergartenalter, welche eine Behinderung haben oder von Entwicklungsstörungen bedroht sind. Ziel der Frühförderung ist es, diese Kinder und damit auch deren Eltern aufzufangen, um ihre Kompetenzen individuell zu entfalten, sich bestmöglich zu entwickeln und sie zu befähigen, sich in ihr soziales Umfeld einzufügen [43].

Für die Eltern frühgeborener Kinder stellen diese zusätzlichen Behandlungsangebote wichtige Aspekte dar, sich mit der meist plötzlichen und unvorhersehbaren Situation durch Erlangen von Kompetenzen zu arrangieren, sie in Gesprächen zu verarbeiten und damit letztlich vor allem für das Kind die bestmögliche Entwicklung zu gewährleisten [44].

1.3 FRAGESTELLUNG

Die poststationären Nachuntersuchungen von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g sind in der AWMF Leitlinie 071-013 „Sozialp diatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener“ geregelt und sollen demnach im Alter von etwa drei (zeitnahe Erstuntersuchung nach Klinikentlassung), sechs, zwölf und vierundzwanzig Monaten stattfinden. Zuätzlich zu dieser Leitlinie gibt es in der „Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene“ des gemeinsamen Bundesausschusses eine gesetzliche Forderung zur poststationären ärztlichen Weiterbetreuung von Frühgeborenen. In der Neonatologischen Fachambulanz der Klinik für Neonatologie des Klinikum Südstadt Rostock werden diese Nachuntersuchungen bei allen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g und /oder mit einem Reifealter zur Geburt von weniger als 32 vollendeten Schwangerschaftswochen angeboten und durch eine zusätzliche Untersuchung im Alter von neun Monaten ergänzt, womit die Klinik über den gesetzlich geforderten Standard hinaus arbeitet. Zu den genannten Zeitpunkten werden die Kinder hinsichtlich ihrer somatischen (Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang), neurologischen und motorischen Entwicklung kontrolliert [45].

Um den Entwicklungsstand nach einem Jahr zu dokumentieren, kommt die „Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik im 1. Lebensjahr“ von REGLINDIS SCHAMBERGER zum Einsatz. Diese testet das Entwicklungsalter in den Funktionsbereichen Krabbeln, Sitzen, Laufen, Greifen, Perzeption, Sprechen, Sprachverständnis und Sozialverhalten [46].

Die nächste Nachbetreuungsuntersuchung findet dann im Alter von 24 bzw. korrigiert 24 Monaten statt. Hier kommen neben der erneuten Erhebung der Körpermesswerte auch die „Bayley Scales of Infant Development (BSID)“ zur Anwendung. Diese sind das meistverwendete Testverfahren zur Evaluation der neurologischen Entwicklung von VLBW und ELBW Kindern innerhalb der ersten drei Lebensjahre. Sie setzen sich zusammen aus dem „Mental Developmental Index (MDI)“ und dem „Psychomotor Developmental Index (PDI)“, welche gemeinsam als „Bayley motor scale“ des BSID der kognitiven und motorischen Entwicklung von sehr unreifen Frühgeborenen bezeichnet werden [47].

1.4 ZIELSETZUNG

Diese Arbeit gliedert sich im Wesentlichen in 3 Zielsetzungen.

Das erste Ziel besteht in der Feststellung, ob es Einflussfaktoren gibt, die das Aufholwachstum der sehr und extrem unreifen Frühgeborenen positiv, negativ oder auch gar nicht beeinflussen.

Im zweiten Schritt erfolgt die Validierung der Ergebnisse anhand eines Literaturvergleichs. Wie schon beschrieben, liegen diesbezüglich bereits einheitliche Ergebnisse über den negativen Einfluss von BPD, Sepsis, IVH und NEC auf die Entwicklung vor. Jedoch wird die Bedeutung der Muttermilchernährung Frühgeborener in der Literatur kontrovers betrachtet [9, 10, 11, 12].

Als Drittes soll auf Basis von Ziel 1 und Ziel 2 ein Fazit für die Versorgung der Frühgeborenen speziell auf der neonatologischen Intensivstation der Klinik für Neonatologie des Klinikum Südstadt Rostock gezogen werden. Die Nachuntersuchungs- und Entwicklungsphase von 24 Monaten dient dabei als Langzeitreferenz für das perinatale stationäre Management. So sollen positive und negative Einflüsse auf die Kohorte aufgedeckt und damit die perinatologische und auch poststationäre Versorgung individuell bzw. einflussfaktorspezifisch optimiert werden können.

II. MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Um der Bearbeitung der oben genannten Zielstellung nachzukommen, wurden retrospektiv die Daten von 418 Kindern erhoben, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2013 mit einem Geburtsgewicht \leq 1.500 g und/oder einer Schwangerschaftsdauer \leq 32 SSW in der Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock geboren oder aus kooperierenden perinatologischen Schwerpunkt�퀼iken auf die neonatologische Intensivstation des Klinikum Südstadt Rostock verlegt wurden. 391 der sehr und extrem unreifen Frühgeborenen überlebten und konnten im Verlauf aus der Klinik entlassen werden. Im Anschluss an die stationäre Behandlung erfolgten regelmäßige Wiedervorstellungen in der Neonatologischen Fachambulanzsprechstunde von Chefarzt PD Dr. med. habil. D. M. Olbertz im Alter von drei, sechs, neun, zwölf und 24 bzw. korrigiert 24 Monaten.

Zu jedem der genannten Untersuchungszeitpunkte wurden Daten zur Körperlänge mittels Messmatte, zum Köpergewicht mit einer digitalen Waage und zum Kopfumfang mit einem Maßband erhoben. Diese wurden anschließend entsprechend der Perzentilkurven von *KROMEYER-HAUSCHILD* et al. für Körperlänge und Köpergewicht und aus der *KIGGS*-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland für den Kopfumfang eingeordnet [48, 49].

Zur Datenerhebung wurden sowohl die digitalen Patientenakten als auch die analogen Akten herangezogen. Die Übertragung der Daten erfolgte zunächst in eine *EXCEL*-Datenbank, welche im Anschluss in die *IBM SPSS* Statistik-Software implementiert wurde.

Um das Aufholwachstum zu evaluieren, wurden verschiedene Einflussfaktoren in die Datenerhebung eingeschlossen:

- BPD
- NEC
- Sepsis
- IVH (Grad I – III und PVHI)
- Muttermilchernährung
- Physiotherapie

- Heilpädagogische Frühförderung

Für die Analyse erfolgte außerdem eine geschlechterspezifische Gruppierung der Kohorte, um die gewonnenen Daten zur Objektivierung und graphischen Darstellung des Aufholwachstums in oben genannte Perzentilkurven von *KROMEYER-HAUSCHILD* et al. sowie *NEUHAUSER* et al. (KiGGS) abzubilden [48, 49].

Da diese Arbeit in engem Zusammenhang mit der Verbundpublikation von *LADEMANN* et al. entstanden ist, enthält die gemeinsam entwickelte Datenbank ebenfalls für diese Arbeit wichtige Parameter, wie beispielweise die Frühgeborenenretinopathie (ROP), den MFED, MDI und PDI [50].

2.2 STATISTISCHE ANALYSE

Nach einer deskriptiven Betrachtung der Daten hinsichtlich Häufigkeiten, Mittelwerten und Konfidenzintervallen, schloss sich eine Regressionsanalyse an. Da eine Regression Aufschluss darüber gibt, wie hoch der Einfluss eines jeden Prädiktors (unabhängige Variablen) auf das Kriterium (abhängige Variable) ist, sollten mittels dieser die Einflussfaktoren ermittelt werden, die sich tatsächlich negativ auf das Aufholwachstum auswirken. Nach Betrachtung der Skalenniveaus der abhängigen (metrisch) und der unabhängigen Variablen (nominal), kam die multiple lineare Regression zur Anwendung. Demzufolge wurde in unserer Untersuchung eine abhängige Variable (in diesem Fall Körpergewicht, -länge oder Kopfumfang) jeweils mehreren unabhängigen Variablen (hier BPD, NEC, Sepsis, IVH, Muttermilchgabe, Physiotherapie und heilpädagogische Frühförderung) gegenübergestellt [51, 52].

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden zwei Definitionen festgelegt.

Definition 1: Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Bei p -Werten im Bereich von $< 0,01$ wurde von hochsignifikanten Ergebnissen gesprochen.

Im Anschluss an die Regressionsanalyse wurden für die Einflussfaktoren, die in allen drei Körpermesswerten (Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang) sowohl für die Mädchen als auch für die Jungen die meisten signifikanten Ergebnisse erzielten, die jeweiligen Mittelwertberechnungen in vorliegende Perzentilkurven von *KROMEYER-HAUSCHILD* und *KiGGS* eingetragen, um so das Aufholwachstum zu beurteilen [48, 49].

Daraus resultiert die zweite Definition.

Definition 2: *Das Wachstum gilt als aufgeholt, wenn ein Körpermesswert die 10. alters- und geschlechtsbezogene Perzentile überschreitet.*

Die Berechnung und Darstellung der Daten erfolgte mittels *IBM SPSS STATISTICS FOR WINDOWS*, Versions 25.0 und 27.0 (IBM Corp. Released 2017 and 2020. Armonk, NY, IBM Corp.).

Ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission der Universität Rostock liegt vor (Aktenzeichen A 2015-0178).

III. ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK

Die Studienkohorte umfasste insgesamt 418 Patienten, davon waren 214 Jungen und 204 Mädchen. 27 Kinder verstarben. Die Entwicklung der Fallzahlen im Zeitverlauf ist Abbildung 2 zu entnehmen, einen Gesamtüberblick über das Patientenkollektiv gibt Tabelle 1. Das mittlere Gestationsalter aller Frühgeborenen lag bei $28,9 \pm 2,5$ Wochen, wobei die Jungen $28,8 \pm 2,6$ Wochen und die Mädchen $29,0 \pm 2,5$ Wochen erreichten. Das Verhältnis von Einlingen und Mehrlingen lag für das Gesamtkollektiv bei 67,2% zu 32,8%. In der Gruppierung Junge/Mädchen bedeutete dies für die Einlinge 147 bzw. 134 Fälle und für die Mehrlinge entsprechend 67 bzw. 70 Fälle.

Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 1.220 ± 404 g, wobei die Jungen ein mittleres Geburtsgewicht von etwa 1.279 g und die Mädchen von circa 1.157 g auf die Waage brachten.

In der weiteren Betrachtung des Geburtsgewichts fanden sich insgesamt 57 Frühgeborene mit weniger als 750 g, davon 25 Jungen sowie 32 Mädchen. Ein Geburtsgewicht zwischen 750 g und 999 g hatten 36 Jungen und 43 Mädchen. Weitere 206 Kinder lagen im Bereich zwischen 1.000 g und 1.499 g Geburtsgewicht, davon 100 Jungen und 106 Mädchen. Die restlichen 76 Kinder erzielten ein Geburtsgewicht von 1.500 g und mehr (53 Jungen, 23 Mädchen).

Jungen kamen im Mittel mit einer Geburtskörperlänge von 38,7 cm zur Welt, bei den Mädchen waren es 37,5 cm.

Der durchschnittliche Kopfumfang zur Geburt betrug 27,4 cm für Jungen und 26,6 cm für Mädchen.

In Bezug auf die betrachteten Einflussfaktoren erhielten 121 Kinder Muttermilch und 297 Frühgeborenen-Nahrung (FG-Nahrung).

An einer Sepsis erkrankten insgesamt 63 Frühgeborene, 34 Jungen und 29 Mädchen. Davon konnten 13 als EOS (5 Mädchen, 8 Jungen) und 42 als LOS (23 Mädchen und 19 Jungen) klassifiziert werden.

58 Kinder (25 Jungen/33 Mädchen) erlitten im Verlauf eine BPD, wobei auch hier zu Gunsten der Fallzahlen im Zeitverlauf die alleinige Existenz einer solchen, ohne weitere Schweregraddifferenzierung betrachtet wurde.

ERGEBNISSE

Da die Vermutung bestand, dass sich eine IVH in ihrem Schweregrad, unterschiedlich gerade auf die Kognition auswirkt, wurden hier, um eine Vergleichbarkeit der drei Themengebiete Kognition, Motorik und Somatik zu ermöglichen, einzelne Schweregradeinteilungen berücksichtigt [53]. Demnach erlitten 26 Kinder eine IVH Grad I (14 Jungen/12 Mädchen), 13 eine IVH Grad II und 16 eine IVH Grad III bzw. eine PIVH.

Zu einer NEC kam es bei 8 Jungen und 7 Mädchen der Kohorte.

Zu den ergänzenden medizinischen Behandlungsmethoden zählen Physiotherapie und heilpädagogische Frühförderung. Insgesamt erhielten 272 Frühgeborene eine Physiotherapie, davon 139 Mädchen und 133 Jungen. An einer heilpädagogischen Frühförderung nahmen 223 der Frühgeborenen (106 Mädchen, 117 Jungen) teil. Ein kombiniertes Angebot aus Physiotherapie und heilpädagogischer Frühförderung erhielten 103 Mädchen und 111 Jungen.

Da in dieser Arbeit eine isolierte Betrachtung der einzelnen Einflussfaktoren stattfindet, werden Kinder, die mehrere dieser in sich vereinen, für jeden auf sie zutreffenden Faktor als einzelner Fall gewertet. Dementsprechend wird beispielsweise ein Frühgeborenes, welches durch Muttermilch ernährt wurde und eine Sepsis entwickelte, sowohl für den Faktor „Muttermilch“ als auch für den Faktor „Sepsis“ in den jeweiligen Fallzahlen berücksichtigt.

Eine Übersicht der einzelnen Fallzahlen im Zeitverlauf pro Einflussfaktor ist in Tabelle 6 im Anhang dargestellt.

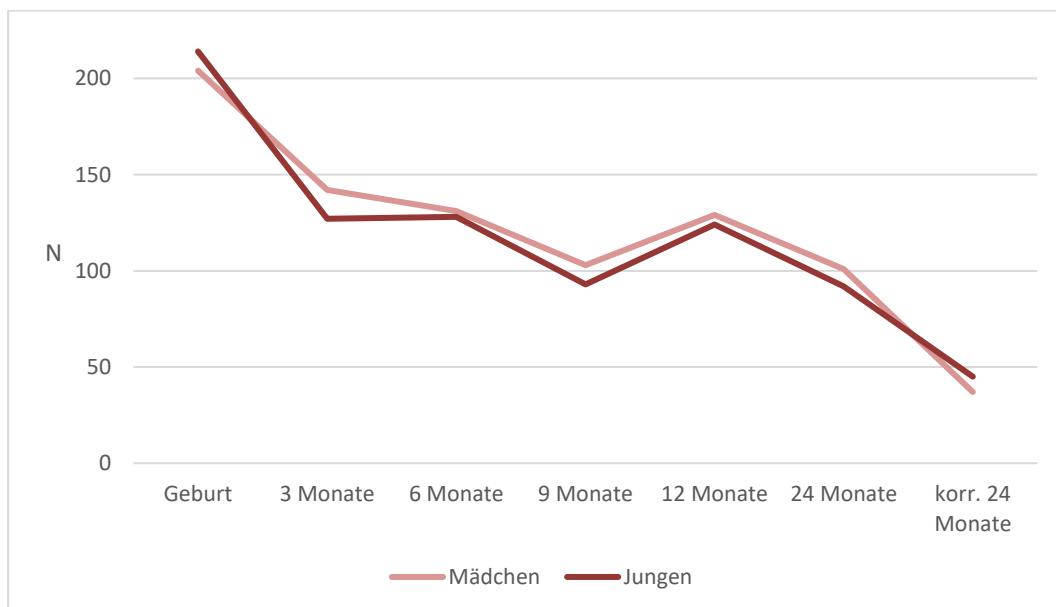


ABBILDUNG 1: FALLZAHLEN IM ZEITVERLAUF [N=ANZAHL]

ERGEBNISSE

TABELLE 2: PATIENTENCHARAKTERISTIKA

		Jungen (n = 214)	Mädchen (n = 204)	Gesamt (n = 418)
Einlinge	% (n)	35,17% (147)	32,06% (134)	67,22% (281)
Mehrlinge		16,02% (67)	16,75% (70)	32,78% (137)
Gestationsalter [Wochen]	mv ± sd	28,8 ± 2,6	29,0 ± 2,5	28,9 ± 2,5
<24	n (%)	1,44% (6)	0,72% (3)	2,15% (9)
24- 27+6		14,83% (62)	14,35% (60)	29,19% (122)
28-31+6		30,36% (126)	27,51% (115)	57,66% (241)
≥32		4,78% (20)	6,22% (26)	11,00% (46)
Geburtsgewicht [Gramm]	mv ± sd	1279 ± 428	1157 ± 368	1220 ± 404
<750	n (%)	5,98% (25)	7,66% (32)	13,64% (57)
750-999		8,61% (36)	10,29% (43)	18,90% (79)
1.000-1.499		23,92% (100)	25,36% (106)	49,28% (206)
≥ 1.500		12,68% (53)	5,50% (23)	18,18% (76)
Geburtskörperlänge [cm]	mv ± sd	38,7 ± 4,4	37,5 ± 4,1	38,1 ± 4,3
Kopfumfang Geburt [cm]	mv ± sd	27,4 ± 3,4	26,6 ± 3,2	27,0 ± 3,3
Muttermilch	n (%)	15,31% (64)	13,64% (57)	28,95% (121)
Formula		33,49% (140)	37,56% (157)	71,05% (297)
Sepsis		8,13% (34)	6,94% (29)	15,07% (63)
< 72h		1,91% (8)	1,20% (5)	3,11% (13)
> 72h		4,55% (19)	5,50% (23)	10,05% (42)
BPD		5,98% (25)	7,89% (33)	13,88% (58)
IVH				
I.°		3,35% (14)	2,87% (12)	6,22% (26)
II.°		1,20% (5)	1,91% (8)	3,11% (13)
III. + IV. °		0,96% (4)	2,87% (12)	3,83% (16)
NEC		1,91% (8)	1,67% (7)	3,59% (15)
Physiotherapie		33,25% (139)	31,82% (133)	65,07% (272)
Heilpäd. Frühförderung		25,36% (106)	27,99% (117)	53,35% (223)
Physiotherapie & Frühför- derung		24,64% (103)	26,56% (111)	51,20% (214)
Tod		3,83% (16)	2,63% (11)	6,46% (27)

[cm=Zentimeter; h=Stunden; mv=Mittelwert; n=Anzahl; sd=Standardabweichung]

3.2 MULTIPLE LINEARE REGRESSION

Da es in dieser Arbeit vorwiegend um die Frage nach dem Aufholwachstum geht, werden im Folgenden signifikante Ergebnisse explizit genannt. Eine ausführliche Auflistung aller Ergebnisse ist in den Tabellen 8 bis 13 im Anhang dargestellt.

3.2.1 BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE

3.2.1.1 MÄDCHEN UND BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE

Als Einflussfaktor zeigt die „BPD“ für Mädchen einen signifikanten Einfluss auf das Längenwachstum zu drei, sechs und korrigiert 24 Monaten. Der Regressionskoeffizient zeigt bei einem Alter von drei Monaten einen mit $p = 0,001$ hochsignifikanten Unterschied von - 3,1 cm zu Kindern ohne BPD. Zu diesem Zeitpunkt gingen 19 Mädchen mit und 123 Mädchen ohne BPD in die Analyse ein. Zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 6 Monaten sind Mädchen mit einer BPD mit - 3,7 cm hochsignifikant ($p = 0,001$) kleiner als Mädchen ohne BPD. Diese Werte ergeben sich aus der Analyse der Daten von 22 Mädchen mit und 109 Mädchen ohne BPD. Zu korrigiert 24 Monaten liegt das Signifikanzniveau bei $p = 0,028$. Der Regressionskoeffizient gibt an, dass Mädchen mit BPD um 5,0 cm kleiner sind als Mädchen ohne eine BPD. Es wurden zu korrigiert 24 Monaten 8 Mädchen mit und 29 Mädchen ohne BPD untersucht. Die Untersuchungszeitpunkte neun, zwölf und 24 Monate blieben ohne Signifikanz.

In Bezug auf das Körpergewicht der Mädchen erreichte der Prädiktor „BPD“ zwei signifikante Ausprägungen zu drei und sechs Monaten. Mit $p = 0,001$ liegt das Ergebnis zur Untersuchung im Alter von 3 Monaten im hochsignifikanten Bereich. Der Regressionskoeffizient gibt an, dass Mädchen mit einer BPD zu drei Monaten 753,4 g leichter sind. Dies stützt sich auf die Daten von 19 Mädchen mit und 123 Mädchen ohne BPD. Im Alter von sechs Monaten sind Mädchen mit durchgemachter BPD 763,3 g leichter mit einer Signifikanz von $p = 0,002$. Hier gingen 22 Mädchen mit sowie 109 Mädchen ohne anamnestische BPD in die Analyse ein. Zu den übrigen Untersuchungszeitpunkten (neun, zwölf, 24 und korrigiert 24 Monaten) wurde keine Signifikanz festgestellt. Auf den Kopfumfang der Mädchen zeigte sich die „BPD“ zu zwei Zeitpunkten als signifikanter Einfluss. Im Alter von drei Monaten betrug der mit $p = 0,001$ hochsignifikante

Unterschied - 1,8 cm zu Mädchen ohne eine BPD. Analysiert werden konnten auch hier 19 an BPD erkrankte Mädchen sowie 123 Mädchen ohne eine BPD. Zur Untersuchung im Alter von 6 Monaten war der Kopfumfang der Mädchen mit einer BPD um 2,1 cm mit $p = 0,009$ signifikant kleiner. Dies geht aus den erhobenen Daten von 22 Mädchen mit einer BPD und 109 Mädchen ohne eine BPD hervor. Die weiteren Untersuchungszeitpunkte erbrachten keine weiteren signifikanten Ergebnisse.

3.2.1.2 JUNGEN UND BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE

Die „BPD“ erreichte zu fünf Zeitpunkten das Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Lediglich zu korrigiert 24 Monaten konnte dies nicht bestätigt werden. Mit $p = 0,031$ errechnete sich im Alter von drei Monaten ein signifikanter Körperlängenunterschied von - 2,3 cm. Dies bezog 16 Jungen mit diagnostizierter BPD und 111 Jungen ohne eine BPD ein. Ein hochsignifikanter p-Wert wurde zu sechs Monaten mit $p = 0,001$ erreicht. Die Körperlängendifferenz betrug - 5,4 cm bei 27 Jungen mit und 101 Jungen ohne BPD. Im Alter von neun Monaten errechnete sich eine Differenz von - 3,0 cm, die mit $p = 0,009$ signifikant war. Untersucht wurden 21 Jungen mit sowie 72 ohne BPD. Im Alter von zwölf Monaten besteht ein hochsignifikanter ($p = 0,001$) Körperlängenunterschied von - 3,6 cm zwischen Jungen mit und ohne BPD. Dies basiert auf den Daten von 23 an BPD erkrankten und 101 nicht an BPD erkrankten Jungen. Im Alter von 24 Monaten besteht eine Signifikanz von $p = 0,021$ für eine Differenz von - 2,9 cm zu Jungen ohne eine BPD, bezugnehmend auf 22 und 70 Jungen mit bzw. ohne BPD. Auf die Körpergewichtsentwicklung der Jungen erwies sich die „BPD“ als signifikanter Prädiktor im Alter von drei, sechs, neun und 24 Monaten. Im Alter von drei Monaten waren Jungen mit einer BPD um 495,9 g leichter ($p = 0,032$), basierend auf 16 Jungen mit und 111 Jungen ohne eine BPD. Bei einem Alter von sechs Monaten errechnete sich ein hochsignifikanter ($p = 0,001$) Körpergewichtsunterschied von - 1.264,2 g bei Jungen mit BPD. Betrachtet wurden 27 Jungen mit und 101 Jungen ohne BPD. Mit $p = 0,037$ ist der Körpergewichtsunterschied von - 799,6 g der Jungen mit BPD zu denen ohne BPD auch bei einem Alter von neun Monaten signifikant. Hier gingen 21 Jungen mit und 72 Jungen ohne BPD in die Betrachtung ein. Bei einem Alter von 24 Monaten liegt das Signifikanzniveau bei $p = 0,002$ für einen Gewichtsunterschied von – 1.412,7 g für Jungen mit BPD. Dafür wurden 22 Jungen mit einer BPD

mit 70 Jungen ohne BPD vergleichend analysiert. Für zwölf und korrigiert 24 Monate wurde keine Signifikanz der Ergebnisse gefunden.

