

**Der Einfluss der Ernährung von Frühgeborenen  
mit einem Gestationsalter  
< 32 Schwangerschaftswochen und  
< 1.000 g Geburtsgewicht  
auf die Entstehung und den Schweregrad  
der bronchopulmonalen Dysplasie  
– eine retrospektive Analyse**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grads eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Weigand, Theresa, geb. Thiess  
aus München

Gießen 2023

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Abteilung für  
Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie,  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Harald Ehrhardt

Gutachter: Prof. Dr. Dr. István Vadász

Tag der Disputation: 24.03.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung in die Thematik</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Frühgeburtlichkeit und deren langfristigen Morbiditäten</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Die bronchopulmonale Dysplasie</b> .....	<b>4</b>
1.2.1	Pathophysiologie der multifaktoriellen Erkrankung .....	6
1.2.1.1	Überblick der Lungenentwicklung.....	6
1.2.1.2	Einflussfaktoren der BPD .....	8
1.2.2	Bisheriger Stand der Prävention und Therapie .....	12
<b>1.3</b>	<b>Der Einfluss von Ernährung auf die BPD</b> .....	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1</b>	<b>Ethikvotum</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2</b>	<b>Studientyp und Untersuchungszeitraum</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3</b>	<b>Studienkollektiv</b> .....	<b>23</b>
2.3.1	Einschlusskriterien.....	23
2.3.2	Ausschlusskriterien.....	23
<b>2.4</b>	<b>Datenbank und Statistik</b> .....	<b>25</b>
2.4.1	Datenerhebung .....	25
2.4.1.1	Erfassung von Grunddaten der Patienten .....	26
2.4.1.2	Erfassung der Ernährungsparameter .....	26
2.4.1.3	Erfassung der Parameter zu Beatmung und BPD .....	30
2.4.1.4	Erfassung von Komorbiditäten und Outcome-Parametern .....	31
2.4.2	Statistik .....	32
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Charakterisierung der Kohorte</b> .....	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Auftreten von Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit</b> .....	<b>37</b>
<b>3.3</b>	<b>Verteilung der BPD-Inzidenz über den Erfassungszeitraum</b> .....	<b>40</b>
<b>3.4</b>	<b>Nährstoffzufuhr während der ersten 14 Lebenstage</b> .....	<b>41</b>
3.4.1	Durchschnittliche tägliche Nährstoffzufuhr in den ersten 14 Lebenstagen .....	41
3.4.2	Separate Analyse der enteralen Nahrungszufuhr in den ersten 14 Lebenstagen.....	48
3.4.2.1	Zufuhr von Muttermilch und Muttermilchsupplementierung .....	49
3.4.2.2	Nahrungsunverträglichkeit in den ersten 14 Lebenstagen .....	49

<b>3.5</b>	<b>Nährstoffzufuhr nach den ersten 14 Lebenstagen .....</b>	<b>50</b>
3.5.1	Nährstoffzufuhr am 28. Lebenstag.....	50
3.5.2	Nährstoffzufuhr am Tag der Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche .....	51
<b>3.6</b>	<b>Gewichtsentwicklung innerhalb der Kohorte.....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>56</b>
<b>4.1</b>	<b>Charakterisierung der Kohorte.....</b>	<b>56</b>
<b>4.2</b>	<b>Auftreten von Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit.....</b>	<b>58</b>
<b>4.3</b>	<b>Verteilung der BPD-Inzidenz über den Erfassungszeitraum .....</b>	<b>58</b>
<b>4.4</b>	<b>Nahrungszufuhr während der ersten 14 Lebenstage .....</b>	<b>59</b>
4.4.1	Durchschnittliche tägliche Nährstoffzufuhr in den ersten 14 Lebenstagen .....	59
4.4.2	Analyse der enteralen Zufuhr in den ersten 14 Lebenstagen .....	62
4.4.2.1	Zufuhr von Muttermilch und deren Anreicherung .....	62
4.4.2.2	Nahrungsunverträglichkeit.....	63
<b>4.5</b>	<b>Nährstoffzufuhr nach den ersten 14 Lebenstagen und Gewichtsentwicklung .....</b>	<b>64</b>
<b>4.6</b>	<b>Einschränkungen der Studie .....</b>	<b>66</b>
<b>4.7</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>67</b>
<b>4.8</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>100</b>
11.1	SPSS-Befehl zur Durchführung der partiellen Korrelation .....	100
11.2	Erfasste Parameter in den Erhebungstabellen .....	101
	<b>Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>104</b>
	<b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>105</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>106</b>