Eine „BPD“ erwies sich als signifikant für den Kopfumfang der Jungen zu sechs, zwölf und 24 Monaten. Mit $p = 0,049$ lag die signifikante Kopfumfangsdifferenz zu sechs Monaten bei - 1,6 cm, gemessen an 27 Jungen mit und 101 Jungen ohne BPD. Bei einem Alter von zwölf Monaten war eine Differenz von - 1,2 cm mit $p = 0,022$ signifikant. Hier wurden 23 Jungen mit und 101 ohne BPD analysiert. Im Alter von 24 Monaten ergab sich mit $p = 0,010$ ein signifikanter Unterschied im Kopfumfang der Jungen von - 1,2 cm, basierend auf 22 Jungen mit sowie 70 Jungen ohne eine BPD. Die übrigen Untersuchungszeitpunkte zeigten keine weiteren Signifikanzen.

3.2.2 FRÜHGEBORENENSEPSIS

3.2.2.1 MÄDCHEN UND FRÜHGEBORENENSEPSIS

Für den Prädiktor „Sepsis“ konnten mit SPSS keine Korrelationen mit einem der Körpermesswerte Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang im gesamten Zeitverlauf gefunden werden.

Eine EOS („< 72h“) erwies sich in den Analysen zu keinem Zeitpunkt als signifikanter Prädiktor für die somatische Entwicklung der Kinder.

Für die LOS („> 72h“) konnten ebenfalls im Zeitverlauf keine signifikanten Einflüsse auf das Körperlängenwachstum festgestellt werden. Jedoch ergaben die Untersuchungen bei einem Alter von neun und zwölf Monaten einen signifikanten Einfluss auf die Körpergewichtsentwicklung der Mädchen. Mit einer Signifikanz von $p = 0,029$ sind Mädchen mit durchgemachter LOS 637,3 g leichter im Alter von neun Monaten. Untersucht wurden 17 Mädchen mit und 86 ohne LOS. Zu zwölf Monaten liegt der Gewichtsunterschied bei - 601,0 g bei Mädchen mit gegenüber Mädchen ohne eine LOS in der Vorgeschichte. Dies erreichte ein Signifikanzniveau von $p = 0,040$ (19 mit / 110 ohne LOS).

Eine LOS kristallisierte sich ebenfalls für den Kopfumfang bei einem Alter von drei, zwölf und 24 Monaten als signifikant heraus. Der Regressionskoeffizient gibt bei einem Alter von drei Monaten eine Differenz von - 0,8 cm zu Mädchen ohne LOS

($p = 0,041$). Es wurden 19 Mädchen mit und 123 ohne entwickelte LOS betrachtet. Mit einem p-Wert von 0,003 ist die Differenz in Höhe von - 2,8 cm zu zwölf Monaten signifikant (19 mit / 110 ohne LOS). Bei 24 Monaten ergab sich, dass die Köpfe der Mädchen mit LOS um 1,4 cm im Umfang kleiner waren mit $p = 0,004$. Es wurden 15 Mädchen mit einer LOS 86 Mädchen ohne LOS gegenübergestellt. Zu den übrigen Untersuchungen sechs, neun und korrigiert 24 Monaten blieb eine Signifikanz aus.

3.2.2.2 JUNGEN UND FRÜHGEBORENENSEPSIS

Zur „Sepsis“ konnten zu drei, neun und korrigiert 24 Monaten keine Korrelationen mit der Körperlänge, dem Körpergewicht und dem Kopfumfang der Jungen berechnet werden. Auch die übrigen Untersuchungszeitpunkte ergaben für keinen Körpermesswert Signifikanzen.

Ebenso erreichte weder eine EOS noch eine LOS für einen Körpermesswert im Verlauf ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3.2.3 NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS

3.2.3.1 MÄDCHEN UND NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS

Der Einflussfaktor „NEC“ zeigte bei einem Alter von zwölf und 24 Monaten für die Körperlänge der Mädchen signifikante p-Werte mit p (12 Monate) = 0,011 und p (24 Monate) = 0,026. Der jeweilige Regressionskoeffizient gab einen signifikanten Unterschied der Körperlänge von - 5,1 cm (12 Monate) und - 4,7 cm (24 Monate) zu Mädchen an, die keine NEC entwickelten. Diese Ergebnisse ergaben sich aus den erhobenen Daten von fünf Mädchen mit einer NEC und 124 ohne eine NEC im Alter von zwölf Monaten und fünf bzw. 96 Mädchen im Alter von 24 Monaten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung bei korrigiert 24 Monaten liegen keine Daten zu Mädchen mit einer NEC vor, sodass hier wiederum keine Berechnungen erfolgen konnten. Bei einem Alter von drei, sechs und neun Monaten blieben die Ergebnisse ohne Signifikanz.

Als Einflussfaktor auf das Körpergewicht erreichte die „NEC“ keine signifikanten Ergebnisse. Zum Zeitpunkt von korrigiert 24 Monaten wurden keine Daten von Mädchen mit einer NEC in der Vorgeschichte erhoben.

Ebenfalls konnte eine „NEC“ im Zeitverlauf nicht als signifikanter Einflussfaktor auf den Kopfumfang der Mädchen bestätigt werden.

3.2.3.2 JUNGEN UND NEKROTISIERENDE ENTEROKOLITIS

Das Vorliegen einer „NEC“ zeigte sich bei den Jungen zum Zeitpunkt drei Monate mit $p = 0,018$ signifikant für die Körperlänge. Der Regressionskoeffizient ermittelte eine Differenz von - 4,5 cm zu Jungen, die nicht an eine NEC litten. Betrachtet wurden zu diesem Zeitpunkt sieben Jungen mit und 207 ohne NEC. Alle weiteren Untersuchungszeitpunkte blieben ohne signifikante Unterschiede.

Sowohl für die Gewichtsentwicklung als auch für den Kopfumfang ergab sich für eine „NEC“ kein signifikanter Einfluss im Verlauf der Untersuchungen.

3.2.4 INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE

3.2.4.1 MÄDCHEN UND INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE

Der P-Faktor „IVH Grad I“ zeigte für die Körperlänge der Mädchen einen signifikanten Wert zu drei Monaten mit $p = 0,020$. Mädchen, die eine IVH Grad I erlitten, sind im Alter von drei Monaten 2,3 cm kleiner als Mädchen ohne IVH Grad I. Es wurden zehn Mädchen mit und 132 Mädchen ohne eine IVH Grad I zu drei Monaten untersucht. Die restlichen Untersuchungszeitpunkte sechs, neun, zwölf, 24 und korrigiert 24 Monate erbrachten keine signifikanten Einflüsse auf das Wachstum der Mädchen.

Bezüglich einer IVH Grad II konnten keine signifikanten Längenunterschiede im Zeitverlauf gefunden werden.

Auch die IVH Grad III brachte keine Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass sie einen Einfluss auf das Wachstum über 24 bzw. korrigiert 24 Monate ausüben.

Ebenfalls keine relevanten Daten lieferte die Auswertung der PVHI in Bezug auf das Längenwachstum. Zum Zeitpunkt von 24 Monaten war eine Berechnung nicht möglich, da zu diesem Zeitpunkt keine Daten von Mädchen mit einer PVHI vorlagen.

In Betrachtung des Körpergewichts der Mädchen erwies sich eine „IVH Grad I“ bei einem Alter von drei Monaten als signifikant mit $p = 0,022$. Die Mädchen mit einer IVH I° waren im Vergleich um 545,6 g leichter. Dies geht aus den Daten von zehn Mädchen

mit und 132 Mädchen ohne durchgemachte IVH I° hervor. Weitere signifikante Unterschiede konnten zu keinem anderen Zeitpunkt ermittelt werden.

Eine „IVH Grad II“, „IVH Grad III“ sowie eine „PVHI“ zeigen keinen bedeutsamen Einfluss bezüglich der Gewichtsentwicklung im Untersuchungsverlauf.

In Betrachtung des Kopfumfangs der Mädchen konnte lediglich für das Auftreten einer IVH Grad I im Alter von drei Monaten ein signifikanter Wert errechnet werden. Die Kopfumfangsdifferenz von - 1,7 cm von Mädchen mit IVH Grad I lag mit

$p = 0,001$ im hochsignifikanten Bereich. Analysiert wurden zehn Mädchen mit einer Grad-I-Blutung und 132 ohne eine IVH I°. Zu den übrigen Untersuchungszeitpunkten konnte dieser signifikante Unterschied jedoch nicht bestätigt werden.

In der Betrachtung der Schweregrade II, III und der PVHI konnten zu keinem Untersuchungszeitpunkt im Verlauf signifikante Ergebnisse gewonnen werden. Für die Analyse zur PVHI lagen keine Daten erkrankter Mädchen zugrunde, sodass eine Berechnung hier nicht möglich war.

3.2.4.2 JUNGEN UND INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE

Als Einflussfaktor auf das Längenwachstum der Jungen zeigte sich lediglich zur „IVH Grad III“ bei zwölf Monaten ein signifikanter Wert mit $p = 0,007$. Der Körperlängenunterschied betrug zu diesem Zeitpunkt - 4,4 cm im Vergleich zu Jungen, die keine IVH III° erlitten. Es wurden fünf Jungen mit sowie 119 Jungen ohne drittgradige IVH im Alter von zwölf Monaten untersucht. Bei den Untersuchungszeitpunkten im Alter von drei, sechs, neun und 24 Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung mit korrigiert 24 Monaten lagen keine Daten von Jungen mit entsprechender Charakteristik vor.

Die Schweregrade I und II erwies sich zu allen Zeitpunkten als nicht signifikant.

Auch die PVHI ergab ausschließlich nicht signifikante Ergebnisse für das Wachstum der Jungen im Verlauf der Untersuchungen. Zur Untersuchung im Alter von drei Monaten konnte keine Korrelation für eine Berechnung ermittelt werden, bei korrigiert 24 Monaten fehlten ebenfalls Daten von Jungen mit erlittener PVHI.

Für das Vorliegen einer „IVH“ konnten für keinen der vier Schweregrade sowie zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Ergebnisse sowohl in Bezug auf das Körpergewicht als auch den Kopfumfang der Jungen gewonnen werden.

3.2.5 MUTTERMILCH

3.2.5.1 MÄDCHEN UND MUTTERMILCH

Der Einflussfaktor „Muttermilch“ liefert für die Körperlänge der Mädchen im Alter von drei Monaten einen signifikanten Wert ($p = 0,036$). Ausgehend vom Regressionskoeffizienten sind Mädchen, die mit Muttermilch (sowohl fortifiziert als auch nicht fortifiziert) ernährt wurden, zu diesem Zeitpunkt 0,9 cm kleiner als jene, die mit Frühgeborenen-Nahrung (FG-Nahrung) ernährt wurden. Zu diesem Zeitpunkt gingen 64 Mädchen mit und 78 Mädchen ohne Muttermilch in die Analyse ein. Die zu sechs, neun, zwölf, 24 und korrigiert 24 Monaten erhobenen Daten blieben ohne Signifikanz.

In Bezug auf das Körpergewicht der Mädchen hatte „Muttermilch“ einen signifikanten Effekt zum Untersuchungszeitpunkt im Alter von sechs Monaten mit $p = 0,048$. Es ergibt sich eine Gewichtsdifferenz von - 262,8 g im Vergleich zu Mädchen, die mit FG-Nahrung ernährt wurden. Dies errechnete sich aus den Daten von 61 Mädchen, die Muttermilch bekamen, und 70 Mädchen, die keine Muttermilch erhielten.

Der Einflussfaktor „Muttermilch“ zeigte sich im Alter von drei und sechs Monaten als signifikant auf den Kopfumfang der Mädchen. Bei einem Alter von drei Monaten war der Kopfumfang der Mädchen 0,6 cm geringer ($p = 0,005$), als bei Mädchen mit FG-Nahrung. Es gingen 64 Mädchen mit und 78 Mädchen ohne Muttermilch in die Berechnung ein. Mit $p = 0,004$ waren die Kopfumfänge der Mädchen im Alter von sechs Monaten ebenfalls 1,2 cm kleiner. Hier wurden 61 Mädchen mit und 70 Mädchen ohne Muttermilch betrachtet.

3.2.5.2 JUNGEN UND MUTTERMILCH

Der Faktor „Muttermilch“ erzielte für die Gruppe der Jungen zwei signifikante Werte, und zwar im Alter von drei und sechs Monaten für die Körperlänge. Im Alter von drei Monaten waren durch Muttermilch ernährte Jungen um 1,5 cm signifikant ($p = 0,002$) kleiner. Dies ergibt sich aus den Daten von 57 Jungen mit und 70 ohne Muttermilchernährung. Im Alter von sechs Monaten waren die Jungen mit - 1,6 cm noch immer signifikant ($p = 0,020$) kleiner. Hier gingen 54 Jungen mit und 74 Jungen

ohne Muttermilchernährung in die Analyse ein. Die weiteren Ergebnisse blieben ohne Bedeutung für das Körperlängenwachstum.

Die Muttermilchernährung als Prädiktor für das Körpergewicht lieferte einen hochsignifikanten Wert mit $p = 0,001$ im Alter von drei Monaten. Die Jungen waren hier 421,3 g leichter, als mit FG-Nahrung ernährte Jungen. Betrachtet wurden 57 Jungen mit Muttermilchernährung und 70 Jungen mit FG-Nahrung. Im Verlauf konnten keine weiteren Signifikanzen eruiert werden.

Für Jungen mit „Muttermilch“ ergab sich ein signifikanter Wert in Bezug auf den Kopfumfang im Alter von drei Monaten mit $p = 0,013$. Basierend auf den Daten von 57 muttermilchernährten und 70 nicht muttermilchernährten Jungen, hatten Jungen zu diesem Zeitpunkt einen um 1,8 cm geringeren Kopfumfang, waren sie durch Muttermilch ernährt.

3.2.6 PHYSIOTHERAPIE UND HEILPÄDAGOGISCHE FRÜHFÖRDERUNG

3.2.6.1 MÄDCHEN UND PHYSIOTHERAPIE / HEILPÄDAGOGISCHE FRÜHFÖRDERUNG

Für die einzenden Behandlungsmethoden „Physiotherapie“ und „heilpädagogische Frühförderung“ bzw. die Kombination „Physiotherapie und Frühförderung“ konnten im gesamten Zeitverlauf keine signifikanten Ergebnisse im Längenwachstum ermittelt werden.

Für die Durchführung ergänzender Therapiemaßnahmen wurden für das Körpergewicht signifikante Werte bezüglich der „heilpädagogischen Frühförderung“ im Alter von drei Monaten ($p = 0,033$) ermittelt. Diese Mädchen waren im Vergleich laut Analyse 1.568,2 g schwerer. Untersucht wurden 91 Mädchen mit durchgeführter Frühförderung und 51 Mädchen ohne eine entsprechende Förderung. Zum Alter von sechs, neun, zwölf und 24 bzw. korrigiert 24 Monaten konnte keine weitere Signifikanz festgestellt werden.

Die „Physiotherapie“ erreichte für das Körpergewicht der Mädchen zu keinem Zeitpunkt das Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Für den Prädiktor „Physiotherapie und heilpädagogische Frühförderung“ konnte ein bedeutsamer Wert zu korrigiert 24 Monaten mit $p = 0,015$ herausgearbeitet werden.

Mädchen, die beide Maßnahmen erhielten, waren somit 1.738,9 g schwerer. Untersucht wurden 29 Mädchen mit beiden Maßnahmen und acht Mädchen ohne eine Maßnahme. Weitere Daten der Untersuchungszeitpunkte blieben ohne Signifikanz für das Körpergewicht.

Basierend auf den Daten von 117 Mädchen mit und zwölf Mädchen ohne Physiotherapie ergab sich in der Betrachtung des Kopfumfangs allein bei zwölf Monaten ein signifikanter Wert mit $p = 0,019$. Die vom Regressionskoeffizienten angegebene Umfangsdifferenz betrug - 2,9 cm im Vergleich zu Mädchen, die keine physiotherapeutischen Maßnahmen erhielten.

Für die heilpädagogische Frühförderung konnte zu zwölf und korrigiert 24 Monaten keine Korrelation mit dem Kopfumfang berechnet werden, die übrigen Ergebnisse blieben ohne signifikanten Wert. Auch in der kombinierten Betrachtung von Physiotherapie und Frühförderung wurde hier keine Signifikanz gefunden.

3.2.6.2 JUNGEN UND PHYSIOTHERAPIE / HEILPÄDAGOGISCHE FRÜHFÖRDERUNG

Es zeigten sich keine signifikanten Einflüsse der ergänzenden Behandlungsmethoden „Physiotherapie“, „heilpädagogische Frühförderung“ sowie der Kombination beider in „Physiotherapie und Frühförderung“ auf die Körperlängenentwicklung der Jungen.

In Bezug auf das Körpergewicht konnte nur die „heilpädagogische Frühförderung“ im Alter von 24 Monaten ein signifikantes Ergebnis liefern. Der ermittelte Regressionskoeffizient gab hier an, dass Jungen mit heilpädagogischer Frühförderung 1.818,7 g schwerer sind als Jungen ohne entsprechende Frühförderung (68 Jungen mit Frühförderung, 24 Jungen ohne Frühförderung). Alle weiteren Ergebnisse zu den ergänzenden Behandlungsmethoden blieben ohne Bedeutung für die Körpergewichtsentwicklung der Jungen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse bezüglich des Kopfumfangs wurden ebenfalls für keinen der Prädiktoren „Physiotherapie“, „heilpädagogische Frühförderung“ sowie „Physiotherapie und Frühförderung“ im Zeitverlauf signifikante Werte erzielt.

3.3 PERZENTILKURVEN

Nachdem die Einflussfaktoren „BPD“ und „Muttermilch“ in beiden Gruppen die meisten signifikanten Ergebnisse lieferten, erfolgt nun die Darstellung der somatischen Entwicklung für diese in Perzentilkurven nach *KROMEYER-HAUSCHILD* für die Körperlänge (Körpergröße) und das Körpergewicht sowie nach *NEUHAUSER et al.* (*KIGGS*) für den Kopfumfang [48, 49]. Laut Definition auf [54] ist eine Perzentile „in der medizinischen Statistik ein Maß für die Streuung einer statistischen Verteilung, die nach Rang oder Größe der Einzelwerte sortiert ist.“ Damit ist sie besonders gut geeignet, um die Entwicklung von Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang von Kindern und Jugendlichen einzuschätzen. Für die Beurteilung von Körpermesswerten werden Perzentilkurven verwendet, die auf den Analysen großer Vergleichskollektive basieren. Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang in Perzentilen anzugeben, bedeutet demnach sie in einen alters- und geschlechtsbezogenen Zusammenhang zu bringen [54].

Auszüge aus den Perzentil-Werttabellen sind in Tabelle 3 bis 5 dargestellt.

Bezugnehmend auf Definition 2 in Kapitel 2.2 erfolgt in diesem Kapitel vorrangig die Beschreibung von Daten oberhalb der 10. Perzentile. Weitere Ergebnisse sind in den Tabellen 14 bis 25 im Anhang zu finden.

TABELLE 3: PERZENTILE FÜR DAS KÖRPERGEWICHT (IN G) FÜR JUNGEN UND MÄDCHEN IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	P3	P10	P50	P90	P97
Mädchen						Jungen				
0	2430	2710	3310	3890	4160	2420	2740	3400	4030	4310
6	5490	6010	7190	8440	9050	5940	6530	7860	9260	9940
12	7320	7940	9400	11050	11890	7830	8520	10120	11890	12780
24	9410	10150	11970	14150	15320	9790	10580	12470	14680	15840

[P=Perzentile]

TABELLE 4: PERZENTILE FÜR DIE KÖRPERLÄNGE (IN CM) FÜR JUNGEN UND MÄDCHEN IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	P3	P10	P50	P90	P97
	Mädchen					Jungen				
0	46,86	48,22	51,11	54,01	55,36	47,02	48,46	51,54	54,61	56,05
6	61,09	62,72	66,21	69,7	71,33	62,42	64,16	67,88	71,6	73,34
12	69,93	71,67	75,4	79,12	80,86	70,95	72,79	76,72	80,65	82,49
24	80,14	82,19	86,57	90,95	92,99	81,53	83,61	88,07	92,52	94,61

[P=Perzentile]

TABELLE 5: PERZENTILE FÜR DEN KOPFUMFANG (IN CM) FÜR JUNGEN UND MÄDCHEN IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [49]

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	P3	P10	P50	P90	P97
	Mädchen					Jungen				
0	32,32	33,03	34,74	36,44	37,24	32,93	33,66	35,39	37,12	37,93
6	40,32	40,97	42,44	44,01	44,79	41,72	42,34	43,74	45,28	46,05
12	43,18	43,88	45,47	47,15	47,98	44,54	45,22	46,77	48,42	49,24
24	45,45	46,2	47,88	49,66	50,53	46,8	47,57	49,27	51,03	51,87

[P=Perzentile]

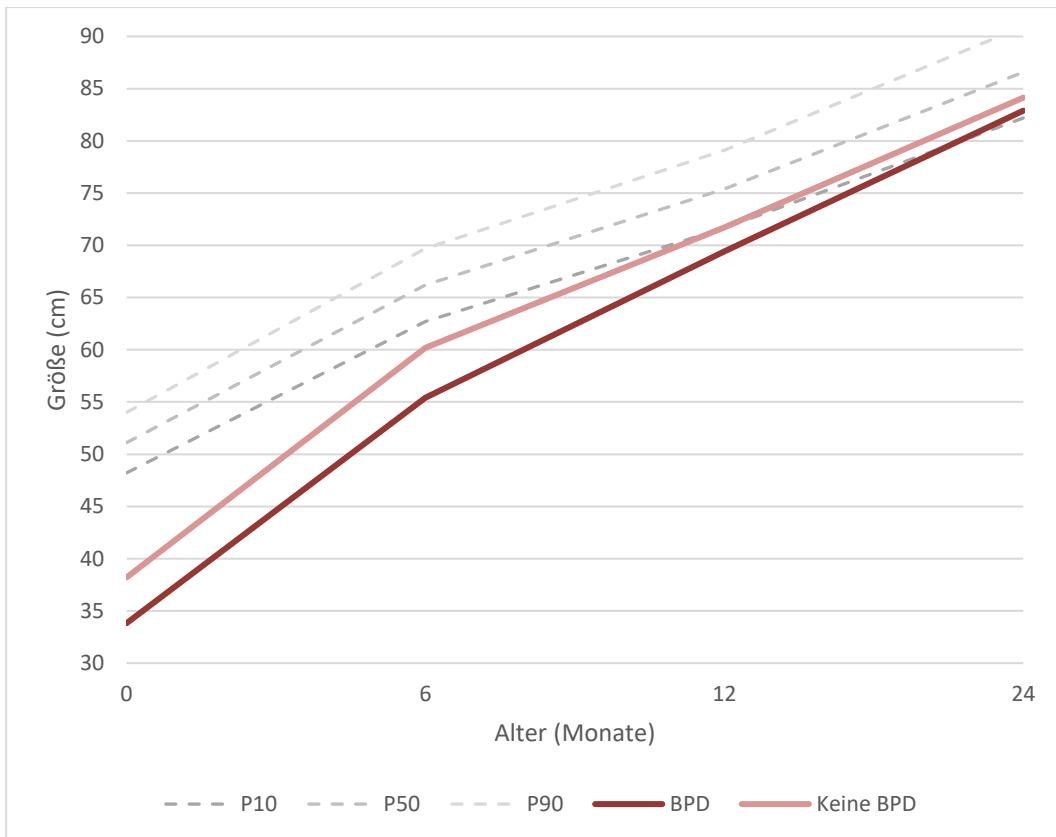
3.3.1 PERZENTILKURVEN DER KINDER MIT UND OHNE BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE

Zunächst erfolgt die Darstellung der Perzentile der Mädchen, anschließend wird auf die Entwicklung der Jungen eingegangen. Alle Einzelwerte sind im Anhang in den Tabellen 14 bis 19 zu finden.