## **1 Einführung in die Thematik**

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist die chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen multifaktoriellen Ursprungs. Sie charakterisiert sich durch eine Störung der physiologischen Lungenentwicklung vornehmlich im späten kanalikulären und sakkulären Stadium und geht mit lebenslangen Konsequenzen einher. [77, 86, 159] Sie hat nicht nur enorme Auswirkungen auf die somatische und psychomotorische Entwicklung des Frühgeborenen (FG), sondern nimmt aufgrund der lebenslangen Einschränkungen auch großen Einfluss auf die wirtschaftlichen Kosten des Gesundheitssystems. Die Neonatologie hat enorme Fortschritte bei der Behandlung von Frühgeborenen gemacht, die Bemühungen zur Prävention und Therapie der BPD waren bisher aber nur teilweise erfolgreich. [32] Die Bedeutsamkeit der Ernährung als weiterer Einflussfaktor auf Entstehung und Schweregrad dieser Erkrankung trat erst kürzlich in den Fokus der Forschung. Da bereits bekannt ist, wie wichtig die Ernährung für die somatische und psychomotorische Entwicklung von Frühgeborenen ist, überrascht diese Wissenslücke. [118] In dieser Arbeit wird deshalb untersucht, inwiefern sich die postnatale Ernährung von Frühgeborenen auf die Inzidenz und den Schweregrad der BPD auswirkt.

### **1.1 Frühgeburtlichkeit und deren langfristigen Morbiditäten**

Die Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation, WHO) definiert Frühgeborene als Kinder, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. weniger als 259 Tagen nach dem ersten Tag (d) der letzten mütterlichen Menstruation geboren werden. [204] Die Definition der Frühgeburtlichkeit lässt sich zusätzlich anhand des Gestationsalters (GA) und des Geburtsgewichts (GW), wie in Tabelle 1 aufgeführt, unterteilen [87, 120, 147]:

**Tabelle 1: Unterteilung der Frühgeburtlichkeit anhand von GA und GW.** Unterteilung der Frühgeburtlichkeit anhand des Gestationsalters (GA) und Geburtsgewichts (GW). [120, 147]

Bezeichnung	Gestationsalter [Wochen]	Bezeichnung	Geburtsgewicht [g]
Extreme Frühgeburt (engl.: extremely preterm)	< 28	Extrem niedriges Geburtsgewicht (engl.: extremely low birth weight, ELBW)	< 1.000
Ausgeprägte Frühgeburt (engl.: very preterm)	28 – < 32	Sehr niedriges Geburtsgewicht (engl.: very low birth weight, VLBW)	< 1.500
Moderate Frühgeburt (engl.: moderate preterm)	32 – < 34	Niedriges Geburtsgewicht (engl.: low birth weight, LBW)	< 2.500
Späte Frühgeburt (engl.: late preterm)	34 – < 37		

Im Jahr 2010 lag die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit weltweit bei ca. 15 Millionen Fällen pro Jahr. Das entspricht ungefähr 11 % aller Lebendgeburten weltweit. Jedoch variiert die Frühgeburtenrate stark zwischen verschiedenen Ländern. Auf nationaler Ebene reicht die geschätzte Frühgeburtenrate von etwa 5 % in mehreren nordeuropäischen Ländern bis zu 18 % in Malawi. Die Raten sind mit 11,8 % in Ländern mit niedrigen Einkommen am höchsten, gefolgt von 11,3 % in Ländern mit mittleren Einkommen. Am niedrigsten ist die Frühgeburtenrate in Ländern der oberen Mitte und mit hohem Einkommen (9,4 % bzw. 9,3 %). [30, 115] Es zeigen sich jedoch auch hohe Frühgeburtenraten in Ländern mit einem hohen Einkommen, z. B. den Vereinigten Staaten von Amerika (engl.: United States of America, USA) mit 12,0 % und Österreich mit 10,9 %. [30] Die Frühgeburtlichkeit stellt einen der Hauptgründe für Kindersterblichkeit während der Neonatalperiode sowie der unter 5-jährigen dar und etwa eine Millionen Kinder sterben an den direkten Folgen einer Frühgeburt weltweit jährlich. [115, 147] Auch in Deutschland beträgt die Frühgeburtenrate 9 %. Dies entspricht einer der höchsten Raten in Europa. [17] Obwohl die Zahl der Frühgeborenen über die letzten Jahre stabil blieb, hat der Anteil der Kinder, die vor Ende der 28. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, zwischen 2001 und 2010 um 65 % zugenommen. [155] Die Ursachen hierfür sind noch nicht abschließend geklärt, wobei mütterliche Risikofaktoren für eine Frühgeburtlichkeit damit in Verbindung gebracht werden wie z. B. ein junges, aber auch fortgeschrittenes mütterliches Alter, kurze Schwangerschaftsintervalle, niedriger oder hoher mütterlicher Body-Mass-Index (BMI), Mehrlingsschwangerschaften, insbesondere auch durch den Zusammenhang mit

unterstützenden Verfahren der Reproduktionsmedizin, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Nikotinkonsum und Infektionen. [64, 71]

Fortschritte in der Perinatalmedizin haben entscheidend dazu beigetragen, dass die Überlebenschancen der extremen Frühgeborenen steigen. [4, 141, 173] Zu diesen Fortschritten gehören pränatale Screenings, die Gabe von antenatalen Steroiden, die Surfactant- und Coffein-Therapie sowie schonendere Beatmungsformen und verbesserte Ernährungsstrategien. Aktuell überleben mehr als 90 % aller Frühgeborenen, die in industrialisierten Ländern vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren werden. [30] In den USA kam es zwischen 2000 und 2011 zu einer Steigerung der Überlebensrate von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 22 + 0 und 24 + 6 von 30 % auf 36 %. [30, 206]

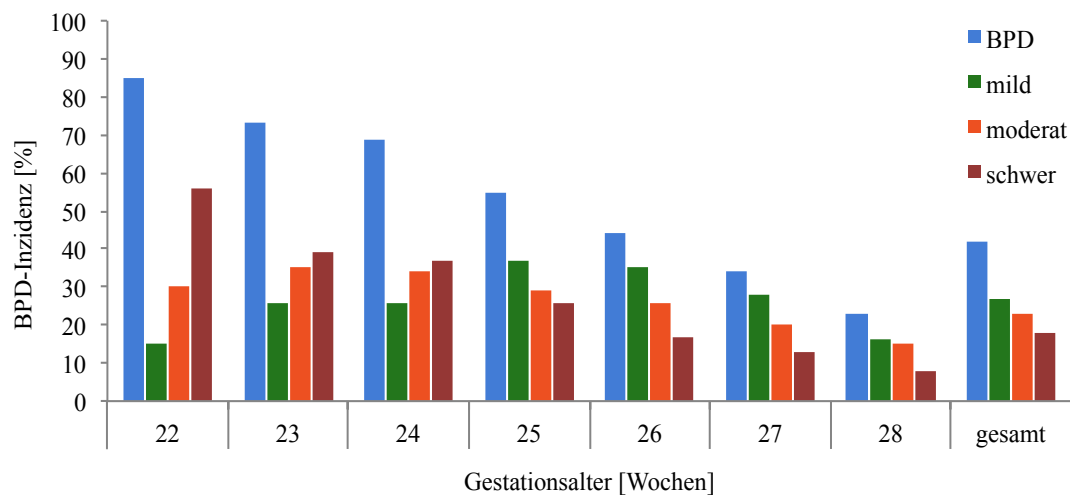
Die Überlebenden der kritischen Anfangsphase leiden jedoch häufig unter lebenslangen Einschränkungen und Behinderungen. [31] Die Unreife der Organsysteme führt sowohl zu akuten als auch zu chronischen Komplikationen, die sich umgekehrt proportional zu Gestationsalter und Geburtsgewicht verhalten. [30] Zu diesen gehören z. B. intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH), die Retinopathia praematurorum (ROP), der persistierende Ductus arteriosus (PDA), das Atemnotsyndrom (ANS) und die BPD, die nekrotisierende Enterokolitis (engl.: necrotizing enterocolitis, NEC) sowie peri- und postnatale Infektionen. Hinzu kommen Zerebralparenzen, Seh- und Hörstörungen sowie kognitive und motorische Entwicklungsretardierungen. Diese Komplikationen führen dazu, dass sich Frühgeborene, deren Familien und auch die globale Gesellschaft sowohl enormen Hürden durch lange Krankenhausaufenthalte, umfangreiche Nachsorgen, andauernde medizinische Versorgung, Heimsauerstofftherapie, besondere Impfempfehlungen und Therapien, als auch schulischen Förderungen stellen müssen. Entsprechend entsteht eine hohe finanzielle Belastung für die Betroffenen und das Gesundheitssystem. [30, 98, 139]

Die BPD stellt eine der bedeutendsten Langzeitfolgen der Frühgeburtlichkeit dar und geht mit gravierenden Lebenseinschränkungen einher. Die aktuellen therapeutischen Optionen begrenzen sich auf nur wenige medikamentöse Therapien mit nur mäßigem Erfolg die Erkrankungsinzidenz zu senken. Aus diesem Grund soll in dieser Arbeit der Einfluss von Ernährung als potenzielle Interventionsmöglichkeit auf Prävention und die Ausprägung dieser Erkrankung thematisiert werden. [18, 124]