3.3.1.1 PERZENTILKURVEN DER MÄDCHEN MIT UND OHNE BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE

Die Mittelwerte der Körperlänge von Mädchen mit und ohne BPD zu null, sechs, zwölf und 24 Monaten zeigen, dass Mädchen mit einer BPD in den ersten zwölf Monaten im Längenwachstum unter der 10. Perzentile liegen. Erst mit der Untersuchung zu 24 Monaten, konnten Mädchen mit einer BPD die 10. Perzentile mit einer Körperlänge von durchschnittlich 82,89 cm überschreiten.

Die Gruppe der Mädchen ohne eine BPD liegt mit einer Durchschnittskörperlänge von 71,72 cm bereits bei zwölf Monaten knapp auf der 10. Perzentile (Abbildung 2).



ABBLUDUNG 2: PERZENTILE [P] FÜR DIE KÖRPERLÄNGE DER MÄDCHEN MIT UND OHNE BPD
IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

Die Körpergewichtsentwicklung der Mädchen mit und ohne BPD über 24 Monate zeigt ebenfalls, dass die 10. Perzentile von Mädchen mit einer BPD in der Vorgeschichte erst mit einem Gewicht von 10.307 g bei einem Alter von 24 Monaten überschritten wird. Die Gruppe der Mädchen ohne eine BPD erreicht diese Überschreitung bereits im Alter von zwölf Monaten mit 8.082 g, aber auch schon im Alter von sechs Monaten liegt diese Gruppe mit 5.715 g nur etwa 300 g unter der 10. Perzentile. Die entsprechenden Perzentilkurven sind in folgendem Diagramm dargestellt (Abbildung 3).

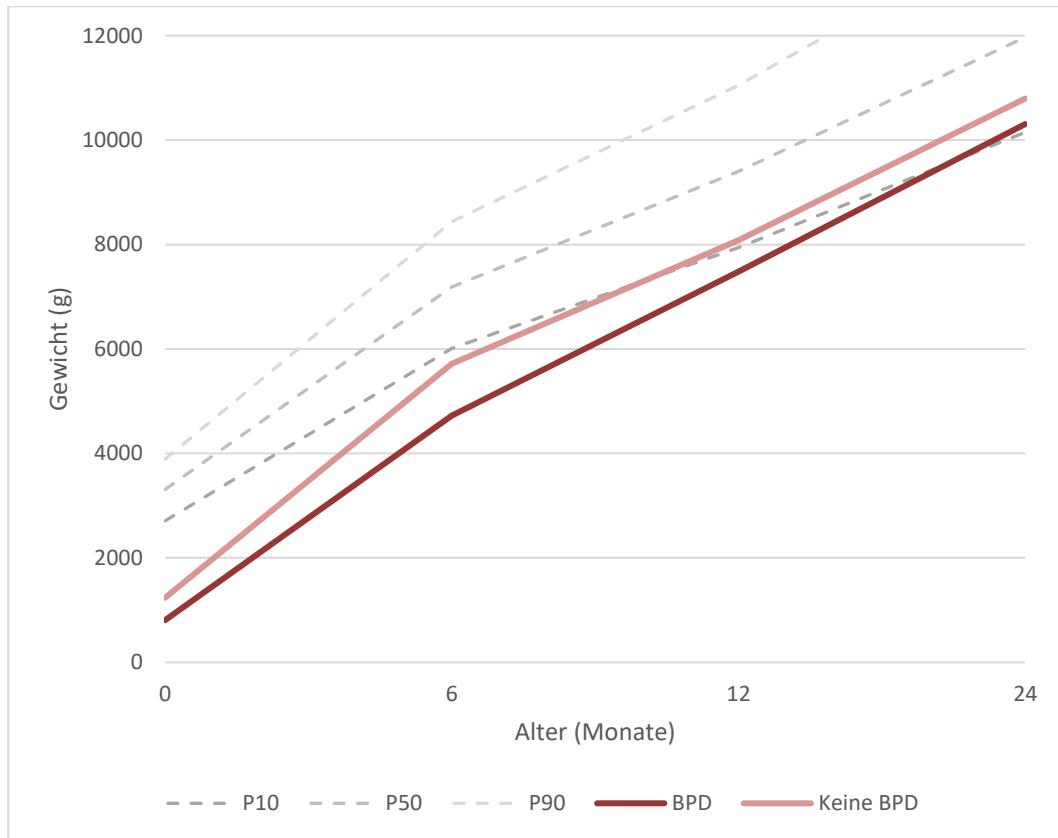


ABBILDUNG 3: PERZENTILE [P] FÜR DAS KÖRPERGEWICHT DER MÄDCHEN MIT UND OHNE BPD
IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

Die Entwicklung des Kopfumfangs der Mädchen mit BPD zeigt eine deutliche Überschreitung der 10. Perzentile erst im Alter von 24 Monaten mit einem Mittelwert von 46,71 cm. Die Gruppe der Mädchen ohne BPD liegt bereits zu sechs Monaten mit einem Durchschnittswert von 40,51 cm nur 0,46 cm unter der 10. Perzentile und hat diese bis zu einem Alter von zwölf Monaten mit 44,59 cm des mittleren Kopfumfangs überschritten.

Veranschaulicht sind diese Werte in nachfolgendem Diagramm (Abbildung 4).

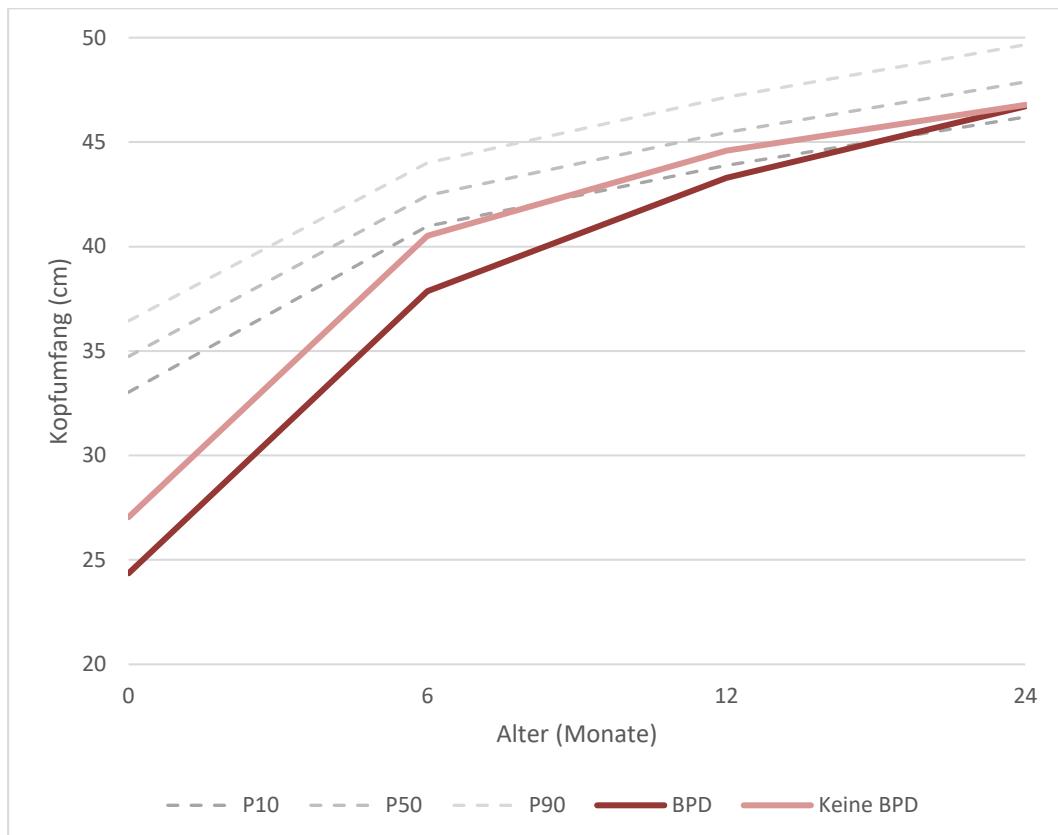


ABBILDUNG 4: PERZENTILE [P] FÜR DEN KOPFUMFANG DER MÄDCHEN MIT UND OHNE BPD
IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [49]

3.3.1.2 PERZENTILKURVEN DER JUNGEN MIT UND OHNE BRONCHOPULMONALE DYSPALSIE

In Betrachtung der Körperlängenentwicklung der Jungen mit und ohne BPD lässt sich feststellen, dass der erste Wert, der für Jungen mit einer BPD über der 10. Perzentile liegt, mit 83,82 cm erst zu 24 Monaten erreicht ist. Die Gruppe der Jungen ohne eine BPD erreicht die 10. Perzentile mit 62,18 cm bereits zu sechs Monaten und schafft eine Überschreitung dieser in der Folge bis zum vollendeten zwölften Monat mit 73,8 cm. Das folgende Diagramm (Abbildung 5) visualisiert diesen Verlauf.

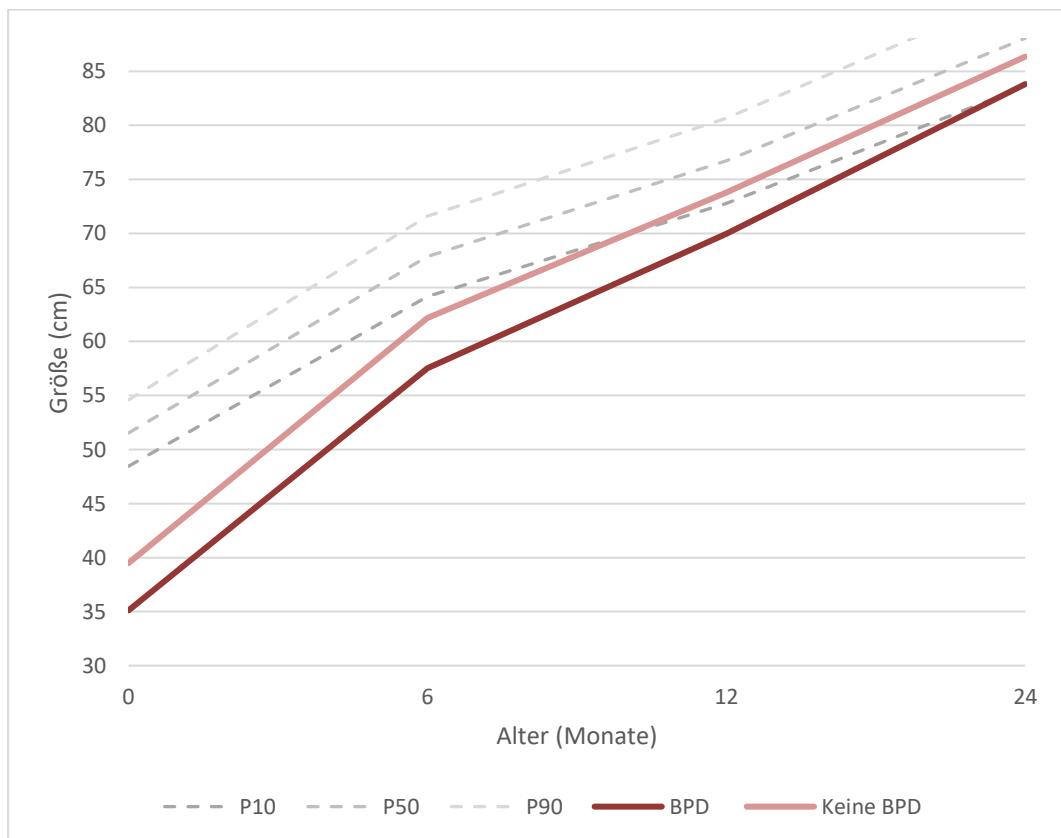


ABBILDUNG 5: PERZENTILE [P] FÜR DIE KÖRPERLÄNGE DER JUNGEN MIT UND OHNE BPD
IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

ERGEBNISSE

In der Körpergewichtsentwicklung der Jungen mit BPD ließ sich im gesamten Beobachtungszeitraum keine Überschreitung der 10. Perzentile beobachten. Jungen mit BPD liegen auch noch mit einem Alter von 24 Monaten durchschnittlich 347 g unter der 10. Perzentile. In der Vergleichsgruppe der Jungen ohne BPD konnte bereits mit Werten von durchschnittlich 9.728 g die 10. Perzentile bei einem Alter von zwölf Monaten deutlich überschritten werden.

Einen Überblick dazu gibt Abbildung 6.

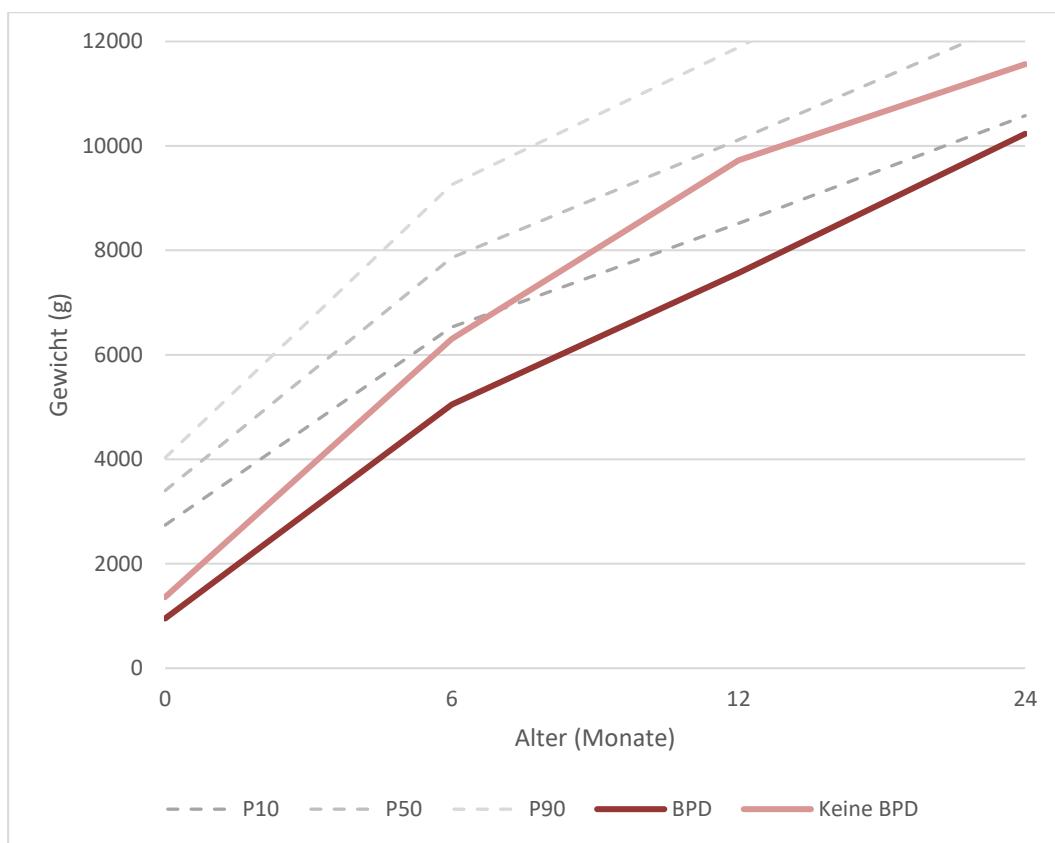


ABBILDUNG 6: PERZENTILE [P] FÜR DAS KÖRPERGEWICHT DER JUNGEN MIT UND OHNE BPD
IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

ERGEBNISSE

In der Gruppe der Jungen mit und ohne BPD wird ebenfalls ersichtlich, dass jene mit einer BPD zu keinem Zeitpunkt von 0 bis zu 24 Monaten eine Überschreitung der 10. Perzentile für die mittleren Kopfumfangswerte erreichen. Diese Gruppe bleibt auch mit einem Alter von 24 Monaten mit 46,88 cm 0,69 cm unter der 10 Perzentile. Die Vergleichsgruppe ohne BPD erreicht dagegen bereits bei 12 Monaten mit durchschnittlich 45,40 cm eine leichte Überschreitung der 10. Perzentile.

Die beschriebenen Ergebnisse sind im Folgenden in Abbildung 7 grafisch dargestellt.

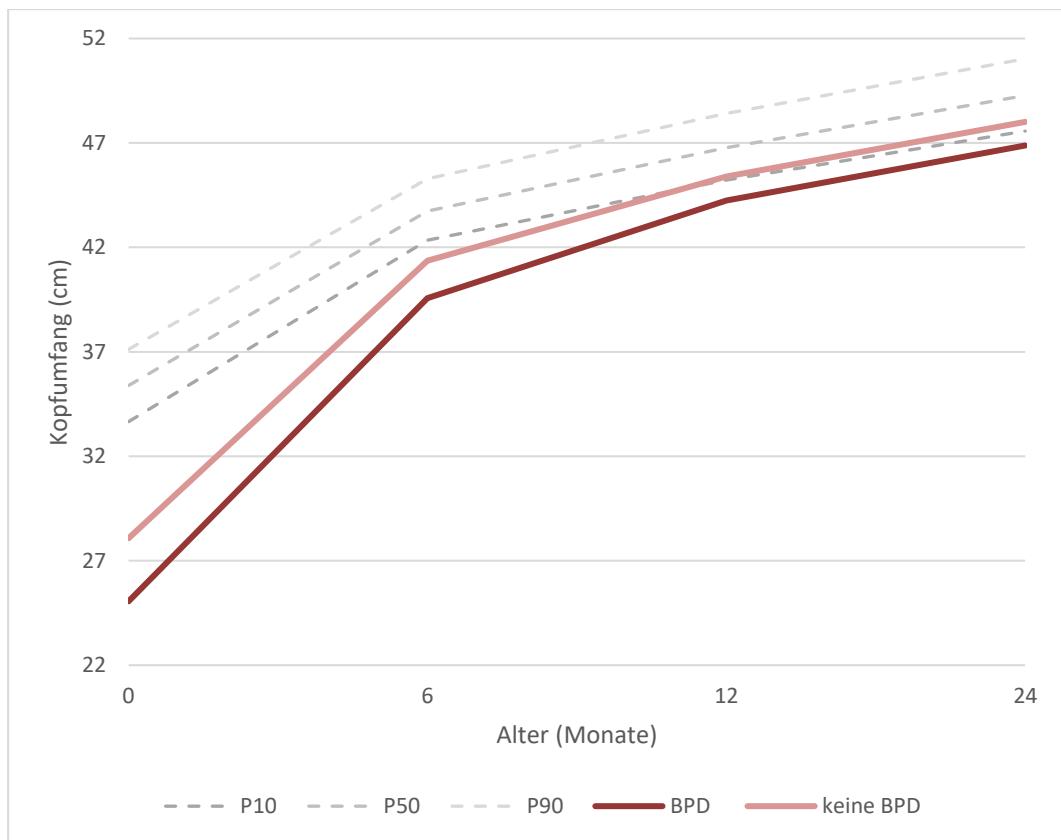


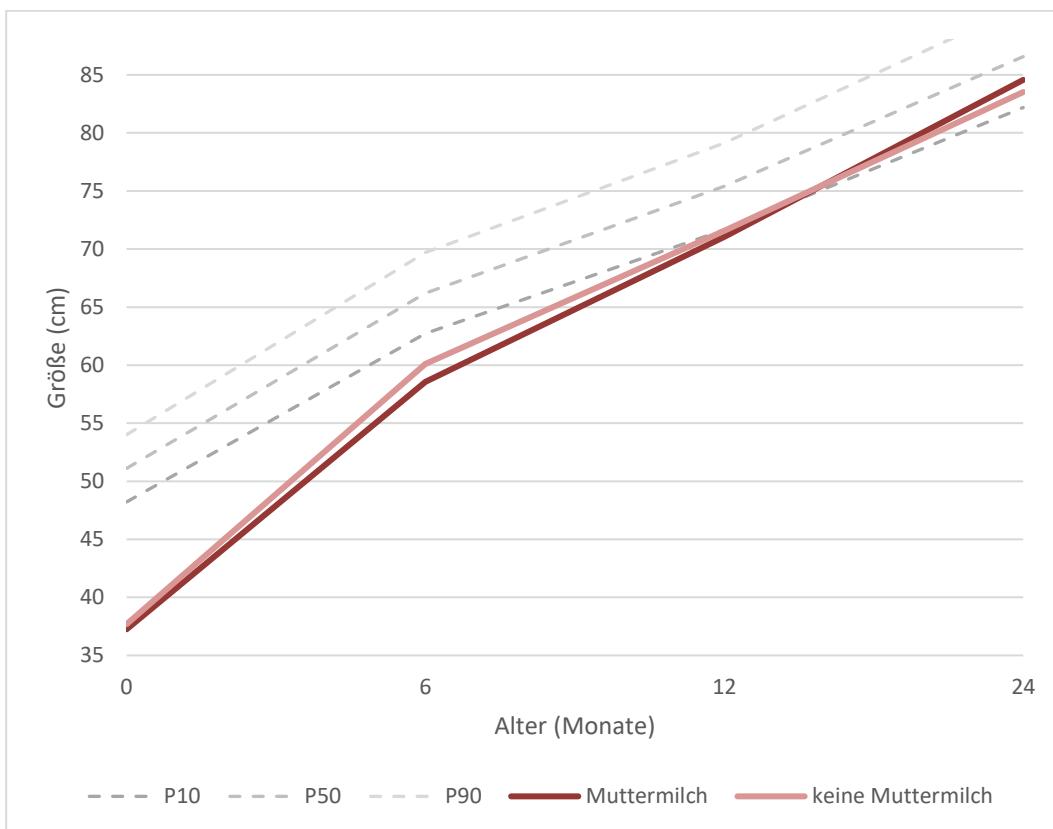
ABBILDUNG 7: PERZENTILE [P] FÜR DEN KOPFUMFANG DER JUNGEN MIT UND OHNE BPD
IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [49]

3.3.2 PERZENTILKURVEN DER KINDER MIT UND OHNE MUTTERMILCH

Auch für den Einflussfaktor „Muttermilch“ werden im ersten Abschnitt die Ergebnisse der Mädchen und im zweiten Abschnitt die der Jungen dargelegt. Alle Einzelwerte sind im Anhang in den Tabellen 20 bis 25 zu finden.

3.3.2.1 PERZENTILKURVEN DER MÄDCHEN MIT UND OHNE MUTTERMILCH

In den Ergebnissen der Mädchen, die mit Muttermilch ernährt wurden, kommt es bereits im Alter von zwölf Monaten mit einer durchschnittlichen Körperlänge von 71,05 cm zur Überschreitung der 10. Perzentile. Diese Entwicklung wird auch bei einem Alter von 24 Monaten mit einer Länge von 84,57 cm bestätigt. Zu diesem Zeitpunkt liegt die Kurve sogar über der der Mädchen, die mit FG-Nahrung ernährt wurden. Auch die Mädchen ohne Muttermilchernährung kreuzen mit einer mittleren Länge von 71,57 cm erstmals bei einem Alter von zwölf Monaten die 10. Perzentile. Im Alter von 24 Monaten sind diese Mädchen mit 83,5 2cm etwa einen Zentimeter kleiner als Mädchen mit Muttermilchernährung (siehe Abbildung 8).



ABILDUNG 8: PERZENTILE [P] FÜR DIE KÖRPERLÄNGE DER MÄDCHEN MIT UND OHNE MUTTERMILCHERNÄHRUNG IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

ERGEBNISSE

Betrachtet man das Körpergewicht der Mädchen mit und ohne Muttermilchernährung, fällt auf, dass sich beide Kurven bis zu einem Alter von zwölf Monaten nahezu identisch verhalten. Beide liegen bereits bei sechs Monaten mit 5.410 g (Muttermilch) und 5.670 g (keine Muttermilch) nur knapp unter der 10. Perzentile. Auch im Alter von zwölf Monaten setzte sich diese Entwicklung fort, sodass hier mit 7.984 g für Mädchen mit Muttermilch und 7.975 g für Mädchen mit FG-Nahrung Werte kurz über der 10. Perzentile erzielt wurden. Im Alter von 24 Monaten befindet sich die Kurve der Mädchen mit Muttermilch mit 10.960 g bereits über der Kurve der Mädchen mit FG-Nahrung (10.556 g). Dargestellt ist dieser Zusammenhang in Abbildung 9.

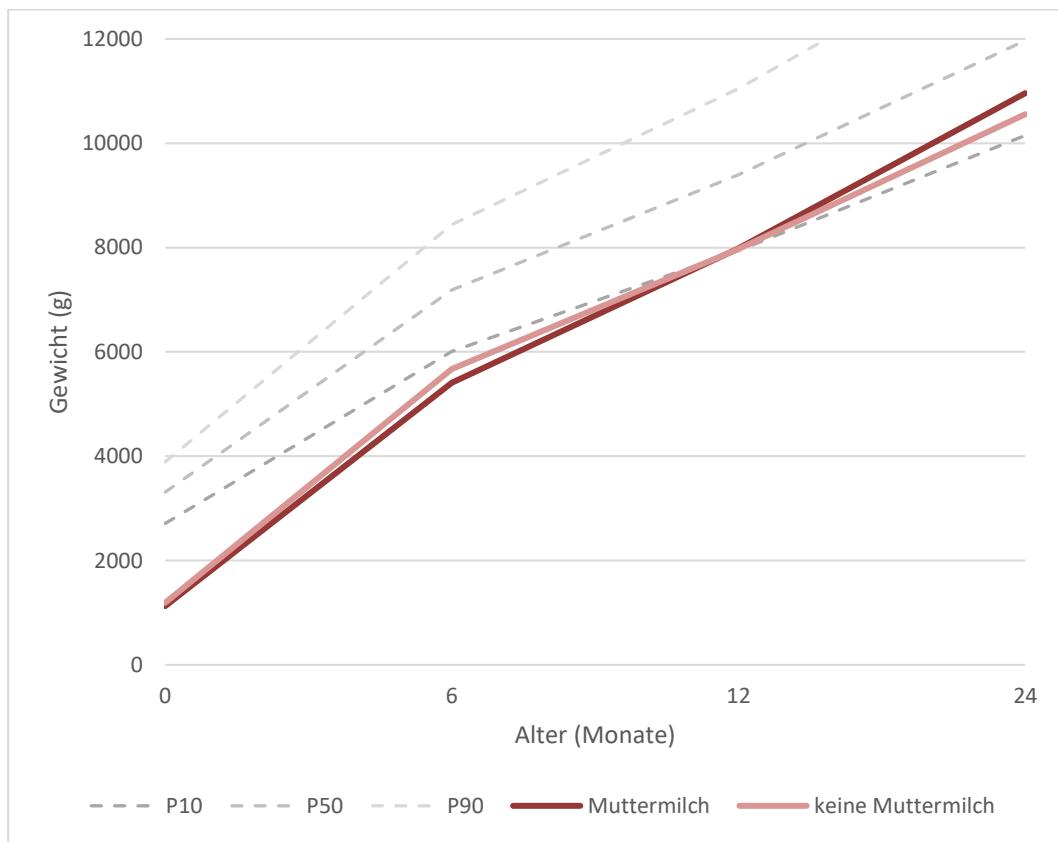


ABBILDUNG 9: PERZENTILE [P] FÜR DAS KÖRPERGEWICHT DER MÄDCHEN MIT UND OHNE MUTTERMILCHERNÄHRUNG IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

ERGEBNISSE

In der Entwicklung des Kopfumfangs der Mädchen mit und ohne Muttermilch wird ersichtlich, dass beide Gruppen bereits im Alter von zwölf Monaten eine Überschreitung der 10. Perzentile mit durchschnittlich 44,45 cm und 44,29 cm erreichen. Dies setzt sich bis zu einem Alter von 24 Monaten mit Mittelwerten von 46,86 cm und 46,71 cm fort. Die Gruppe der Mädchen ohne Muttermilchernährung erreicht mit durchschnittlich 40,70 cm bereits zu sechs Monaten eine Annäherung an die 10. Perzentile. Im Folgenden ist der Zusammengang grafisch abgebildet (Abbildung 10).

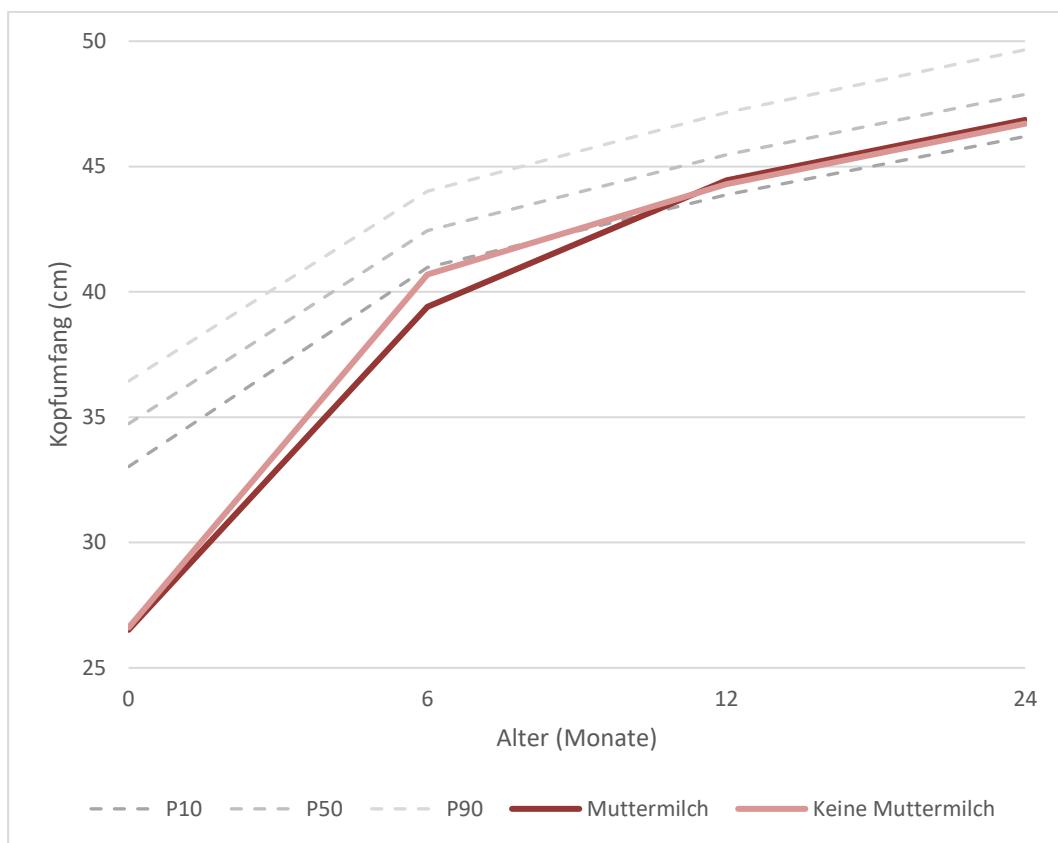


ABBILDUNG 10: PERZENTILE [P] FÜR DEN KOPFUMFANG DER MÄDCHEN MIT UND OHNE MUTTERMILCH IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATE [49]

3.3.2.2 PERZENTILKURVEN DER JUNGEN MIT UND OHNE MUTTERMILCH

In der Begutachtung der Ergebnisse für die Wachstumsentwicklung der Jungen im Zusammenhang mit der Ernährung über Muttermilch oder Frühgeborenennahrung, fällt ein identischer Verlauf der Kurven über den gesamten Zeitraum von 24 Monaten auf. Eine erste knappe Überschreitung der 10. Perzentile ist mit 73,45 cm (Muttermilch) bzw. 72,83 cm (FG-Nahrung) im Alter von zwölf Monaten zu verzeichnen. Bis zu einem Alter von 24 Monaten wird die Distanz zur 10. Perzentile deutlicher mit 85,46 cm bei Jungen mit Muttermilch und 85,92 cm bei Jungen ohne Muttermilch (siehe Abbildung 11).

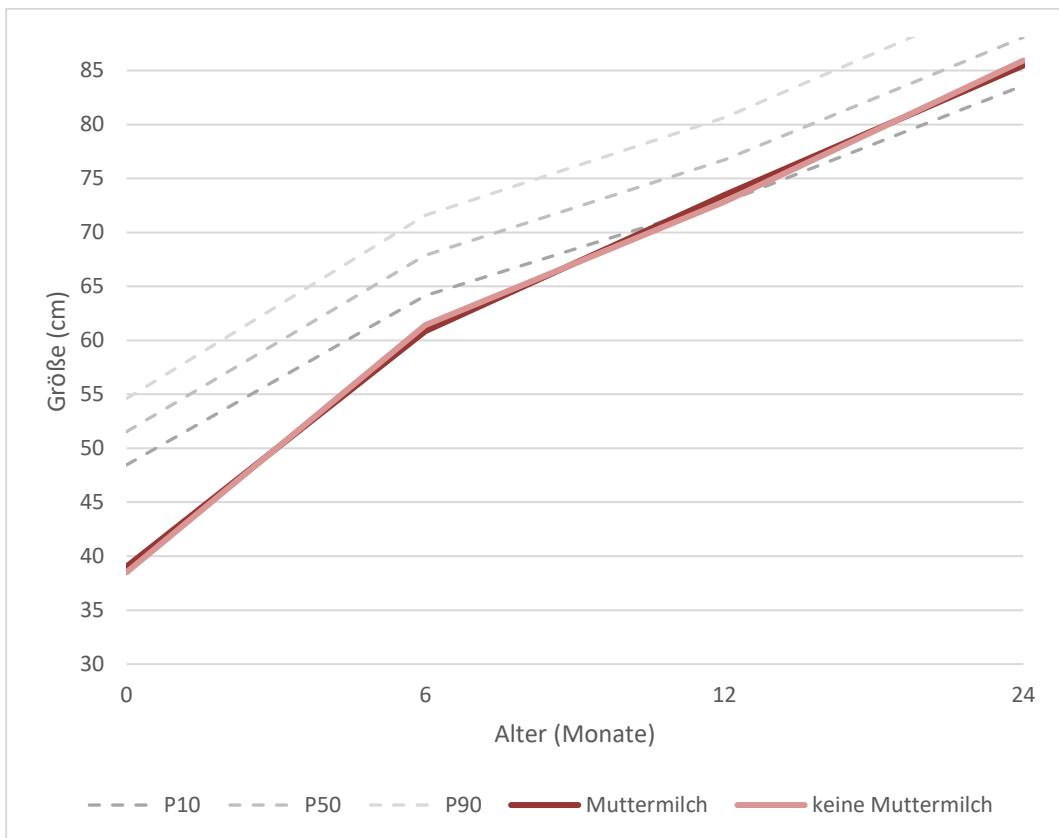


ABBILDUNG 11: PERZENTILE [P] FÜR DIE KÖRPERLÄNGE DER JUNGEN MIT UND OHNE MUTTERMILCHERNÄHRUNG IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

ERGEBNISSE

Für das Körpergewicht liegen die Kurven in den ersten sechs Monaten noch deutlich unter der 10. Perzentile, auch hier ist der Verlauf nahezu identisch. Erst ab einem Alter von etwa acht Monaten laufen die Kurven auseinander, um bei zwölf Monaten Werte von 8.775 g (> P10) für Jungen mit Muttermilch und 9.713 g (> P10) für Jungen mit FG-Nahrung anzunehmen. Bis zum Zeitpunkt von 24 Monaten nähern sich die Graphen erneut an, um sich kurz vorher zu kreuzen und schließlich mittlere Gewichtswerte von 11.300 g (Muttermilch) und 11.218 g (FG-Nahrung) anzunehmen (siehe Abbildung 12).

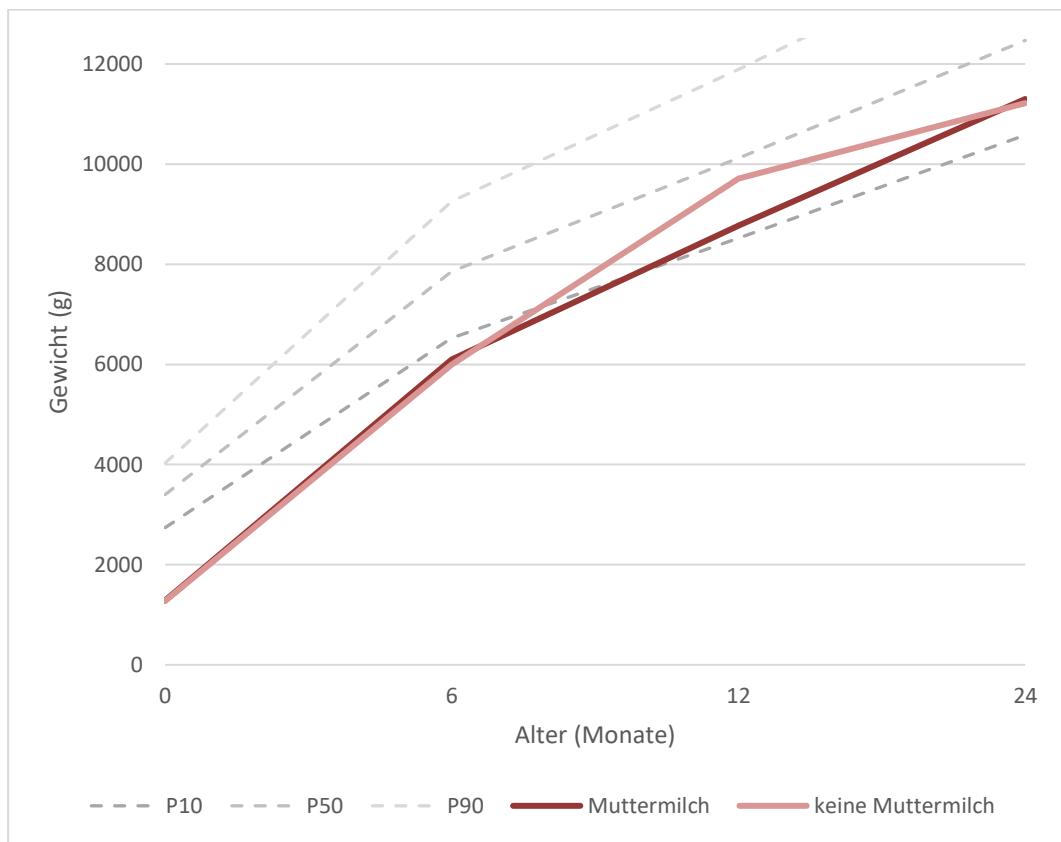


ABBILDUNG 12: PERZENTILE [P] FÜR DAS KÖRPERGEWICHT DER JUNGEN MIT UND OHNE MUTTERMILCHERNÄHRUNG
IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [48]

ERGEBNISSE

Der Darstellung der Mittelwerte für den Kopfumfang im Zeitverlauf von 24 Monaten für Jungen mit und ohne Muttermilch (Abbildung 13) ist zu entnehmen, dass beide Gruppen im Alter von zwölf Monaten mit durchschnittlich 45,30 cm und 45,10 cm etwa auf der 10. Perzentile liegen. Die weitere Entwicklung beider Gruppen bis zu 24 Monaten verlief entlang der 10. Perzentile.

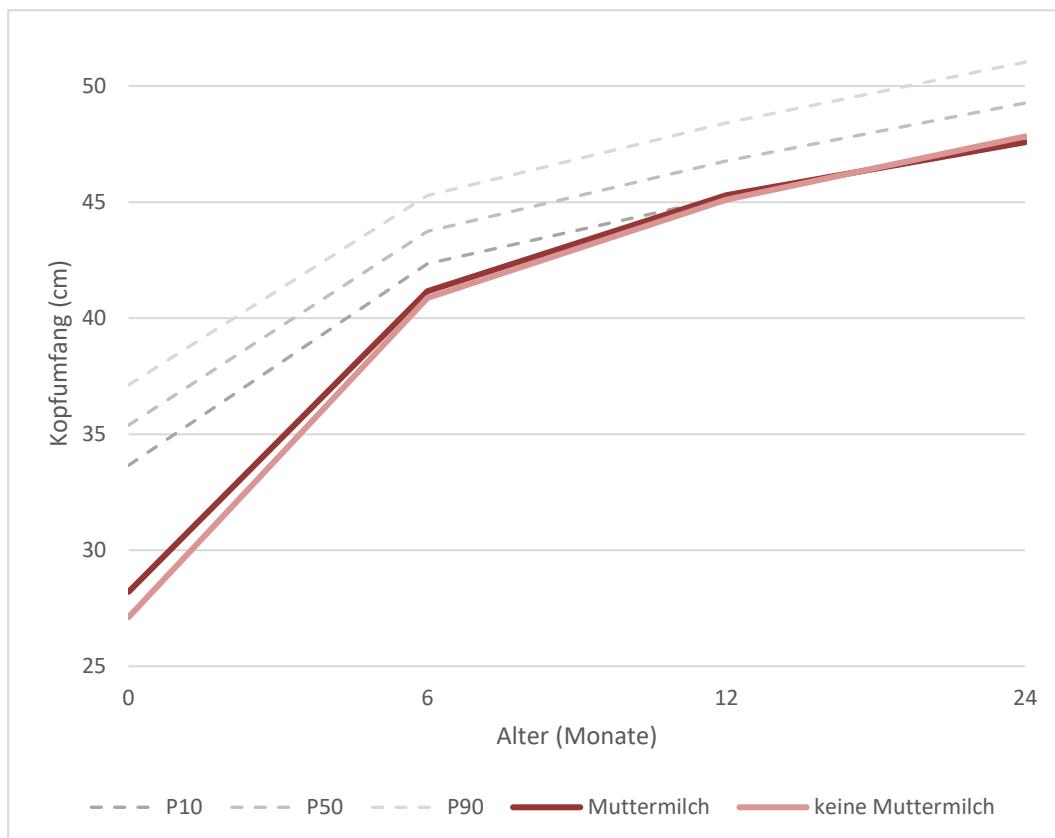


ABBILDUNG 13: PERZENTILE [P] FÜR DEN KOPFUMFANG DER JUNGEN MIT UND OHNE MUTTERMILCH
IM ALTER VON 0 BIS 24 MONATEN [49]

3.4 ENTWICKLUNGSDEFIZIT

Das Entwicklungsdefizit dieser Arbeit bezeichnet die Gesamtanzahl an Kindern, die im Alter von 24 Monaten mit mindestens einem Körpermesswert (Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang) unter der 10. Perzentile liegen und damit ein somatisches Entwicklungsdefizit aufweisen. Da diese Arbeit das Wachstum der Frühgeborenen < 1.500 g und/oder < 32 SSW untersucht, ist das Entwicklungsdefizit eine wichtige Aussage zur Beurteilung des Aufholwachstums. Betrachtet man die gesamte Kohorte, so fallen 7,7% (N=32) aller Kinder auf, die ein solches somatisches Defizit aufweisen und somit das Aufholwachstum über 24 Monate in mindestens einem Körpermesswert nicht erreichen konnten.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Zahlenverteilung auf die Einflussfaktoren BPD und Muttermilch. Für die Erfassung der Gesamtzahl wurden Kinder mit einem Defizit in mehr als einem Körpermesswert nur einfach gezählt.

TABELLE 6: ENTWICKLUNGSDEFIZIT

	N (%)	BPD		Muttermilch	
		Ja	Nein	Ja	Nein
Körpergewicht	15 (3,6)	4 (6,9)	11 (3,1)	8 (6,6)	7 (2,4)
Körperlänge	11 (2,6)	4 (6,9)	7 (1,9)	6 (5,0)	5 (1,7)
Kopfumfang	23 (5,5)	12 (20,7)	11 (3,1)	6 (5,0)	17 (5,7)
Gesamt	32 (7,7)	9 (15,5)	23 (6,4)	16 (13,2)	16 (5,4)

[N=Anzahl]

IV. DISKUSSION

Oberstes Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung diverser Faktoren (BPD, NEC, Muttermilch, IVH, Sepsis, Physiotherapie, Heilpädagogische Frühförderung) bezüglich ihres Einflusses (positiv, negativ, neutral) auf die somatische Entwicklung von Frühgeborenen mit weniger als 1.500 g Geburtsgewicht und/oder weniger als 32 SSW innerhalb der ersten 24 (korrigiert 24) Lebensmonate. Diesbezüglich erwiesen sich das Vorliegen einer BPD sowie die Muttermilchernährung als besonders einflussreich. Weitere Ziele der Arbeit waren außerdem der Vergleich der Ergebnisse mit bereits publizierten Studien, um dann im letzten Schritt eine Schlussfolgerung für das Management von Einflussfaktoren zu ziehen.

4.1 INTERPRETATION DER EINFLUSSFAKTOREN

Das Vorliegen einer BPD erwies sich in dieser Arbeit als signifikant negativer Einflussfaktor auf die körperliche Entwicklung der Frühgeborenen.

So zeigten sich die frühgeborenen Mädchen dieser Studie insbesondere in den ersten sechs Lebensmonaten mit konstant signifikanten Unterschieden in Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang zur Vergleichsgruppe ohne BPD. Bezuglich des untersuchten Aufholwachstums (siehe Definition 2 Seite 14) konnte eine Überschreitung der 10. Perzentile in der Gruppe der Mädchen mit BPD zwar später als bei Mädchen ohne eine BPD, aber letztlich doch für jeden Körpermesswert erreicht werden.

Frühgeborene Jungen der Kohorte lieferten im Verlauf der ersten 24 Lebensmonate ebenfalls in auffälliger Häufung für das Vorhandensein einer BPD somatische Wachstumsverzögerungen. Insbesondere zum Untersuchungszeitpunkt von 24 Monaten ergaben sich in allen drei Körpermesswerten (Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang) signifikante Entwicklungsdefizite im Vergleich zu Jungen der Kohorte ohne eine BPD. In dieser Gruppe ist per Definition 2 (siehe Seite 14) das Aufholwachstum zwar ebenfalls durch die knappe Überschreitung der 10. Perzentile in der Körperlänge bei 24 Monaten erreicht, jedoch bleiben sowohl das Körpergewicht als auch der Kopfumfang der Jungen mit BPD zu 24 Monaten deutlich unter der 10. Perzentile.

Demzufolge zeigt sich, dass der negative Einfluss der BPD auf frühgeborene Jungen größer und schwerwiegender ist als auf frühgeborene Mädchen dieser Kohorte.