## 1.2 Die bronchopulmonale Dysplasie

Die bronchopulmonale Dysplasie als Lungenerkrankung des Frühgeborenen ist eine der prognostisch wichtigsten sowie frühesten Krankheitsbilder der Kindheit und stellt somit eine bedeutsame chronische Erkrankung dar. Sie wurde erstmals im Jahre 1967 bei moderaten Frühgeborenen (durchschnittliches Gestationsalter von 34 Schwangerschaftswochen und Geburtsgewicht von 2311 g) beschrieben. [133] Damals galt die Zufuhr von zusätzlichem Sauerstoff als die primäre Therapie des schweren Atemnotsyndroms und die Mortalität lag bei mehr als 50 %. [133] Definiert wird die Erkrankung nach Jobe und Bancalari. [95] Diese Definition wurde durch das „Nationale Institut für Kindergesundheit und menschliche Entwicklung“ (engl.: National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) modifiziert. Frühgeborene unter der 32. Schwangerschaftswoche, bei denen eine Behandlung mit  $> 21$  % Sauerstoff für mindestens 28 Tage oder die Notwendigkeit einer Sauerstoffzufuhr oder einer Atemunterstützung am Tag der korrigierten vollendeten 36. Schwangerschaftswoche vorliegt, erfüllen die Kriterien der BPD. Die Erkrankung wird abhängig von der Notwendigkeit bzw. Höhe einer supplementären Sauerstoffgabe und/oder Atemunterstützung mit 36 + 0 Schwangerschaftswochen in eine „milde“, „moderate“ und „schwere“ Form unterteilt (genauere Definition s. 2.4.1.3 Erfassung der Parameter zu Beatmung und BPD). [95, 187]

Die BPD-Inzidenz verhält sich indirekt proportional zu Gestationsalter und Geburtsgewicht. [173, 187] Dies wurde in Abbildung 1 verdeutlicht. Ab der 25. Schwangerschaftswoche nimmt das Auftreten einer schweren BPD ab und eine milde BPD ist die am häufigsten vorliegende Ausprägung der Erkrankung (s. Abbildung 1). [173]



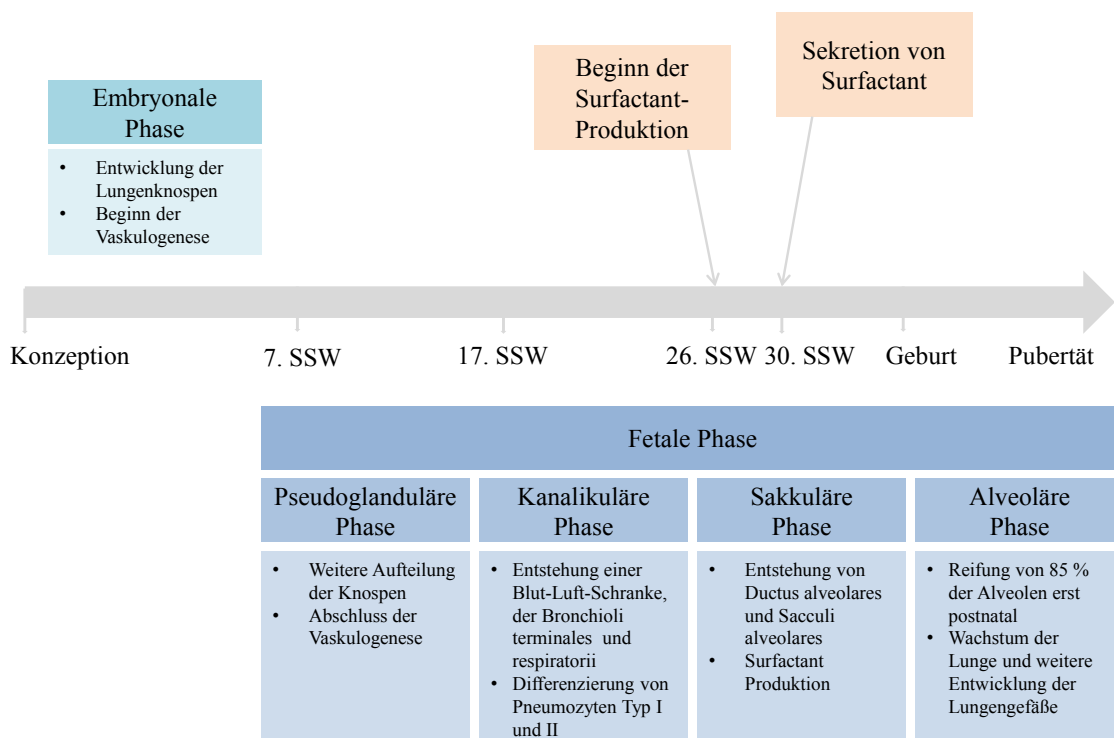
**Abbildung 1: Verteilung der BPD-Inzidenz abhängig vom Gestationsalter.** Darstellung der Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Grafik erstellt anhand der Daten von Stoll et al. (2010). [173]