Als ebenfalls auffällig negativer und signifikanter Einflussfaktor auf die Entwicklung von Körperlänge, -gewicht und Kopfumfang der Kinder über 24 Monate kristallisierte sich die Ernährung mit Muttermilch heraus. Hier fanden sich die signifikanten Unterschiede sowohl für Jungen als auch für Mädchen insbesondere in den ersten drei bis sechs Lebensmonaten. Zu diesen Untersuchungszeitpunkten waren sowohl Mädchen als auch Jungen, die ausschließlich mit Muttermilch ernährt wurden, signifikant kleiner, leichter und hatten einen kleineren Kopfumfang als Kinder der Vergleichsgruppe mit Formula-Nahrung. Jedoch wurde auch hier von den Mädchen und Jungen mit ausschließlicher Muttermilchernährung das Aufholwachstum mit Überschreiten der 10. Perzentile in allen Körpermesswerten erreicht. Auffällig ist, dass der negative Einfluss auf die frühgeborenen Mädchen insbesondere innerhalb der ersten neun Lebensmonate deutlich wird. In diesem Zeitraum verlaufen die Perzentile für Körperlänge, -gewicht und Kopfumfang der Mädchen mit Muttermilch deutlich unterhalb derer der Mädchen ohne Muttermilchernährung (siehe Abbildungen 8 – 10). In der Folge zeigt sich bis zum Alter von 24 Monaten eine nahezu parallele Entwicklung der beiden Gruppen. In der Gruppe der Jungen hingegen zeigen sich annäherungsweise parallel verlaufende Perzentile für die Körperlänge und den Kopfumfang bei Jungen mit und ohne Muttermilch. Lediglich das Köpergewicht der Jungen ohne Muttermilch zeigt bei einem Alter von zwölf Monaten kurzzeitig einen rascheren Anstieg (siehe Abbildungen 11 – 13).

Die vorliegenden Ergebnisse, insbesondere die Verläufe der Perzentilkurven, lassen den Rückschluss zu, dass negative Einflüsse einer reinen Muttermilchernährung sich speziell in den ersten neun Lebensmonaten und zusätzlich insbesondere bei frühgeborenen Mädchen in der somatischen Entwicklung bemerkbar machen. Dies zeigt sich deutlich, da alle Entwicklungsparameter der Mädchen speziell innerhalb der ersten sechs Monate durchschnittlich einen größeren Abstand zur geschlechtsspezifischen 10. Perzentile aufweisen als Jungen zu ihrer. Als mutmaßliche Ursache dieses Zusammenhangs wäre das in der Regel geringere Geburtsgewicht von Mädchen gegenüber Jungen zu diskutieren, was einen relativ höheren Bedarf an Energie- und Nährstoffzufuhr zur Folge haben könnte, um entsprechend an somatischer Entwicklung aufholen zu können.

Hinterfragt werden sollte zudem das vergleichsweise schnellere Wachstum von Kindern mit Formula-Ernährung. Industriell hergestellte Frühgeborenennahrung orientiert

sich zwar an der Zusammensetzung von Muttermilch, enthält aber viel weniger Vitamine und Spurenelemente. Dafür sind Formula-Nahrungen kalorienreicher und führen so mutmaßlich zu einer schnelleren Zunahme insbesondere des Körperfetts von Säuglingen und damit zu einem zwar schnelleren aber eher ungesunden Wachstum der Kinder [12, 55].

Das Auftreten einer NEC erwies sich in der betrachteten Kohorte als nachteilig für die Entwicklung von Körperlänge, -gewicht und Kopfumfang der Kinder. So sind sowohl Jungen als auch Mädchen mit NEC zu nahezu allen Untersuchungszeitpunkten, insbesondere aber zu 24 Monaten kleiner, leichter und haben einen geringeren Kopfumfang als Kinder der Vergleichsgruppen. Durch das Fehlen ausreichender Signifikanzen im Betrachtungszeitraum, konnte die NEC dennoch nicht als direkter Einflussfaktor für die somatische Entwicklung der Frühgeborenen belegt werden. Als mögliche Ursache hierfür muss an dieser Stelle die geringe Fallzahl von Frühgeborenen dieser Kohorte mit NEC (N=15), bei zusätzlich weiterer geschlechterspezifischer Gruppenbildung, in Betracht gezogen werden. Da aus den ermittelten Ergebnissen aber eine negative Entwicklungstendenz zu erkennen ist und somit bei größeren Fallzahlen eventuell signifikante Unterschiede nicht auszuschließen sind, sollte dies Gegenstand weiterführenden Untersuchungen sein.

Der Einfluss einer Sepsis (EOS/LOS) auf die somatische Langzeitentwicklung Frühgeborener konnte in dieser Arbeit weder als valide signifikant noch als homogene Tendenz eines Entwicklungsdefizits bzw. erreichten Aufholwachstums dargestellt werden. Demzufolge wird die Sepsis nicht als diesbezüglicher Einflussfaktor für Frühgeborene interpretiert.

Das Vorliegen einer IVH jeglichen Stadiums (I – IV und PIVH) hat scheinbar keinen relevanten Einfluss auf das Wachstum Frühgeborener. Dieses Ergebnis sieht sich, in der Vielzahl inhomogener und nicht signifikanter Ergebnisse der analysierten Körpermesswerte in Bezug auf das Vorliegen einer IVH über 24 Monate hinweg, bestätigt. Diskutiert werden kann hier ein bereits adäquat auf das Auftreten einer IVH ausgerichtetes stationäres Behandlungsmanagement, welches in der Folge die Einflüsse auf die somatische Entwicklung der Kinder deutlich minimiert bzw. kompensiert. Außerdem

lässt sich vermuten, dass der Effekt einer IVH, ebenso wie der einer Sepsis, sich eher in entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen als in der körperlichen Entwicklung niederschlägt [56].

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie ließen keinen Hinweis auf eine signifikante Einflussnahme von Physiotherapie und/oder heilpädagogischer Frühförderung erkennen. Darum wurden diese ergänzenden Behandlungsmaßnahmen als Einflussfaktoren auf die somatische Entwicklung ausgeschlossen.

Dennoch ist zu diskutieren, dass die erhobenen Daten, trotz fehlender Signifikanz darauf hinweisen, dass Kinder mit erhaltenener Physiotherapie und/oder heilpädagogischen Frühförderung zu den meisten Untersuchungszeitpunkten größer und/oder schwerer waren sowie einen größeren Kopfumfang aufwiesen als Kinder der Vergleichsgruppe ohne jegliche zusätzlichen Behandlungsmethoden.

Diese Tatsache legt nahe, dass, trotz fehlender bzw. geringer Signifikanzen, eine positive Beeinflussung vorhanden ist. Eine mögliche Begründung dafür könnte die ursprüngliche Theorie hinter der Durchführung von Physiotherapie und heilpädagogischer Frühförderung liefern. Diese betrifft die Edukation und psychosoziale Unterstützung der Eltern einerseits und die Förderung physiologischer Mechanismen (u.a. die Unterstützung der Atemhilfsmuskulatur) des Frühgeborenen andererseits. Im Zusammenspiel verspricht man sich daher eine positive Beeinflussung des Outcomes von sehr bis extrem unreifen Frühgeborenen [13, 40, 43].

4.2 LITERATURVERGLEICH

Die hier aufgedeckten Ergebnisse bezüglich eines negativen Einflusses einer BPD auf die somatische Langzeitentwicklung frühgeborener Mädchen und Jungen sehen sich bestätigt in den Arbeiten von *KLEVEBRO* et al. sowie *NYP* et al. Beide Arbeitsgruppen verzeichneten in ihren Studien ebenfalls in den ersten postnatalen Wochen ein signifikantes somatisches Entwicklungsdefizit in der Gruppe der Kinder mit einer BPD im Vergleich zur Gruppe der Kinder ohne eine BPD in der frühen Krankengeschichte [10, 57]. Wie bereits beschrieben, stellen die Perzentilkurven der Abbildungen 2 bis 7 den Einfluss einer BPD auf die körperliche Entwicklung der Frühgeborenen dieser Kohorte gut vergleichbar grafisch dar. Die Kurven der Mädchen und Jungen mit einer BPD

liegen zu fast allen Zeitpunkten unterhalb bzw. bestenfalls auf den Kurven der jeweiligen Vergleichsgruppe. Dennoch ist den Kurven zu entnehmen, dass, trotz defizitärer Entwicklung zur Vergleichsgruppe, Mädchen mit BPD mit 24 Monaten in allen Körpermesswerten die 10. Perzentile überschreiten und damit ein Aufholwachstum erreichen. Jungen mit einer BPD gelingt dieses Aufholwachstum lediglich für die Körperlänge. Demzufolge kompensieren Mädchen eine durchgemachte BPD langfristig besser als Jungen.

Während *KLEVEBRO* et al. in ihrer multizentrischen Studie mit 2.521 Frühgeborenen im gesamten Beobachtungszeitraum eine defizitäre Entwicklung speziell für das Gewicht bei ELBW-Kindern herausarbeiten konnten, bestätigen *NYP* et al. in ihrer 140 Kinder umfassenden monozentrischen Studie geringere Ergebnisse für Körperlänge und Kopfumfang der Kinder mit einer BPD im Vergleich zu Frühgeborenen ohne eine BPD. Jedoch beziehen sich sowohl *KLEVEBRO* et al. als auch *NYP* et al. auf einen Beobachtungszeitraum von 36 Wochen postmenstrual, wohingegen die vorliegende Arbeit einen weitaus größeren Beobachtungszeitraum umfasst. Demzufolge lassen sich durch diese Studie die von *KLEVEBRO* bzw. *NYP* et al. bereits gefundenen somatischen Defizite in der frühen postnatalen Phase auf einen Zeitraum von bis zu 24/korrigiert 24 Monaten erweitern.

Der Einflussfaktor „Muttermilch“ erwies sich in der vorliegenden Studie ebenfalls als nachteilig für die körperliche Entwicklung der sehr bis extrem unreifen Frühgeborenen gegenüber einer Ernährung mit Formula. Dieser Einfluss wirkte sich, insbesondere in den ersten neun Lebensmonaten, auf die Mädchen dieser Kohorte stärker aus. Letztlich wurde aber sowohl von den Mädchen als auch den Jungen das Aufholwachstum (siehe Definition 2 Seite 14) unabhängig von der Ernährungsweise zu 24 Monaten erreicht. Diese Ergebnisse wurden so auch von der Arbeitsgruppe um *SPIEGLER* et al. in ihrer Studie an 1.433 VLBW Frühgeborenen bekräftigt [11]. Auch *O'CONNOR* et al. bestätigen die Analysen dieser Arbeit mit ihrer 463 Kinder (Geburtsgewicht 750 g - 1.800 g) umfassenden Arbeit. In einer Beobachtungsperiode bis zu einem Alter von korrigiert zwölf Monaten, ergaben sich bei *O'CONNOR* et al. nahezu identische Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie. Die Gruppe der Kinder mit Muttermilch verzeichnete ebenfalls insbesondere in den ersten sechs Lebensmonaten ein somatisches Entwicklungsdefizit im Vergleich zu der Gruppe mit Formula ernährten Kindern. Dieses Defizit

konnte jedoch ebenso, wie es die Analysen dieser Arbeit zeigen, bis zu einem Alter von korrigiert zwölf Monaten ausgeglichen werden [58]. Wie bereits *Rochow et al.* feststellten, ist dennoch eine Target-Fortifizierung der Muttermilch von zentraler Bedeutung, um den erhöhten Nährstoff- sowie Kalorienbedarf der Kinder auszugleichen und somit optimale Bedingungen für ein gesundes Wachstum zu schaffen [34, 35, 39].

Das Outcome von Frühgeborenen betrachtet jedoch nicht nur isoliert die somatische Entwicklung, sondern ebenso auch die poststationäre Morbidität sowie kognitive und motorische Entwicklung von Frühgeborenen. Daher ist es insbesondere bei der Beurteilung des Einflusses von Muttermilch essenziell, alle Säulen der Entwicklung zu betrachten. Wenn auch, wie bei *SPIEGLER et al.* und *O'CONNOR et al.* beschrieben, die somatische Entwicklung zumindest zeitweise vergleichsweise defizitär ist, so hat jegliche Form von Muttermilchgabe, wie auch bereits von *GIANNI et al.* in ihrer Studie an 284 Frühgeborenen analysiert, einen positiven Einfluss auf sehr und extrem unreif geborene Kinder. Gerade die positive Beeinflussung einer BPD oder NEC durch jegliche Form von Muttermilch sind ebenso wie die Unterstützung kognitiver Fähigkeiten mehrfach erwiesen und sollten zwingend in die Beurteilung des Einflusses einbezogen werden [11, 12, 58, 50].

Die Einflussnahme einer NEC konnte, wie in 4.1 beschrieben, im vorliegenden Patientenkollektiv nicht mit ausreichend signifikanten Ergebnissen belegt werden, jedoch ist eine desolate Entwicklungstendenz bei Vorliegen einer NEC erkennbar. Auch *KLEVEBRO et al.* unterstützen mit ihrer Studie an 2.521 Frühgeborenen diese Erkenntnisse. Frühgeborene mit NEC verzeichneten ebenfalls geringere Wachstumsraten im Vergleich zu Mädchen und Jungen ohne eine NEC. Jedoch konnte diese Beobachtung auch hier nicht statistisch signifikant belegt werden [10]. Ebenso fanden *WENNING et al.* in ihren Untersuchungen geringere Wachstumsraten im Beobachtungszeitraum als in der Vergleichsgruppen. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie ($n(NEC)=15$), wurden die Ergebnisse von *WENNING et al.* ($n=25$) jedoch durch Erreichen entsprechender Signifikanzen untermauert. Als ursächlich für das tendenzielle Entwicklungsdefizit diskutiert werden kann einerseits die Dauer und Güte der bei NEC zeitweise notwendigen parenteralen Ernährung bzw. andererseits der deutlich erhöhte Bedarf und somit die potenziell mangelhafte Zufuhr von Mineralien, Vitaminen sowie Spurenelementen bei

vorausgesetzter adäquater Kalorienzufuhr. Eine genaue Klärung dieses Sachverhalts bedürfe allerdings einer komplexeren Untersuchung [10, 59].

In Bezug auf das Vorliegen einer Sepsis (EOS/LOS) wurde im vorliegenden Kollektiv weder eine statistische Signifikanz für die Einflussnahme noch eine Entwicklungstendenz gefunden. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Literatur wider. Hier werden dem Auftreten einer Sepsis (EOS/LOS) bei Frühgeborenen in erster Linie entwicklungsneurologisch defizitäre Einflüsse zugeschrieben als eine Beeinträchtigung des Wachstums von sehr bzw. extrem unreif geborenen Kindern [60, 61].

Eine IVH jeglichen Stadiums (I – IV und PIVH) konnte sich nicht als Einflussfaktor der somatischen Entwicklung dieser Kohorte bestätigen. Zu diesem Ergebnis kommen auch *KLEVEBRO* et al. in ihrer internationalen, multizentrischen Studie mit 2.521 Frühgeborenen. Aufgrund der Entstehungsmechanismen und Komplikationen einer IVH werden ihrem Auftreten in der Folge eher kognitive Defizite zugeschrieben als eine relevante Beeinträchtigung des Wachstums [10, 29, 56].

Die Durchführung einer Physiotherapie und/oder heilpädagogischen Frühförderung hatte im untersuchten Patientenkollektiv keine signifikanten Einflüsse, jedoch eine positive Wachstumstendenz. Ein Vergleich dieser Analyse mit anderen bereits publizierten Ergebnissen ist an dieser Stelle jedoch nicht möglich, da die wenigen vorhergehenden Arbeiten sich zu diesem Thema lediglich mit den Auswirkungen auf die neurologisch-kognitive bzw. psychomotorische Entwicklung der Frühgeborenen auseinandersetzen. Eine direkte Betrachtung eines möglichen Zusammenhangs zwischen somatischer Entwicklung und ergänzenden Behandlungsmethoden konnte bisher nicht gefunden werden. Jedoch wird der Physiotherapie im Bereich der kognitiven Entwicklung von Frühgeborenen und bei der Behandlung anderer Einflussfaktoren wie einer BPD durchaus ein positiver Effekt zugeschrieben. Dies lässt eventuell die Vermutung einer ebenfalls positiven Beeinflussung des Wachstums, wie tendenziell im vorliegenden Kollektiv beschrieben, zu. Um diese Vermutung zu stützen, bedarf es weiterer eingehender Untersuchungen [13, 40, 62].

4.3 SCHLUSSFOLGERUNG FÜR DAS MANAGEMENT VON EINFLUSSFAKTOREN

An dieser Stelle Schlussfolgerungen zu ziehen, die das Management einzelner Einflussfaktoren betrifft, ist komplex. Wie bereits erwähnt, sind bei der Versorgung von sehr bis extremen Frühgeborenen mindestens drei verschiedene Eckpfeiler der Entwicklung zu betrachten – die kognitive, motorische und somatische Langzeitentwicklung. Auch aus den Analysen dieser Arbeit sowie aus der zugehörigen Verbundpublikation von *LADEMANN et al.* geht hervor, dass die Einflussnahme zum Teil aus verschiedenen Faktoren besteht [3, 8, 50].

Betrachtet man isoliert die somatische Entwicklung der sehr und extrem unreifen Frühgeborenen, so bestehen die bedeutendsten Einflüsse auf die betrachtete Kohorte im Vorliegen einer BPD und der Ernährung mit Muttermilch. Demzufolge muss bei Auftreten einer BPD für ein optimales Wachstum ein besonderes Augenmerk auf das Management der Behandlung bspw. in Bezug auf Sauerstoffzufuhr, CPAP-Beatmung sowie antiinflammatorische Therapie gelegt werden. Aber auch ergänzende Maßnahmen wie eine Physiotherapie zum Aufbau der Atemmuskulatur müssen bei der Bewältigung dieser Komplikation in den Therapiekomplex einfließen. Diese Koordination therapeutischer Maßnahmen sollte zudem immer genauestens auf das Individuum abgestimmt sein [13, 57, 63, 64].

Da die Ernährung allein mit Muttermilch zwar in den ersten Lebensmonaten zu Wachstumsverzögerungen führt, ist ihr positiver Effekt auf Komplikationen wie NEC und BPD sowie die kognitive Entwicklung von Frühgeborenen ebenfalls bereits nachgewiesen. Daher wäre ein Verzicht mit alleiniger Empfehlung von Formula-Nahrung zugunsten der somatischen Entwicklung keineswegs ratsam [11, 12, 34, 58].

Wichtiger für die Gewährleistung einer rundum optimalen Versorgung der Frühgeborenen, u.a. mit Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen für ein gesundes Wachstum, sind, wie von *ROCHOW et al.* beschrieben, eine besonders genaue Target-Fortifizierung der Muttermilch sowie eine ideale Kontrolle ausreichender Kalorienzufuhr [11, 34, 39].

Da für eine einwandfreie Langzeitentwicklung sehr und extrem unreifer Frühgeborener aber nicht nur ein Eckpfeiler isoliert, sondern immer die Gesamtheit an Kognition, Motorik und Somatik gesehen werden muss, ist dies immer bei der Planung des stationären Behandlungsmanagements zu berücksichtigen [34, 47, 64].

4.4 STÄRKEN UND LIMITATIONEN

Als deutliche Stärke ist der monozentrische Aspekt dieser Studie zu erwähnen. Dies ermöglicht eine plausible Vergleichbarkeit der einzelnen Kinder, da alle postnatal unter den gleichen Bedingungen intensivmedizinisch betreut und auch deren Daten in den Nachkontrollen unter gleichen Bedingungen erhoben wurden. Außerdem wurde mit $n = 418$ Frühgeborenen mit einem relativ großen Patientenkollektiv aus einem einzigen Perinatalzentrum Level I gearbeitet.

Durch das retrospektive Studiendesign dieser Arbeit bleiben allerdings systematische Fehler nicht aus. So ist die Durchführung der Untersuchung zum vollendeten zweiten Lebensjahr während des Betrachtungszeitraums von 24 Monaten auf korrigiert 24 Monate umgestellt worden. Dementsprechend wurden die Kinder ab 2011 zu ihrem korrigierten Alter von zwei Jahren zur Untersuchung einbestellt. Dies führte zu zwei unterschiedlichen Referenzgruppen am Ende des betrachteten Zeitverlaufs von zwei Jahren und damit zu einer Minimierung der Fallzahlen.

Während der Datenerhebung kristallisierte sich ein immer größeres Lost to Follow-Up im Zeitverlauf heraus (siehe Abbildung 14 im Anhang). Dies konnte zum einen dadurch erklärt werden, dass unter den Frauen, die in der Universitätsfrauenklinik Rostock entbunden wurden, einige Touristinnen waren, die weder aus der Hanse- und Universitätsstadt Rostock noch aus dem Einzugsgebiet des Perinatalzentrums in Mecklenburg-Vorpommern stammten (siehe Tabelle 26 im Anhang). Diese Familien nahmen Nachuntersuchungstermine entsprechend wohnortnah wahr. Zum anderen muss nicht nur von Wohnortswechseln, sondern aber auch von einer z.T. mangelnden Compliance der Eltern ausgegangen werden. Da die Familien vor der Untersuchung zum zwölften Lebensmonat, aufgrund der dort geplanten Durchführung des MFED, telefonisch an die Termine erinnert wurden, lässt sich zu diesem Zeitpunkt ein leichter Anstieg der Fallzahlen erklären. Eine Übersicht der Zahlen zum Lost to Follow-Up bietet Abbildung 1 auf Seite 16.

V. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Identifikation von Einflussfaktoren auf die somatische Entwicklung von Frühgeborenen bildet die elementare Grundlage für ein optimales stationäres Management sowie eine adäquate poststationäre Nachbetreuung. Beim Auftreten und Erkennen von Einflussfaktoren kann eine intensivierte und individualisierte Behandlung bzw. Nachbetreuung möglicherweise Defizite in der somatischen Entwicklung der Frühgeborenen vorbeugen. Ziel dieser Arbeit war die Identifikation dieser Einflussfaktoren aus den bekannten Komplikationen sowie Versorgungsformen heraus, die mit einer Frühgeburtlichkeit einhergehen. Die Analyse basiert dahingehend auf retrospektiv erhobenen Datensätzen von insgesamt 418 Frühgeborenen (< 1.500 g Geburtsgewicht und/oder < 32 SSW), die von 2008 bis 2013 auf der neonatologischen Intensivstation der Klinik für Neonatologie des Klinikum Südstadt Rostock stationär betreut und poststationär über 24 Monate regelmäßig in der angegliederten neonatologischen Fachambulanz nachuntersucht wurden.

Alle betrachteten Merkmale sind Erkrankungen, die mit einem hohen Risiko mit einer Frühgeburt vergesellschaftet sind bzw. Maßnahmen, welche sich evidenzbasiert positiv auf eben jene Erkrankungen der Frühgeborenen auswirken.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse des Patientenkollektivs hinsichtlich einzelner Fallzahlen von Geschlecht, BPD, Muttermilchgabe, IVH (I – IV, PIVH), NEC, Sepsis (EOS, LOS), Physiotherapie und heilpädagogische Frühförderung. Hieran schloss sich eine Einflusskalkulation mittels multipler Regressionsanalyse an. Für die Merkmale mit den meisten statistisch signifikanten Ergebnissen in allen drei Körpermesswerten (Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang) erfolgte anhand von Mittelwertbestimmungen die merkmalsspezifische Darstellung der Entwicklung der Körpermesswerte über 24 Monate in Perzentilkurven.

Als Einflussfaktoren mit besonders auffälliger statistischer Signifikanz in dieser Kohorte ergaben sich v.a. die BPD und auch die Ernährung mit Muttermilch (Tab. 8 – 13 im Anhang). Der Einfluss dieser Parameter auf das Körperwachstum wird demzufolge als hoch gewertet. Für die Merkmale NEC, IVH, Sepsis und Physiotherapie sowie heilpädagogische Frühförderung konnten keine repräsentativen statistischen Signifikanzen im vorliegenden Kollektiv ermittelt werden. Ihr Einfluss auf die frühkindliche somatische Entwicklung der Frühgeborenen wird daher als eher gering eingeordnet. Die hier dargelegten Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die aus internationalen Studien

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

ermittelten Einflussfaktoren auch für das hier betrachtete, klinikspezifische Patientenkollektiv.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für eine spezifische Kohorte Einflussfaktoren evaluiert werden konnten, welche zu einem somatischen Entwicklungsdefizit führen. Diese Kenntnis kann Ansatzpunkte für die Primär- und Sekundärprävention von Wachstumsstörungen Frühgeborener liefern. So sollte u.a. noch intensiver der Blick auf die bedarfsgerechte Ernährung der Kinder inklusive individualisierter Muttermilchanalyse und Supplementierungsausgleich (Target-Fortifizierung) erfolgen, um so kurz- oder langfristig negative Effekte auf die Entwicklung der Kinder verhindern zu können.

VI. THESEN

1. 92% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.500 g zeigen nach zwei Jahren keine somatischen Defizite mehr.
2. Die BPD ist, trotz hervorragender medizinischer Möglichkeiten, der größte negative Einflussfaktor auf die somatische Entwicklung von Frühgeborenen unter 1.500 g Geburtsgewicht.
3. Frühgeborene Mädchen, die Muttermilch erhielten, sind im Alter von zwei Jahren größer und schwerer als Mädchen, die keine Muttermilch bekamen.
4. Frühgeborene, die eine BPD erlitten, sind nach zwei Jahren trotz erfolgreichem Aufholwachstums (> P10) deutlich kleiner und leichter als Frühgeborene, die keine BPD entwickelten.
5. Komplikationen wie eine IVH, NEC oder Sepsis haben in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf die somatische Entwicklung.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Horbar, Jeffrey D, Badger, Gary J, Carpenter, Joseph H, Fanaroff, Avroy A, Kilpatrick, Sarah, LaCorte, Meena, Phibbs, Roderic, Soll, Roger F et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002;110: 143-151.
2. Serenius, Fredrik, Källén, Karin, Blennow, Mats, Ewald, Uwe, Fellman, Vineta, Holmström, Gerd, Lindberg, Eva, Lundqvist, Pia, Maršál, Karel, Norman, Mikael et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *Jama*. 2013; 309: 1810-1820.
3. Barbara J. Stoll, Nellie I. Hansen, Edward F. Bell, Seetha Shankaran, Abbot R. Laptook, Michele C. Walsh, Ellen C. Hale, Nancy S. Newman, Kurt Schibler, Waldemar A. Carlo, Kathleen A. Kennedy, Brenda B. Poindexter, Neil N. Finer, Richard A. Ehrenkranz, Sh. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126: 443-456.
4. Weyerstahl, Thomas, Stauber, Manfred. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2013. S. 606-607.
5. UpToDate. [Online] 2020. [Zitat vom: 10. Mai 2020.]
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F119362&topicKey=PEDS%2F4992&source=see_link.
6. Gätje, Regine, Eberle, Christine, Scholz, Christoph, Lübke, Marion, Solbach, Christine, Muschel, Katharina, Kissler, Stefan, Siedentopf, Friederike, Weißenbacher, Tobias, Debus, Gerlinde, Schuhmacher, Ina, Lato, Krisztian, Sänger, Nicole. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2015. S. 375.
7. Bärle, Anne. ÄrzteZeitung Springer Medizin. [Online] Springer Medizin Verlag GmbH, 17. 11 2017. [Zitat vom: 29. 06 2021.]
<https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Bei-der-Anzahl-der-Fruehchen-sieht-Deutschland-alt-aus-298384.html>.
8. Stoll, Barbara J, Hansen, Nellie I, Bell, Edward F, Shankaran, Seetha, Laptook, Abbot R, Walsh, Michele C, Hale, Ellen C, Newman, Nancy S, Schibler, Kurt, Carlo, Waldemar A et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126: 443-456.
9. Ehrenkranz, Richard A, Younes, Naji, Lemons, James A, Fanaroff, Avroy A, Donovan, Edward F, Wright, Linda L, Katsikotis, Vasilis, Tyson, Jon E, Oh, William, Shankaran, Seetha et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999; 104: 280-289.
10. Klevebro, S, Lundgren, P, Hammar, U, Smith, LE, Bottai, M, Domellöf, Magnus, Löfqvist, C, Hallberg, B, Hellström, A. Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. *BMJ open*. 2016; 11: e012872.
11. Spiegler, Juliane, Preuß, Michael, Gebauer, Corinna, Bendiks, Meike, Herting, Egbert, Göpel, Wolfgang, Berghäuser, Martin A, Böckenholt, Kai, Bohnhorst, Bettina, Böttger, Ralf et al. Does breastmilk influence the development of bronchopulmonary dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2016; 169: 76-80.

- 12. Gianni, Maria Lorella, Consonni, Dario, Liotto, Nadia, Roggero, Paola, Morlacchi, Laura, Piemontese, Pasqua, Menis, Camilla, Mosca, Fabio.** Does human milk modulate body composition in late preterm infants at term-corrected age? *Nutrients*. 2016; 10: 664.
- 13. Röslmair, Ulrike, Söhlemann, Silvia. s.l.: 2 Physiotherapie bei Früh- und Neugeborenen.** Georg Thieme Verlag, 2005, Physiotherapie in der Pädiatrie.
- 14. Northway Jr, William H, Rosan, Robert C, Porter, David Y.** Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1967; 276: 357-368.
- 15. Jobe, Alan J.** The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatric research*. 1999; 46: 641-641.
- 16. Rojas, Mario A, Gonzalez, Alvaro, Bancalari, Eduardo, Claure, Nelson, Poole, Catherine, Silva-Neto, Galdino.** Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *The Journal of pediatrics*. 1995; 126: 605-610.
- 17. Speer, CP, Groneck, P.** Inflammatory mediators in neonatal lung disease. *Lung biology in health and disease*. 2000; 137: 147-162.
- 18. Ehrenkranz, Richard A, Walsh, Michele C, Vohr, Betty R, Jobe, Alan H, Wright, Linda L, Fanaroff, Avroy A, Wrage, Lisa A, Poole, Kenneth et al.** Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116: 1353-1360.
- 19. GNPI.** [Online] 2010. [Zitat vom: 10. Mai 2020.]
https://www.gnpi.de/leitlinien/aktuell/024-014_S2_Praevention_und_Therapie_der_bronchopulmonalen_Dysplasie_Fruhgeborener_06-2009_06-2014.pdf.
- 20. Persson, E, Trollfors, B, Brandberg, L Lind, Tessin, I.** Septicaemia and meningitis in neonates and during early infancy in the Göteborg area of Sweden. *Acta Paediatrica*. 2002; 91: 1087-1092.
- 21. Stoll, Barbara J, Hansen, Nellie, Fanaroff, Avroy A, Wright, Linda L, Carlo, Waldemar A, Ehrenkranz, Richard A, Lemons, James A, Donovan, Edward F, Stark, Ann R, Tyson, Jon E et al.** Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347: 240-247.
- 22. Stoll, Barbara J, Hansen, Nellie, Fanaroff, Avroy A, Wright, Linda L, Carlo, Waldemar A, Ehrenkranz, Richard A, Lemons, James A, Donovan, Edward F, Stark, Ann R, Tyson, Jon E et al.** Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002; 110: 285-291.
- 23. Stoll, Barbara J, Hansen, Nellie I, Higgins, Rosemary D, Fanaroff, Avroy A, Duara, Shahnaz, Goldberg, Ronald, Laptook, Abbot, Walsh, Michelle, Oh, William, Hale, Ellen et al.** Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005; 24: 635-639.
- 24. Stoll, Barbara J, Gordon, Tavia, Korones, Sheldon B, Shankaran, Seetha, Tyson, Jon E, Bauer, Charles R, Fanaroff, Avroy A, Lemons, James A, Donovan, Edward F, Oh, William et al.** Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human

- Development Neonatal Research Network. *The Journal of pediatrics*. 1996; 129: 63-71.
25. **Kliegman, RM, Fanaroff, AA.** Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine*. 1984; 310: 1093-1103.
26. **AMBOSS - Fachwissen für Mediziner.** [Online] 2020. [Zitat vom: 11. Mai 2020.] https://www.amboss.com/de/wissen/Nekrotisierende_Enterokolitis.
27. **Walsh, Michele C, Kliegman, Robert M.** Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric clinics of North America*. 1986; 33: 179-201.
28. **Nimmervoll, M, Auer, C, Hauser, T and Gruber, A, Kargl, S.** Aktuelles zur intraventrikulären Blutung des Frühgeborenen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2019; 20: 134-139.
29. **Ballabh, Praveen.** Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric research*. 2010; 67: 1-8.
30. **Poryo, Martin, Boeckh, Judith Caroline, Gortner, Ludwig, Zemlin, Michael, Duppré, Perrine, Ebrahimi-Fakhari, Daniel, Wagenpfeil, Stefan, Heckmann, Matthias, Mildenberger, Eva, Hilgendorff, Anne et al.** Ante-, peri-and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early human development*. 2018;116: 1-8.
31. **McCrea, Heather J, Ment, Laura R.** The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clinics in perinatology*. 2008;35: 777-792.
32. **apile, Lu-Ann, Burstein, Jerome, Burstein, Rochelle, Koffler, Herbert.** Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics*. 1978; 92: 529-534.
33. **Volpe, JJ.** Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. *Neurology of the newborn*. 1995; 403-463.
34. **Haiden, N.** Ernährung des Frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2014; 162: 785-791.
35. **Sirch, Melanie, Poryo, Martin, Butte, Mona, Lindner, Ulrike, Gortner, Ludwig, Zemlin, Michael, Nunold, Holger, Meyer, Sascha.** Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht< 1500 g: eine systematische Zentrumsanalyse und Vergleich mit publizierten Leitlinien. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019; 169: 71-81.
36. **Tsang, RC, Uauy, R, Koletzko, B, Zlotkin, S.** Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. 2005
37. **Pohlandt, F, Mihatsch, WA.** Wichtige Aspekte der enteralen Ernährung von sehr kleinen Frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2001; 149: 38-45.
38. **Gonda, Annette, Tuffs, Aileen.** klinikum-nuernberg.de. [Online] 01. 02 2017. [Zitat vom: 07. 06 2020.] https://www.klinikum-nuernberg.de/DE/aktuelles/knzeitung/2017/201701/01_Fruehchen1.html.
39. **Rochow, Niels, Fusch, Gerhard, Ali, Anaam, Bhatia, Akshdeep, So, Hon Yiu, Iskander, Renata, Chessell, Lorraine, El Helou, Salhab, Fusch, Christoph.** Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2021; 40: 54-63.
40. **Linderkamp, O.** Entwicklungsfördernde Pflege Frühgeborener. *Frühgeborene optimal ernähren und pflegen*. 2005; 122-200.

- 41. Neue Wege gehen.** Dokumentation einer interdisziplinären Fachtagung zur entwicklungs- fördernden Betreuung in der Neonatologie. Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ (Hrsg). Augsburg : Senser Druck, 2006.
- 42. Vonderlin, E, Nöcker-Ribaupierre, M, Wilken, M.** Unterstützende Behandlungsangebote in der Neonatologie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2010; 158: 42-47.
- 43. Thurmair, Martin, Naggl, Monika.** Praxis der Frühförderung: Einführung in ein interdisziplinäres Arbeitsfeld. s.l. : UTB, 2010; 2171.
- 44. Heinen, Norbert, Simon, Jutta.** Frühgeborene Kinder und ihre Eltern in der Frühförderung. *Thurmair, Martin (Hg): Frühförderung und Integration*. 1998.
- 45. Dr. med. C. Wurst, Prof. Dr. med. H. Abele, Dr. med. C. Hertzberg, M. Sc. PH M. Peters, PD Dr. G. Reuner, Prof. Dr. med. C. Roll, Prof. Dr. med. M. Rüdiger, Prof. Dr. med. R. Trollmann, Dr. phil. A. Weißbrodt, Prof. Dr. med. B. Wilken. awmf.org.** [Online] 12 2018. [Zitat vom: 14. 06 2020.]
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/071-013I_S2k_Sozialpaed-Nachsorge-Fruehgeborener-unter-1000-g_2019-01.pdf.
- 46. Schamberger, Reglindis.** Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik im 1. Lebensjahr. *Klinische Sozialpädiatrie*. 1981.
- 47. dos Santos, Elsa S Luttkhuizen, de Kieviet, Jorrit F, van Elburg, Ruurd, Oosterlaan, Jaap et al.** Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early Human Development*. 2013; 89: 487-496.
- 48. Kromeyer-Hauschild, Katrin, Wabitsch, Martin, Kunze, Detlef, Geller, Frank, Geiß, Hans Christian, Hesse, Volker, von Hippel, Alexandra, Jaeger, Uwe, Johnsen, Dieter, Korte, Wolfgang et al.** Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2001; 149: 807-818.
- 49. Neuhauser, Hannelore, Schienkiewitz, Anja, Rosario, Angelika Schaffrath, Dortschy, Reinhard, Kurth, Bärbel-Maria.** Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2013.
- 50. Lademann, Hanne, Janning, Anna, Müller, Josephyn, Neumann, Luisa, Olbertz, Dirk, Däbritz, Jan.** Risk Factors of Growth Retardation and Developmental Deficits in Very Preterm Infants in a German Tertiary Neonatal Unit. *Children*. 2021; 8: 394.
- 51. Achen, Christopher H.** What Does “Explained Variance “Explain?: Reply. *Political Analysis*. 1990; 2: 173-184.
- 52. Cohen, Jacob.** Statistical power analysis. *Current directions in psychological science*. 1992; 1: 98-101.
- 53. Czaba, C, Klebermass, K, Olischar, M, Pollak, A, Weninger, M.** Outcome von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm mit intraventrikulärer Hirnblutung. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2008; 212: FV54.
- 54. Ostendorf, Dr. med. Norbert.** DocCheck Flexikon Das Medizinlexikon zum Medmachen. [Online] © 2021 DocCheck Community GmbH, 23. 06 2020. [Zitat vom: 29. 06 2021.] <https://flexikon.doccheck.com/de/Perzentile>.
- 55. Huang, Pan, Zhou, Jianghua, Yin, Yanan, Jing, Wenjuan, Luo, Biru, Wang, Jiang.** Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*. 2016; 116: 132-141.

- 56. Bolisetty, Srinivas, Dhawan, Anjali, Abdel-Latif, Mohamed, Bajuk, Barbara, Stack, Jacqueline, Oei, Ju-Lee, Lui, Kei et al.** Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133: 55-62.
- 57. Nyp, Michael F, Taylor, Jane B, Norberg, Michael, Truog, William E.** Impaired growth at birth and bronchopulmonary dysplasia classification: beyond small for gestational age. *American journal of perinatology*. 2015; 32: 75-82.
- 58. O'Connor, Deborah L, Jacobs, Joan, Hall, Robert, Adamkin, David, Auestad, Nancy, Castillo, Marcella, Connor, William E, Connor, Sonja L, Fitzgerald, Kathleen, Groh-Wargo, Sharon et al.** Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003; 37: 437-446.
- 59. Wenning, D, Lenhartz, H, Leichsenring, M, Nützenadel, W.** Somatische Entwicklung und Komplikationen bei Kindern mit langzeitparenteraler Ernährung in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2005; 153: 347-353.
- 60. Schlapbach, Luregn J, Aebscher, Maude, Adams, Mark, Natalucci, Giancarlo, Bonhoeffer, Jan, Latzin, Philipp, Nelle, Mathias, Bucher, Hans Ulrich, Latal, Beatrice et al.** Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2011; 128: 348-357.
- 61. Hentges, Cäudia Regina, Silveira, Rita C, Procianoy, Renato Soibelmann, Carvalho, Clarissa Gutierrez, Filipouski, Gabriela Ribeiro, Fuentefria, Rubia Nascimento, Marquezotti, Fernanda, Terrazan, Ana Carolina.** Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *Jornal de pediatria*. 2014; 90: 50-57.
- 62. Elbasan, Bulent, Kocayigit, Murat Fatih, Soysal-Acar, A Sebnem, Atalay, Yildiz, Gucuyener, Kivilcim.** The effects of family-centered physiotherapy on the cognitive and motor performance in premature infants. *Infant Behavior and Development*. 2017; 49: 214-219.
- 63. Bose, Carl, Van Marter, Linda J, Laughon, Matthew, O'Shea, T Michael, Allred, Elizabeth N, Karna, Padmani, Ehrenkranz, Richard A, Boggess, Kim, Leviton, Alan et al.** Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009; 124: e450-e458.
- 64. Eriksson, Lena, Haglund, Bengt, Odland, Viveca, Altman, Maria, Ewald, Uwe, Kieler, Helle.** Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica*. 2015; 104: 259-263.
- 65. Prader, Andrea, Largo, Remo H, Molinari, Lucio, Issler, Christian.** Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helvetica paediatrica acta. Supplementum*. 1989; 52: 1-125.

VIII. ANHANG

TABELLE 7: FALZAHLEN IM ZEITVERLAUF

	Gesamt		3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate		24 Monate		korr. 24 Monate	
	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen
<i>Muttermilch</i>	64	57	64	57	61	54	51	40	60	51	45	33	15	21
<i>Keine MM</i>	140	157	78	70	70	74	52	53	69	73	56	59	22	24
<i>Sepsis</i>	34	29	25	13	27	16	24	13	26	13	21	16	5	2
<i>Keine Sepsis</i>	170	185	117	114	104	112	79	80	103	111	80	76	32	43
<i>EOS</i>	5	8	3	4	4	5	4	3	4	3	3	3	1	1
<i>Eine EOS</i>	199	206	139	123	127	123	99	90	125	121	95	89	37	44
<i>LOS</i>	23	19	19	9	20	12	17	10	19	11	15	14	4	1
<i>Keine LOS</i>	181	195	123	118	111	116	86	83	110	113	86	78	33	44
<i>BPD</i>	25	33	19	16	22	27	18	21	22	23	13	22	8	3
<i>Keine BPD</i>	179	181	123	111	109	101	85	72	107	101	88	70	29	42
<i>IVH I</i>	14	12	10	9	9	11	8	10	10	11	10	7	2	4
<i>Keine IVH I</i>	190	202	132	118	122	117	95	83	119	113	91	85	35	41
<i>IVH II</i>	5	8	4	4	3	5	3	2	3	4	3	4	1	0
<i>Keine IVH II</i>	199	206	138	123	128	123	100	91	126	120	98	88	36	45
<i>IVH III</i>	4	12	4	5	4	5	3	4	4	5	3	4	1	0
<i>Keine IVH III</i>	200	202	138	122	127	123	100	89	125	119	98	88	36	45
<i>PIVH</i>	6	8	1	0	2	1	1	1	2	1	0	1	1	0
<i>Keine PIVH</i>	198	206	141	127	129	127	102	92	127	123	101	91	36	45
<i>NEC</i>	8	7	4	3	5	3	5	2	5	3	5	2	0	1

ANHANG

<i>Keine NEC</i>	196	207	138	124	126	125	98	91	124	121	96	90	37	44
<i>Physio- therapie</i>	139	133	119	112	117	116	95	89	117	113	81	74	36	43
<i>Keine Physio- therapie</i>	65	81	23	15	14	12	8	4	12	11	20	18	1	2
<i>Heilpä- dagogik</i>	106	117	91	95	92	98	75	75	93	99	65	68	29	36
<i>Keine Heilpä- dagogik</i>	98	97	51	32	39	30	28	18	36	25	36	24	8	9
<i>Physio + Heil- päd.</i>	103	111	90	94	91	96	74	74	93	97	63	64	29	35
<i>Keine Physio + Heil- päd.</i>	101	103	52	33	40	32	29	19	36	27	38	28	8	10
<i>Ges- schlecht</i>	204	214	142	127	131	128	103	93	129	124	101	92	37	45

TABELLE 8: MULTIPLE REGRESSION ZUR KÖRPERLÄNGE DER MÄDCHEN

<i>Items</i> <i>RC [KI]</i> <i>p(Regress.)</i>	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	24 Monate	korr. 24 Monate
Muttermilch (fortifiziert & unfortifiziert)	-0.9 [-1.7;-0.1] p=0.036	-1.0 [-2.3;0.2] <i>p=0.093</i>	-0.4 [-2.7;1.9] <i>p=0.712</i>	-0.4 [-1.4;0.6] <i>p=0.397</i>	1.1 [-0.3;2.5] <i>p=0.129</i>	-1.7 [-4.0;0.7] <i>p=0.155</i>
Sepsis	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation
<72h	-0.4 [-5.2;4.3] <i>p=0.854</i>	-4.0 [-8.9;0.8] <i>p=0.104</i>	-2.1 [-10.0;5.7] <i>p=0.590</i>	-2.4 [-6.4;1.6] <i>p=0.233</i>	2.1 [-2.9;7.2] <i>p=0.405</i>	-7.6 [-17.8;2.6] <i>p=0.139</i>
>72h	-0.1 [-1.6;1.4] <i>p=0.899</i>	-2.3 [-4.6;0.03] <i>p=0.053</i>	-2.1 [-6.0;1.8] <i>p=0.296</i>	-1.8 [-3.7;0.1] <i>p=0.065</i>	-0.5 [-2.9;2.0] <i>p=0.714</i>	0.2 [-5.1;5.5] <i>p=0.942</i>
BPD	-3.2 [-4.8;1.6] p=0.001	-3.7 [-6.0;-1.5] p=0.001	-2.5 [-6.5;1.5] <i>p=0.224</i>	-1.8 [-3.6;0.1] <i>p=0.060</i>	-2.1 [-4.9;0.6] <i>p=0.128</i>	-5.0 [-9.3;-0.6] p=0.028
IVH I°	-2.3 [-4.3;-0.4] p=0.020	-0.6 [-3.7;2.5] <i>p=0.715</i>	-0.03 [-5.3;5.3] <i>p=0.989</i>	-0.4 [-2.8;1.9] <i>p=0.711</i>	0.3 [-2.6;3.1] <i>p=0.849</i>	0.1 [-6.8;7.0] <i>p=0.973</i>
IVH II°	0.5 [--2.7;3.8] <i>p=0.747</i>	-3.0 [-8.4;2.5] <i>p=0.285</i>	-3.1 [-11.9;5.7] <i>p=0.486</i>	-3.7 [-8.1;0.8] <i>p=0.107</i>	-2.6 [-7.8;2.5] <i>p=0.309</i>	-6.7 [-16.6;3.2] <i>p=0.175</i>
IVH III°	0.7 [-2.4;3.9] <i>p=0.644</i>	-0.4 [-5.1;4.2] <i>p=0.851</i>	-1.1 [-9.6;7.4] <i>p=0.797</i>	-0.9 [-4.7;2.9] <i>p=0.642</i>	-1.1 [-6.0;3.8] <i>p=0.651</i>	-2.6 [-12.8;7.6] <i>p=0.609</i>
PIVH	0.9 [-5.1;6.4] <i>p=0.760</i>	-1.9 [-8.7;4.9] <i>p=0.583</i>	-3.1 [-17.5;11.3] <i>p=0.670</i>	1.3 [-4.2;6.9] <i>p=0.636</i>	Keine Daten / Keine Korrelation	-6.5 [-16.1;3.0] <i>p=0.173</i>
NEC	-0.8 [-4.3;2.7] <i>p=0.656</i>	-3.9 [-8.8;0.9] <i>p=0.112</i>	-2.9 [-10.3;4.5] <i>p=0.443</i>	-5.1 [-9.0;-1.2] p=0.011	-4.7 [-8.9;-0.6] p=0.026	Keine Daten / Keine Korrelation
Physiotherapie	0.6 [-1.1;2.3] <i>p=0.473</i>	-1.5 [-4.5;1.6] <i>p=0.351</i>	-0.7 [-7.1;5.7] <i>p=0.821</i>	1.6 [-1.0;4.2] <i>p=0.224</i>	1.9 [-0.9;4.7] <i>p=0.191</i>	-2.3 [-12.1;7.6] <i>p=0.640</i>

ANHANG

Heilpädagogik	3.9 [-2.2;10.0] p=0.208	0.5 [-8.7;9.7] p=0.918	-4.5 [-19.8;10.7] p=0.556	Keine Daten / Keine Korrelation	5.5 [-0.4;11.5] p=0.069	Keine Daten / Keine Korrelation
Physio & Heil-päd.	-3.6 [-9.8;2.7] p=0.265	0.6 [-8.9;10.1] p=0.907	5.8 [-10.1;21.8] p=0.470	1.0 [-0.8;2.7] p=0.289	-4.8 [-11.3;1.6] p=0.141	3.3 [-0.9;7.6] p=0.122

[RC: Regressionskoeffizient (cm); KI: Konfidenzintervall (cm); p(Regress.): p der Multiplen Regression]

ANHANG

TABELLE 9: MULTIPLE REGRESSION ZUM KÖRPERGEWICHT DER MÄDCHEN

Items RC [KI] p(Regress.)	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	24 Monate	korr. 24 Monate
Muttermilch (fortifiziert & unfortifiziert)	-144.4 [-335;46] p=0.137	-262.8 [-524;-2] p=0.048	-104.5 [-442;233] p=0.539	-77.3 [-381;227] p=0.616	484.4 [-84;1053] p=0.094	-665.0 [-1417;87] p=0.081
Sepsis	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation
<72h	179.1 [-935;1293] p=0.751	-756.1 [-1798;286] p=0.153	-282.3 [-1437.2;873] p=0.628	-500.0 [-1707;707] p=0.413	452.5 [-1596;2501] p=0.662	-1140.5 [-4440;2159] p=0.484
>72h	-159.1 [-523;205] p=0.389	-437.8 [-928;52] p=0.079	-637.3 [-1208;-67] p=0.029	-601.0 [-1175;-27] p=0.040	-284.0 [-1279;710] p=0.572	-1214.6 [-2921;492] p=0.156
BPD	-753.4 [-1138;369] p=0.001	-763.3 [-1249;-278] p=0.002	-355.6 [-946;235] p=0.235	-416.8 [-979;145] p=0.144	-609.1 [-1729;511] p=0.282	-1105.6 [-2529;318] p=0.122
IVH I°	-545.6 [-1012;79] p=0.022	-303.2 [-965;359] p=0.366	-196.9 [-972;579] p=0.615	-260.4 [-988;468] p=0.480	168.2 [-977;1313] p=0.771	-618.7 [-2849;1611] p=0.573
IVH II°	242.6 [-525;1011] p=0.533	-937.0 [-2107;233] p=0.115	-1126.4 [-2417;164] p=0.086	-1194.3 [-2548;159] p=0.083	-1293.0 [-3374;788] p=0.220	-2296.2 [-5502;910] p=0.153
IVH III°	167.8 [-575;911] p=0.656	-269.4 [-1263;724] p=0.592	-878.4 [-2118;361] p=0.163	-945.4 [-2095;204] p=0.106	-1447.3 [-3422;527] p=0.149	-2540.5 [-5840;759] p=0.126
PIVH	-35.2 [-1458;1387] p=0.961	-1053.3 [-2508;401] p=0.154	-510.2 [-2615;1595] p=0.631	-699.0 [-2385;987] p=0.413	Keine Daten / Keine Korrelation	-2951.1 [-6053;150] p=0.061
NEC	42.7 [-790;876] p=0.919	-254.9 [-1290;780] p=0.627	-153.6 [-1236;928] p=0.778	-833.8 [-2023;355] p=0.167	-592.3 [-2265;1081] p=0.483	Keine Daten / Keine Korrelation
Physiotherapie	37.1 [-368;442] p=0.857	-597.1 [-1252;58] p=0.073	-240.8 [-1180;698] p=0.611	-77.1 [-866;712] p=0.847	-95.0 [-1234;1044] p=0.869	-1432.8 [-4617;1751] p=0.363

ANHANG

Heilpädagogik	1568.2 [-128;3008] p=0.033	247.7 [-1717;2212] p=0.803	-312.1 [-2546;1922] p=0.782	Keine Daten / Keine Korrelation	2403.1 [-7;4813] p=0.051	Keine Daten / Keine Korrelation
Physio & Heil-päd.	-1463.8 [-2948;20] p=0.053	-235.4 [-1793;2264] p=0.819	715.9 [-1621;3053] p=0.544	537.0 [-2;1076] p=0.051	-2076.4 [-4690;537] p=0.118	1738.9 [363;3114] p=0.015

[RC: Regressionskoeffizient (g); KI: Konfidenzintervall (g); p(Regress.): p der Multiplen Regression]

ANHANG

TABELLE 10: MULTIPLE REGRESSION ZUM KOPFUMFANG DER MÄDCHEN

Items RC [KI] p(Regress.)	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	24 Monate	korr. 24 Monate
Muttermilch (fortifiziert & unfortifiziert)	-0.6 [-1.0;-0.2] p=0.005	-1.2 [-2.0;-0.4] p=0.004	-0.7 [-2.1;0.7] p=0.320	-0.1 [-1.0;0.9] p=0.914	0.2 [-0.3;0.7] p=0.448	0.3 [-1.9;2.4] p=0.811
Sepsis	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation	Keine Daten / Keine Korrelation
<72h	1.7 [-2.0;5.4] p=0.363	-1.5 [-4.6;1.7] p=0.354	-0.1 [-4.9;4.7] p=0.971	-0.5 [-4.1;3.2] p=0.796	-0.5 [-2.4;1.4] p=0.601	0.8 [-8.6;10.2] p=0.857
>72h	-0.8 [-1.7;-0.03] p=0.041	-0.6 [-2.1;0.8] p=0.398	-2.1 [-4.5;0.3] p=0.080	-2.8 [-4.6;-1.0] p=0.003	-1.4 [-2.3;-0.4] p=0.004	-0.7 [-5.6;4.2] p=0.766
BPD	-1.8 [-2.7;-1.0] p=0.001	-2.1 [-3.6; -0.5] p=0.009	-1.7 [-4.2;0.7] p=0.163	-0.8 [-2.5;0.9] p=0.375	-0.1 [-1.2;0.9] p=0.838	-0.7 [-4.8;3.3] p=0.722
IVH I°	-1.7 [-2.8;-0.7] p=0.001	-1.1 [-3.1;0.9] p=0.288	-0.9 [-4.1;2.3] p=0.577	-0.7 [-2.9;1.5] p=0.526	-0.2 [-1.3;0.9] p=0.751	1.5 [-4.8;7.9] p=0.627
IVH II°	-0.02 [-1.9;1.8] p=0.980	-1.7 [-5.2;1.8] p=0.348	-1.6 [-6.9;3.8] p=0.565	-1.4 [-5.5;2.7] p=0.513	0.2 [-1.8;2.1] p=0.857	-2.9 [-12.0;6.3] p=0.522
IVH III°	0.4 [-1.2;2.1] p=0.624	-1.8 [-4.8;1.2] p=0.234	-1.9 [-7.0;3.2] p=0.465	-1.1 [-4.6;2.4] p=0.532	-1.0 [-2.8;0.9] p=0.307	-2.0 [-11.4;7.4] p=0.670
PIVH	-1.6 [-4.8;1.6] p=0.318	-2.9 [-7.3;1.4] p=0.185	-2.3 [-11.0;6.4] p=0.595	-0.6 [-5.7;4.6] p=0.831	Keine Daten / Keine Korrelation	0.4 [-8.4;9.3] p=0.922
NEC	1.0 [-0.8;2.9] p=0.274	-1.2 [-4.3;1.9] p=0.432	-0.9 [-5.4;3.6] p=0.696	-0.6 [-4.2;3.0] p=0.729	0.5 [-1.0;2.1] p=0.496	Keine Daten / Keine Korrelation

Physiotherapie	-0.2 [-1.1;0.7] p=0.602	-1.8 [-3.9;0.3] p=0.098	0.3 [-3.6;4.2] p=0.868	-2.9 [-5.3;-0.5] p=0.019	-0.5 [-1.5;0.6] p=0.387	-3.0 [-12.0;6.1] p=0.508
Heilpädagogik	1.4 [-1.8;4.6] p=0.401	-1.2 [-7.1;4.7] p=0.693	-2.2 [-11.4;7.1] p=0.642	Keine Daten / Keine Korrelation	0.3 [-2.0;2.6] p=0.781	Keine Daten / Keine Korrelation
Physio & Heil-päd.	-1.0 [-4.3;2.3] p=0.564	2.9 [-3.2;9.0] p=0.347	2.6 [-7.0;12.3] p=0.592	0.9 [-0.8;2.5] p=0.301	0.2 [-2.2;2.7] p=0.844	-0.2 [-4.1;3.8] p=0.934

[RC: Regressionskoeffizient (cm); KI: Konfidenzintervall (cm); p(Regress.): p der Multiplen Regression]

TABELLE 11: MULTIPLE REGRESSION ZUR KÖRPERLÄNGE DER JUNGEN

Items RC [KI] p(Regress.)	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	24 Monate	korr. 24 Monate
Muttermilch (fortifiziert & unfortifiziert)	-1.5 [-2.4;-0.6] p=0.002	-1.6 [-2.9;-0.2] p=0.020	-0.2 [-1.5;1.0] p=0.734	-0.03 [-1.0;1.0] p=0.954	-0.8 [-2.6;1.0] p=0.376	0.8 [-1.37;2.9] p=0.437
Sepsis	Keine Daten / Keine Korrelation	-3.2 [-13.8;7.3] p=0.547	Keine Daten / Keine Korrelation	0.2 [-8.7;9.1] p=0.968	-3.3 [-14.7;8.2] p=0.569	Keine Daten / Keine Korrelation
<72h	-0.7 [-4.3;2.9] p=0.704	1.4 [-9.1;11.9] p=0.789	0.3 [-4.5;5.1] p=0.901	1.9 [-6.4;10.3] p=0.645	3.7 [-7.0;14.4] p=0.492	0.8 [-9.6;11.2] p=0.879
>72h	-1.2 [-3.6;1.3] p=0.344	2.3 [-7.8;12.5] p=0.648	-1.8 [-4.8;1.2] p=0.230	-0.2 [-8.7;8.3] p=0.962	4.0 [-7.0;15.1] p=0.471	-0.6 [-14.0;12.9] p=0.932
BPD	-2.3 [-4.3;-0.2] p=0.031	-5.4 [-7.6;-3.1] p=0.001	-3.0 [-5.3;-0.8] p=0.009	-3.6 [-5.5;-1.7] p=0.001	-2.9 [-5.3;-0.4] p=0.021	-2.4 [-9.6;4.9] p=0.511
IVH I°	1.6 [-0.6;3.9] p=0.156	0.8 [-2.2;3.7] p=0.606	1.8 [-0.9;4.5] p=0.179	0.8 [-1.4;3.0] p=0.485	2.0 [-1.6;5.5] p=0.278	4.9 [-1.1;10.9] p=0.106
IVH II°	-1.7 [-5.6;2.1] p=0.373	0.9 [-6.2;4.3] p=0.725	-0.6 [-6.5;5.2] p=0.830	-1.0 [-5.5;3.5] p=0.657	-1.0 [-6.8;4.9] p=0.745	Keine Daten / Keine Korrelation
IVH III°	-0.3 [-3.3;2.8] p=0.869	0.5 [-3.7;4.6] p=0.822	-3.3 [-7.4;0.8] p=0.110	-4.4 [-7.7;-1.2] p=0.007	-2.4 [-7.1;2.3] p=0.314	Keine Daten / Keine Korrelation
PIVH	Keine Daten / Keine Korrelation	0.4 [-9.8;9.0] p=0.930	1.8 [-6.3;9.9] p=0.660	-1.7 [-9.0;5.6] p=0.647	-4.1 [-13.4;5.1] p=0.376	Keine Daten / Keine Korrelation
NEC	-4.5 [-8.1;-0.8] p=0.018	-0.9 [-6.1;4.2] p=0.720	0.9 [-4.5;6.2] p=0.751	-1.0 [-5.0;2.9] p=0.608	-0.9 [-7.3;5.5] p=0.778	1.2 [-8.6;10.9] p=0.812
Physiotherapie	-0.2 [-2.5;2.1] p=0.854	1.0 [-2.5;4.4] p=0.577	-0.1 [-5.1;4.9] p=0.960	0.4 [-2.5;3.3] p=0.767	-0.8 [-4.4;2.9] p=0.669	-5.5 [-15.8;4.9] p=0.291

ANHANG

Heilpädagogik	2.9 [-3.8;9.6] p=0.393	3.2 [-3.7;10.2] p=0.359	-3.1 [-11.8;5.7] p=0.486	0.8 [-4.6;6.2] p=0.759	1.0 [-4.0;6.0] p=0.677	2.8 [-10.9;16.5] p=0.679
Physio & Heil-päd.	-2.1 [-9.0;4.8] p=0.552	-5.1 [-12.4;2.2] p=0.172	1.1 [-7.9;10.1] p=0.810	-1.8 [-7.6;3.9] p=0.526	-1.2 [-7.1;4.6] p=0.679	-4.0 [-18.3;10.3] p=0.574

[RC: Regressionskoeffizient (cm); KI: Konfidenzintervall (cm); p(Regress.): p der Multiplen Regression]

TABELLE 12: MULTIPLE REGRESSION ZUM KÖRPERGEWICHT DER JUNGEN

<i>Items RC [KI] p(Regress.)</i>	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	24 Monate	korr. 24 Monate
Muttermilch (fortifiziert & unfortifiziert)	-421.3 [-626;217] p=0.001	-132.3 [-456;191] p=0.420	-54.1 [-479;371] p=0.800	-1174.6 [-3905;1556] p=0.396	-85.2 [-729;559] p=0.793	-5.1 [-770;760] p=0.989
Sepsis	Keine Daten / Keine Korrelation	-733.7 [-3345;1878] p=0.579	Keine Daten / Keine Korrelation	-174.4 [-24386;24038] p=0.989	-604.9 [-4723;3513] p=0.771	Keine Daten / Keine Korrelation
<72h	-204.3 [-1015;606] p=0.618	527.6 [-2076;3131] p=0.689	225.8 [-1411;1863] p=0.784	-572.0 [-22058;23202] p=0.960	1388.2 [-2451;5227] p=0.474	-945.4 [-4713;2823] p=0.613
>72h	-386.6 [-928;155] p=0.160	400.2 [-2117;2917] p=0.753	-140.8 [-1145;863] p=0.781	102.9 [-23136;23342] p=0.993	785.4 [-3195;4766] p=0.696	72.8 [-4790;4936] p=0.976
BPD	-495.9 [-949;-42] p=0.032	-1264.2 [-1820;-708] p=0.001	-799.6 [-1549;-50] p=0.037	-1883.9 [-7129;3362] p=0.478	-1412.7 [-2293;-532] p=0.002	-1292.5 [-3921;1336] p=0.325
IVH I°	200.4 [-299;700] p=0.428	328.9 [-397;1055] p=0.371	539.8 [-379;1458] p=0.246	-1046.7 [-7092;4998] p=0.732	696.8 [-593;1987] p=0.286	1180.1 [-994;3354] p=0.278
IVH II°	-390.4 [-1243;462] p=0.366	-540.2 [-1844;764] p=0.414	-808.6 [-2821;1204] p=0.426	-1826.5 [-13974;10321] p=0.766	-358.2 [-2453;1736] p=0.734	Keine Daten / Keine Korrelation
IVH III°	-153.1 [-827;520] p=0.653	-165.1 [-1190;860] p=0.750	-977.7 [-2377;422] p=0.168	-2097.8 [-10851;6655] p=0.636	-1080.8 [-2774;613] p=0.208	Keine Daten / Keine Korrelation
PIVH	Keine Daten / Keine Korrelation	-562.8 [-2885;1760] p=0.632	-107.2 [-2876;2662] p=0.939	-2598.4 [-22370;17173] p=0.795	-2582.7 [-5822;857] p=0.143	Keine Daten / Keine Korrelation
NEC	-352.8 [-1172;466] p=0.395	-118.9 [-1398;1161] p=0.854	644.1 [-1185;2473] p=0.486	-1811.7 [-12640;9017] p=0.741	-534.7 [-2828;1759] p=0.644	2715.4 [-812;6243] p=0.127

Physiotherapie	155.9 [-348;660] p=0.541	296.2 [-559;1152] p=0.494	257.2 [-1460;1975] p=0.766	604.0 [-7310;8518] p=0.880	-87.5 [-1405;1230] p=0.895	-2059.7 [-5808;1688] p=0.272
Heilpädagogik	131.4 [-1352;1615] p=0.861	677.0 [-1038;2392] p=0.436	-1312.1 [-4308;1684] p=0.386	178.8 [-14529;14886] p=0.981	1818.7 [18;3619] p=0.048	1794.9 [-3164;6754] p=0.467
Physio & Heil-päd.	-28.6 [-1566;1509] p=0.971	-1009.1 [-2823;-805] p=0.273	656.2 [-2438;3750] p=0.674	409.5 [-15178;15997] p=0.959	-1913.3 [-4018;192] p=0.074	-2750.6 [-7943;2442] p=0.289

[RC: Regressionskoeffizient (g); KI: Konfidenzintervall (g); p(Regress.): p der Multiplen Regression]

ANHANG

TABELLE 13: MULTIPLE REGRESSION ZUM KOPFUMFANG DER JUNGEN

Items RC [KI] p(Regress.)	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	24 Monate	korr. 24 Monate
Muttermilch (fortifiziert & unfortifiziert)	-1.8 [-3.1;-0.4] p=0.013	0.2 [-0.7;1.0] p=0.732	-0.04 [-0.7;0.6] p=0.910	-0.2 [-0.8;0.3] p=0.382	-0.4 [-1.1;0.2] p=0.202	-0.4 [-1.4;0.6] p=0.388
Sepsis	Keine Daten / Keine Korrelation	-1.0 [-8.2;6.2] p=0.779	Keine Daten / Keine Korrelation	0.9 [-4.0;5.7] p=0.723	0.4 [-4.0;4.7] p=0.859	Keine Daten / Keine Korrelation
<72h	-0.6 [-6.1;4.9] p=0.828	0.8 [-6.4;7.9] p=0.829	0.4 [-2.1;2.8] p=0.752	-0.3 [-4.8;4.2] p=0.906	-0.7 [-4.7;3.4] p=0.736	-0.01 [-4.9;4.9] p=0.997
>72h	-0.5 [-4.2;3.2] p=0.785	-0.04 [-6.9;6.9] p=0.991	-0.2 [-1.7;1.3] p=0.822	-0.3 [-4.9;4.4] p=0.902	-0.1 [-4.3;4.2] p=0.980	-1.4 [-7.7;4.9] p=0.647
BPD	-0.9 [-3..9;2.2] p=0.573	-1.6 [-3.2;-0.01] p=0.049	-0.9 [-2.1;0.2] p=0.096	-1.2 [-2.3;-0.2] p=0.022	-1.2 [-2.2;-0.3] p=0.010	-0.9 [-4.3;2.5] p=0.608
IVH I°	-0.3 [-3.7;3.0] p=0.838	0.3 [-1.7;2.3] p=0.792	0.5 [-0.8;1.9] p=0.434	0.5 [-0.7;1.7] p=0.437	-0.04 [-1.4;1.3] p=0.947	1.3 [-1.5;4.1] p=0.364
IVH II°	-1.7 [-7.5;4.1] p=0.561	-0.3 [-3.9;3.3] p=0.874	-1.1 [-4.1;1.9] p=0.457	0.2 [-2.3;2.6] p=0.893	0.9 [-1.3;3.1] p=0.419	Keine Daten / Keine Korrelation
IVH III°	-0.4 [-4.9;4.2] p=0.872	0.1 [-2.7;2.9] p=0.928	-1.9 [-4.0;0.2] p=0.077	-1.6 [-3.3;0.2] p=0.081	-1.1 [-2.9;0.7] p=0.234	Keine Daten / Keine Korrelation
PIVH	Keine Daten / Keine Korrelation	1.8 [-4.6;8.2] p=0.576	1.7 [-2.5;5.8] p=0.426	0.3 [-3.7;4.2] p=0.893	0.5 [-3.1;4.0] p=0.791	Keine Daten / Keine Korrelation
NEC	-1.4 [-7.0;4.1] p=0.610	0.3 [-3.2;3.8] p=0.852	1.1 [-1.7;3.8] p=0.442	0.1 [-2.1;2.3] p=0.932	-0.9 [-3.4;1.5] p=0.442	1.9 [-2.7;6.5] p=0.405
Physiotherapie	0.4 [-3.0;3.8] p=0.809	0.4 [-2.0;2.7] p=0.764	0.04 [-2.5;2.6] p=0.973	0.4 [-1.2;1.9] p=0.660	-0.2 [-1.6;1.2] p=0.780	-0.2 [-5.1;4.6] p=0.928

ANHANG

Heilpädagogik	-0.6 [-10.6;9.4] p=0.909	1.2 [-3.5;5.9] p=0.621	-2.4 [-6.9;2.0] p=0.282	0.4 [-2.5;3.4] p=0.770	0.6 [-1.3;2.5] p=0.521	4.7 [-1.8;11.1] p=0.149
Physio & Heil-päd.	1.8 [-8.6;12.2] p=0.733	-1.4 [-6.4;3.5] p=0.568	2.5 [-2.1;7.1] p=0.282	-0.7 [-3.8;2.4] p=0.668	-0.4 [-2.7;1.8] p=0.703	-4.4 [-11.1;2.4] p=0.198

[RC: Regressionskoeffizient (cm); KI: Konfidenzintervall (cm); p(Regress.): p der Multiplen Regression]

ANHANG

TABELLE 14: PERZENTILWERTTABELLE ZUM GEBURTSGEWEIGHT (G) DER MÄDCHEN FÜR BPD

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	BPD	Keine BPD
0	2430	2710	3310	3890	4160	808	1238
6	5490	6010	7190	8440	9050	4727	5715
12	7320	7940	9400	11050	11890	7481	8082
24	9410	10150	11970	14150	15320	10307	10796

[P=Perzentile]

TABELLE 15: PERZENTILWERTTABELLE ZUR KÖRPERLÄNGE (CM) DER MÄDCHEN FÜR BPD

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	BPD	Keine BPD
0	46,86	48,22	51,11	54,01	55,36	33,83	38,21
6	61,09	62,72	66,21	69,7	71,33	55,41	60,19
12	69,93	71,67	75,4	79,12	80,86	69,41	71,72
24	80,14	82,19	86,57	90,95	92,99	82,89	84,14

[P=Perzentile]

TABELLE 16: PERZENTILWERTTABELLE ZUM KOPFUMFANG (CM) DER MÄDCHEN FÜR BPD

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	BPD	Keine BPD
0	32,32	33,03	34,74	36,44	37,24	24,36	27,05
6	40,32	40,97	42,44	44,01	44,79	37,87	40,51
12	43,18	43,88	45,47	47,15	47,98	43,29	44,59
24	45,45	46,2	47,88	49,66	50,53	46,71	46,78

TABELLE 17: PERZENTILWERTTABELLE ZUM KÖRPERGEWICHT (G) DER MÄDCHEN FÜR MUTTERMILCH

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	Mutter-milch	keine Mutter-milch
0	2430	2710	3310	3890	4160	1126	1189
6	5490	6010	7190	8440	9050	5410	5670
12	7320	7940	9400	11050	11890	7984	7975
24	9410	10150	11970	14150	15320	10960	10556

[P=Perzentile]

TABELLE 18: PERZENTILWERTTABELLE ZUR KÖRPERLÄNGE (CM) DER MÄDCHEN FÜR MUTTERMILCH

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	Mutter-milch	keine Mutter-milch
0	46,86	48,22	51,11	54,01	55,36	37,25	37,69
6	61,09	62,72	66,21	69,7	71,33	58,55	60,11
12	69,93	71,67	75,4	79,12	80,86	71,05	71,57
24	80,14	82,19	86,57	90,95	92,99	84,57	83,52

[P=Perzentile]

ANHANG

TABELLE 19: PERZENTILWERTTABELLE ZUM KOPFUMFANG (CM) DER MÄDCHEN FÜR MUTTERMILCH

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	Muttermilch	keine Muttermilch
0	32,32	33,03	34,74	36,44	37,24	26,52	26,61
6	40,32	40,97	42,44	44,01	44,79	39,41	40,7
12	43,18	43,88	45,47	47,15	47,98	44,45	44,29
24	45,45	46,2	47,88	49,66	50,53	46,86	46,71

[P=Perzentile]

TABELLE 20: PERZENTILWERTTABELLE ZUM KÖRPERGEWICHT (G) DER JUNGEN FÜR BPD

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	BPD	Keine BPD
0	2420	2740	3400	4030	4310	952	1362
6	5940	6530	7860	9260	9940	5051	6303
12	7830	8520	10120	11890	12780	7568	9728
24	9790	10580	12470	14680	15840	10233	11566

[P=Perzentile]

TABELLE 21: PERZENTILWERTTABELLE ZUR KÖRPERLÄNGE (CM) DER JUNGEN FÜR BPD

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	BPD	Keine BPD
0	47,02	48,46	51,54	54,61	56,05	35,12	39,5
6	62,42	64,16	67,88	71,6	73,34	57,52	62,18
12	70,95	72,79	76,72	80,65	82,49	69,96	73,8
24	81,53	83,61	88,07	92,52	94,61	83,82	86,36

[P=Perzentile]

TABELLE 22: PERZENTILWERTTABELLE ZUM KOPFUMFANG (CM) DER JUNGEN FÜR BPD

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	BPD	Keine BPD
0	32,93	33,66	35,39	37,12	37,93	25,06	28,08
6	41,72	42,34	43,74	45,28	46,05	39,57	41,36
12	44,54	45,22	46,77	48,42	49,24	44,24	45,4
24	46,8	47,57	49,27	51,03	51,87	46,88	48,01

[P=Perzentile]

TABELLE 23: PERZENTILWERTTABELLE ZUM KÖRPERGEWICHT (G) DER JUNGEN FÜR MUTTERMILCH

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	Muttermilch	keine Muttermilch
0	2420	2740	3400	4030	4310	1286	1275
6	5940	6530	7860	9260	9940	6099	5995
12	7830	8520	10120	11890	12780	8775	9713
24	9790	10580	12470	14680	15840	11300	11218

[P=Perzentile]

ANHANG

TABELLE 24: PERZENTILWERTTABELLE ZUR KÖRPERLÄNGE (CM) DER JUNGEN FÜR MUTTERMILCH

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	Muttermilch	keine Muttermilch
0	47,02	48,46	51,54	54,61	56,05	39,04	38,51
6	62,42	64,16	67,88	71,6	73,34	60,86	61,43
12	70,95	72,79	76,72	80,65	82,49	73,45	72,83
24	81,53	83,61	88,07	92,52	94,61	85,46	85,92

[P=Perzentile]

TABELLE 25: PERZENTILWERTTABELLE ZUM KOPFUMFANG (CM) DER JUNGEN FÜR MUTTERMILCH

Alter (Monate)	P3	P10	P50	P90	P97	Muttermilch	keine Muttermilch
0	32,93	33,66	35,39	37,12	37,93	28,21	27,12
6	41,72	42,34	43,74	45,28	46,05	41,16	40,87
12	44,54	45,22	46,77	48,42	49,24	45,3	45,1
24	46,8	47,57	49,27	51,03	51,87	47,58	47,83

[P=Perzentile]

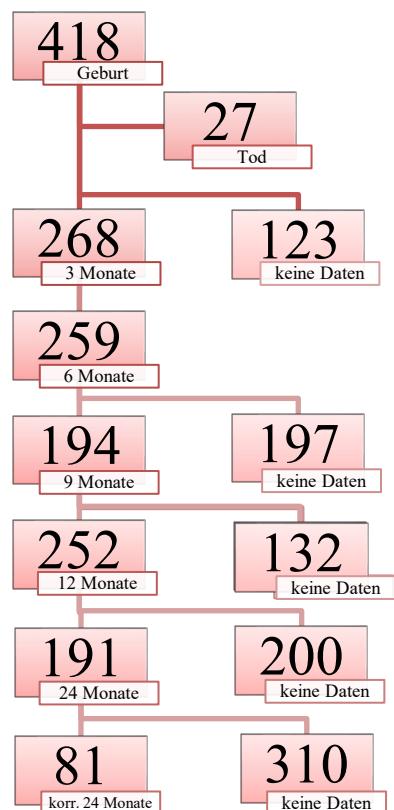


ABBILDUNG 14: LOST TO FOLLOW-UP

ANHANG

TABELLE 26: GRUPPIERUNG PATIENTEN ANHAND DER KATEGORIEN „HRO“, „LRO“, „MV“, „AUßERHALB MV“ UND „FEHLEND“

Kategorie	N
HRO	145
LRO	102
MV	134
außerhalb MV	28
fehlend	6

[HRO=Hansestadt Rostock; LRO=Landkreis Rostock; MV=Mecklenburg-Vorpommern; fehlend=keine Angaben zum Wohnort vorhanden; N=Anzahl der Patienten]

Somatische Entwicklung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g

Lademann H¹, Neumann L², Müller J², Schulz A⁴, Däbritz J¹, Olbertz DM³

¹Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock; ²Medizinische Fakultät, Universität Rostock; ³Abtl. Neonatologie und Neonatologische Intensivmedizin, Klinikum Südstadt Rostock, ⁴Elektronische Datenverarbeitung (EDV), Klinikum Südstadt Rostock.

Einleitung

In den letzten 20 Jahren wurden erhebliche Fortschritte in den Bereichen der pränatalen, geburtshilflichen und neonatalen Versorgung erzielt. Dies führte zu steigenden Überlebensraten der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von sowohl weniger als 1500g (extremely low birthweight - VLBW) als auch weniger als 1000g (extremely low birthweight - ELBW). [1] In früheren Studien konnte daher eine Korrelation zwischen einem geringen Aufholwachstum und bestehenden Einflussfaktoren, wie z.B. einem niedrigen Geburtsgewicht und/oder einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), gezeigt werden. [2,3]

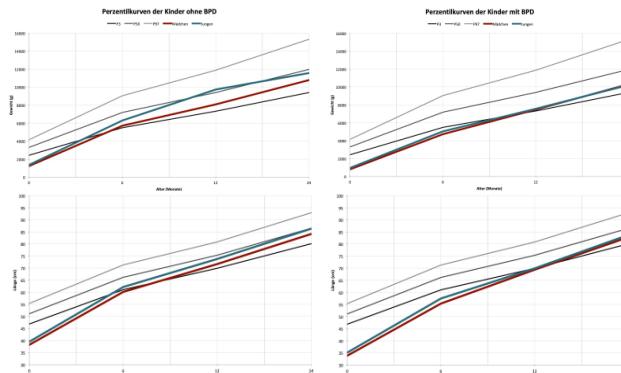
Nur wenige Studien bestreben die somatische Langzeiteentwicklung von VLBW und ELBW Kindern in Deutschland.

Material & Methoden

Diese retrospektive single-center Studie umfasst 418 Kinder, die mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g und/oder weniger als 32 Schwangerschaftswochen (SSW) in der Neonatologie des Klinikum Südstadt Rostock in den Jahren von 2008 bis 2013 behandelt wurden. 391 Patienten überlebten und konnten aus der Klinik entlassen werden. Um das Aufholwachstum zu evaluieren, wurden verschiedene Einflussfaktoren (z.B. Ernährung, BPD, Sepsis, Nekrotisierende Enterokolitis - NEC) in Betracht gezogen. Im Anschluss an die stationäre Behandlung erfolgten ambulante Nachsorgeuntersuchungen im Alter von 3, 6, 9, 12 und (korrigiert) 24 Monaten. Hier wurden je Daten zu Größe, Gewicht und Kopfumfang der Kinder erfasst.

Ergebnisse

204 Mädchen und 214 Jungen bzw. 136 ELBW und 282 VLBW Kinder wurden anhand potentieller Einflussfaktoren kategorisiert. 27 Kinder starben und konnten nicht in den Nachsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden. Unbeachtet aller Einflussfaktoren und Gruppierungen zeigten 62% der Kohorte, die zu 24 Monaten untersucht wurde, ein Aufholwachstum (≥ 10 Perzentile) für die Körpergröße sowie 58% für das Körpergewicht. In der durchgeföhrten geschlechterspezifischen linearen Regressionsanalyse konnte herausgearbeitet werden, dass die betrachteten Einflussfaktoren Sepsis, NEC, Intraventrikuläre Hämorragie (IVH), Physiotherapie, heilpädagogische Frühförderung und Ernährung keine signifikante Wirkung auf das Aufholwachstum der Kinder ausüben.



Lediglich die BPD erwies sich in den Analysen als nahezu durchgehend signifikanter Einflussfaktor auf das Aufholwachstum der Jungen ($p(\text{Gewicht})=0.002$; $p(\text{Größe})=0.021$) und Mädchen ($p(\text{Größe})=0.028$) zu (korrigiert) 24 Monaten. In der Gruppe der an BPD erkrankten Kinder konnte dennoch ein Aufholwachstum bei 60% (Größe) bzw. 57% (Gewicht) zu (korrigiert) 24 Monaten verzeichnet werden. Die Vergleichsgruppe erzielte hier ein Aufholwachstum zu 77% (Größe) bzw. 76% (Gewicht).

Tab. 3
Aufholwachstum in Prozent je Körpermesswert

Kohorte	N	Gewicht	Länge
Jungen	214	58,6	62,6
Mädchen	204	72,8	65,2
BPD	58	66,7	64,6
Ohne BPD	326	57,1	60,0
		75,6	76,9

Schlussfolgerung

Anhand der Analysen konnte gezeigt werden, dass durch das Auftreten einer BPD nach wie vor ein signifikanter Einfluss auf das Aufholwachstum von Frühgeborenen in den ersten 24 Lebensmonaten besteht. Allerdings lässt sich auch erkennen, dass durch die Entwicklung eines hervorragenden Behandlungsmanagements mehr als die Hälfte der erkrankten Kinder dieser Kohorte trotzdem ihr Aufholwachstum zum 24. Lebensmonat erreichen konnten. Außerdem erreichte ebenfalls mehr als die Hälfte der Kohorte ein suffizientes Aufholwachstum trotz des Vorhandenseins vormals bekannter Einflussfaktoren. Demzufolge stellte sich die BPD als einziger einflussreicher Faktor auf die somatische Entwicklung unserer Kohorte heraus.

Quellen

- [1] Jeffrey D Horbar, Gary J Badger, Joseph H Carpenter, Avroy A Fanaroff, Sarah Kilpatrick, Meena LaCorte, Roderic Phibbs, Roger F Soll, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991–1999. *Pediatrics*, 110(1):143–151, 2002.
- [2] Fredrik Serénus, Karin Kai Iren, Mats Blennow, Uwe Ewald, Vineta Fellman, Gerd Holmstrom, Eva Lindberg, Pia Lundqvist, Karel Mar’sal, Mikael Norman, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA*, 309(17):1810–1820, 2013.
- [3] Barbara J Stoll, Nellie I Hansen, Edward F Bell, Seetha Shankaran, Abbot R Laptook, Michele C Walsh, Ellen C Hale, Nancy S Newman, Kurt Schibler, Waldemar A Carlo, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the nichd neonatal research network. *Pediatrics*, 126(3):443–456, 2010.

Tab. 1
Deskriptive Statistik Jungen mit BPD zu (korrigiert) 24 Monaten

	N	Mittelwert (cm)	Standardabweichung (cm)	p
Aufnahmengewicht	33	952,27	277,542	0,001
Aufnahmelänge	33	35,12	3,305	0,001
Kopfumfang bei Aufnahme	33	25,061	2,6598	0,001
Gewicht 6 Monate	27	5050,93	1070,52	0,001
Länge 6 Monate	27	57,519	4,2187	0,001
Kopfumfang 6 Monate	26	39,569	2,3089	0,001
Gewicht 12 Monate	23	7568,09	1168,729	0,001
Länge 12 Monate	23	69,957	3,9483	0,001
Kopfumfang 12 Monate	23	44,239	1,9439	0,008
Gewicht 24 Monate	22	10233,86	1551,695	0,003
Länge 24 Monate	22	83,818	4,4469	0,018
Kopfumfang 24 Monate	22	46,877	1,7191	0,004

Tab. 2
Deskriptive Statistik Mädchen mit BPD zu (korrigiert) 24 Monaten

	N	Mittelwert (cm)	Standardabweichung (cm)	p
Aufnahmengewicht	25	808,4	217,46	0,001
Aufnahmelänge	24	33,83	4,072	0,001
Kopfumfang bei Aufnahme	25	24,36	3,7039	0,001
Gewicht 6 Monate	22	4726,59	1091,676	0,001
Länge 6 Monate	22	55,409	4,0521	0,001
Kopfumfang 6 Monate	20	37,87	1,679	0,001
Gewicht 12 Monate	22	7480,64	1086,848	0,027
Länge 12 Monate	22	69,409	3,6657	0,014
Kopfumfang 12 Monate	22	43,286	1,7203	0,005
Gewicht 24 Monate	13	10306,92	1427,589	0,359
Länge 24 Monate	13	82,885	4,5559	0,267
Kopfumfang 24 Monate	13	46,708	1,3847	0,909

Somatische Entwicklung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g

Lademann H¹, Neumann L², Müller J², Schulz A⁴, Däbritz J¹, Olbertz DM³

¹Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock; ²Medizinische Fakultät, Universität Rostock; ³Abtl. Neonatologie und Neonatologische Intensivmedizin, Klinikum Südstadt Rostock, ⁴Elektronische Datenverarbeitung (EDV), Klinikum Südstadt Rostock.

Einleitung

Medizinische Fortschritte in den Bereichen der pränatalen, geburtshilflichen und neonatalen Versorgung führten zu steigenden Überlebensraten der sehr unreifen Frühgeborenen [1]. In früheren Studien konnte eine Korrelation zwischen einem geringen Aufholwachstum im Alter von (korrigiert) 2 Jahren und bestimmten Risikofaktoren, wie z.B. einem niedrigen Geburtsgewicht und/oder einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) gezeigt werden [2,3]. Nur wenige Studien beschreiben die somatische Langzeitentwicklung von sehr unreifen Frühgeborenen in Deutschland.

Ergebnisse

204 Mädchen und 214 Jungen wurden anhand potentieller Risikofaktoren untersucht. 27 Kinder starben und konnten nicht in den Nachsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden. Einen Überblick über die Kohorte liefert Tabelle 1. 62% der Kohorte, die zu 24 Monaten untersucht wurde, zeigte ein suffizientes Aufholwachstum (≥ 10 Perzentile) für die Körpergröße sowie 58% für das Körpergewicht (Tab. 2). In der durchgeföhrten geschlechterspezifischen linearen Regressionsanalyse konnte herausgearbeitet werden, dass die betrachteten Einflussfaktoren Sepsis, NEC, Intraventrikuläre Hämorragie (IVH), Physiotherapie, heilpädagogische Frühförderung und Ernährung keine signifikante Wirkung auf das Aufholwachstum der Kinder ausüben. Lediglich die BPD erwies sich in den Analysen als nahezu durchgehend signifikanter Einflussfaktor auf das Aufholwachstum der Jungen ($p(\text{Gewicht})=0,002$; $p(\text{Größe})=0,021$) und Mädchen ($p(\text{Größe})=0,028$) zu (korrigiert) 24 Monaten (Abb. 1). In der Gruppe der an BPD erkrankten Kinder konnte dennoch ein Aufholwachstum bei 60% (Größe) bzw. 57% (Gewicht) zu (korrigiert) 24 Monaten verzeichnet werden. Die Vergleichsgruppe erzielte hier ein Aufholwachstum zu 77% (Größe) bzw. 76% (Gewicht) (Tab. 2).

Material & Methoden

Diese retrospektive monozentrische Studie umfasst Kinder, die mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g bzw. 32 Schwangerschaftswochen (SSW) in der Neonatologie des Klinikum Südstadt Rostock in den Jahren von 2008 bis 2013 behandelt wurden. Nach Entlassung erfolgten ambulante Nachsorgeuntersuchungen im Alter von 3, 6, 9, 12 und (korrigiert) 24 Monaten. Um das Aufholwachstum zu evaluieren, wurden verschiedene Einflussfaktoren (z.B. Ernährung, BPD, Sepsis, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)) untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv, sowie mittels regressiver Regressionsanalyse.

Tab. 1 Deskriptive Statistik Kinder mit BPD zu (korrigiert) 24 Monaten. SD = Standardabweichung

	Jungen			Mädchen		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Aufnahmegewicht [g]	25	808,4	217,5	33	952,3	277,5
Aufnahmellänge [cm]	24	33,8	4,1	33	35,1	3,3
Kopfumfang bei Aufnahme [cm]	25	24,4	3,7	33	25,1	2,7
Gewicht 6 Monate [g]	22	4726,6	1091,7	27	5051,0	1070,5
Länge 6 Monate [cm]	22	55,4	4,1	27	57,5	4,2
Kopfumfang 6 Monate [cm]	20	37,9	1,7	26	39,6	2,3
Gewicht 12 Monate [g]	22	7480,6	1086,8	23	7568,1	1168,7
Länge 12 Monate [cm]	22	69,4	3,9	23	70,0	3,9
Kopfumfang 12 Monate [cm]	22	43,3	1,7	23	44,2	1,9
Gewicht 24 Monate [g]	13	10306,9	1427,6	22	10233,9	1551,7
Länge 24 Monate [cm]	13	82,9	4,6	22	83,8	4,4
Kopfumfang 24 Monate [cm]	13	46,7	1,3847	22	46,9	1,7

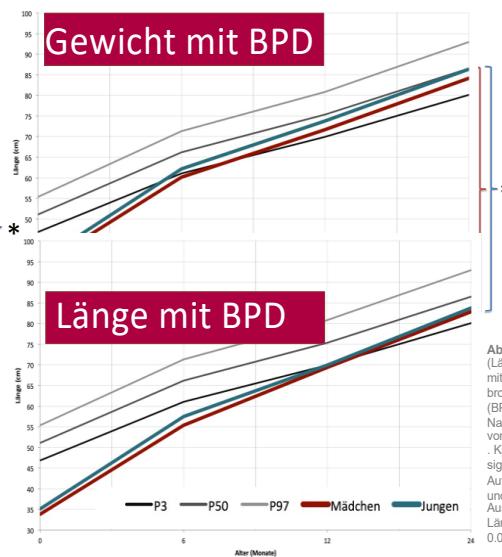
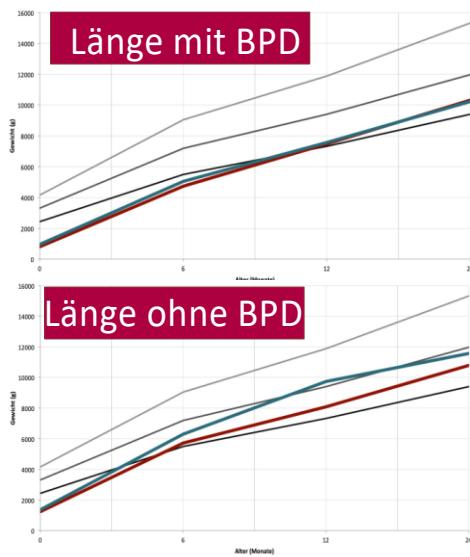


Abb. 1 Perzentilkurven (Länge, Gewicht) der Kinder mit und ohne bronchopulmonale Dysplasie (BPD) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen im Alter von 3,6,9,12 und 24 Monaten . Kinder mit BPD haben ein signifikant schlechteres Aufholwachstum der Größe und des Gewichtes. Ausgenommen hierbei ist die Länge der Mädchen. * p < 0,05

Tab. 2 Sufficientes Aufholwachstum in Prozent im Alter von 24 Monaten

	N	Gewicht	Länge
Kohorte	418	58,6	62,6
Jungen	214	72,8	65,2
Mädchen	204	66,7	64,6
BPD	58	57,1	60,0
Ohne BPD	326	75,6	78,9

Quellen [1] Jeffrey D et al. Ped. 2002 [2] Serenus F et al. JAMA. 2013 [3] Stoll BJ et al. Ped. 2010 Interessenkonflikt Es liegt kein Interessenkonflikt vor. Kontakt hanne.lademann@med.uni-rostock.de



ABBILDUNG 17: ZERTIFIKAT ÜBER DIE ANNAHME DER ZUR DISSERTATION GEHÖRENDEN VERBUNDPUBLIKATION

IX. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei allen Personen zu bedanken, die auf verschiedenste Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein herzliches Dankeschön richtet sich dabei an Herrn ChA PD Dr. med. habil. Dirk M. Olbertz, unter dessen Leitung all die für diese Arbeit relevanten Daten erhoben und alle Kinder mit Liebe und Expertise sowohl stationär als auch in den Nachuntersuchungen betreut wurden. Ohne die engagierte Arbeit von Herrn ChA PD Dr. med. habil. Olbertz und seinem Team der Klinik für Neonatologie des Klinikum Südstadt Rostock wäre diese Promotion nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Jan Däbritz bedanken, der es mir möglich gemacht hat unter seiner Leitung in der Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock zu promovieren. Seine Organisation, Ideengebung und konstruktive Kritik haben diese Arbeit besonders in turbulenten Zeiten vorangebracht.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Hanne Lademann, die mit viel Mühe, Geduld und natürlich fachlicher Expertise diese Arbeit gerade auch durch rückschlägige Phasen vorangetrieben hat und dabei immer ein offenes Ohr und motivierende Worte gefunden hat.

Darüber hinaus gilt mein Dank Frau PD Dr. habil. Änne Glass vom Institut für Biostatistik der Universität Rostock für Ihre Geduld, statistischen Erläuterungen und konstruktiven Besprechungen.

Ein weiterer Dank geht an meine Freundin, ehemalige Kommilitonin und Doktorandin J. Müller. Zusammen haben wir uns gerade die erste Phase in der Entstehung dieser Arbeit angenehm und freudig gestaltet. Aber auch in späteren Phasen konnten wir immer gegenseitig unseren Frust loswerden, uns anschließend wieder motivieren und gestärkt nach vorne blicken.

Unendlich dankbar bin ich vor allem meiner Mama. Sie ist die stärkste Frau, die ich kenne und hat immer alles für mich gegeben. Ohne ihren Einsatz und ihre Unterstützung in den letzten 30 Jahren hätte ich diese Arbeit nie schreiben können.

Danke Mami!

Ebenfalls überaus dankbar bin ich meinen Großeltern, die stets wie ein Fels in der Brandung waren und mir damit liebevoll mit allen Höhen und Tiefen meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben. Danke Omi, danke Opi!

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Freund für seine enorme Unterstützung in Form von anregenden Diskussionen, ehrlicher und konstruktiver Kritik und natürlich für seine ausgesprochene Geduld mit mir während der teils stressigen Schaffensphase. Danke fürs immer wieder auf den Boden holen!

Abschließend möchte ich unserer wundervollen Tochter schon jetzt dafür danken, dass sie seit mittlerweile über zwei Jahren jeden Tag bezaubernder und bunter macht.

XI. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Dissertation wurde unter Betreuung von Herrn PD Dr. med. habil. Dirk M. Olbertz, Chefarzt der Klinik für Neonatologie am Klinikum Südstadt, in enger Kooperation mit der Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock (Prof. Dr. med. Jan Däbritz, Dr. med. Hanne Lademann) erstellt.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

21.10.2021

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)

XII. LEBENSLAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen erscheint der Lebenslauf in der Onlineversion der Dissertation nicht.