Trotz der Weiterentwicklungen in der Neonatologie zeigen sich bei Betrachtung der Inzidenz große Unterschiede zwischen den verschiedenen neonatologischen Versorgungszentren. Das ist auf die vielen und multifaktoriellen Risikofaktoren der Erkrankung, deren bisherige (nicht vereinheitlichten) Präventions- und Behandlungsmethoden und die Verwendung unterschiedlicher Definitionen der Erkrankung zurückzuführen. [186] In den letzten Jahrzehnten gab es in der neonatalen Intensivpflege enorme Verbesserungen, die zu einem deutlichen Anstieg der Überlebensraten von Extremfrühgeborenen geführt haben. [32] Trotz pränataler und postnataler Interventionen bleibt die BPD aber die häufigste und schwerste chronische Atemwegserkrankung von Frühgeborenen. Die Inzidenz liegt zwischen 15 % und 42 % bei Frühgeborenen, die mit weniger als 32 Schwangerschaftswochen geboren werden und hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten nicht verändert. [32, 76, 131, 173] Diese Inzidenz ist u. A. die Folge einer verbesserten Überlebensrate von (Extrem-) Frühgeborenen. Heutzutage überleben viele Frühgeborene, die vor Jahrzehnten gestorben wären. Jedoch entwickeln diese häufig eine BPD. [47, 165, 173]

## 1.2.1 Pathophysiologie der multifaktoriellen Erkrankung

### 1.2.1.1 Überblick der Lungenentwicklung

Die Entwicklung der Lunge aus Endo- und Mesoderm startet während der Organogenese in der 4. Schwangerschaftswoche. Sie lässt sich histologisch in die embryonale Phase mit Anlage der Lungenknospen und in die fetale Phase mit dichotomer Verzweigung des Bronchialbaums unterteilen, wobei sich die fetale Phase noch weiter in das pseudoglanduläre, kanalikuläre, sakkuläre und alveoläre Stadium untergliedert (s. Abbildung 2). [131]



**Abbildung 2: Phasen der Lungenentwicklung.** Dargestellt ist die Lungenentwicklung anhand eines Zeitstrahls von Konzeption bis zur Pubertät. Schwangerschaftswoche (SSW), Lebensjahr (LJ). Abbildung modifiziert nach Mullasseray et al. (2015). [131, 181]

Am Ende der 7. Schwangerschaftswoche hat die Lunge das Muster der zentralen Vaskularisierung einer ausgereiften Lunge erreicht und die Lobär- und

Segmentbronchien wurden gebildet. [131] Die pseudoglanduläre Phase konzentriert sich auf die weitere Aufteilung der Lungenknospen und schließt mit der fertigen Vaskularisierung ab. [131] Während des kanalikulären Stadiums (7.–26. Schwangerschaftswoche) differenzieren sich Pneumozyten Typ I und II, wodurch die Blut-Luft-Schranke entsteht. [131] In der sakkulären Phase (ab der 26. Schwangerschaftswoche) beginnt die physiologische Surfactant<sup>1</sup>-Produktion, dessen Sezernierung in die Atemwege jedoch erst in der 30. Schwangerschaftswoche erfolgt. [37] Durch einen im Verlauf ansteigenden Cortisolspiegel wird die Surfactant-Produktion und -Sekretion zusätzlich stimuliert. [113] Surfactant besteht aus Lipiden sowie Proteinen und dient zur Reduktion der Oberflächenspannung in den Alveolen, wodurch die Ausdehnung der Lunge postnatal ermöglicht und ein Kollaps der Alveolen am Ende der Ausatmung vermieden wird. [138] Die alveoläre Phase beginnt kurz vor der Geburt und dauert bis zum Ende der Pubertät an, denn 85 % der Alveolen werden erst postnatal ausgebildet. [2, 37, 181]

Kommt es zu einer Frühgeburt, wird die normale intrauterine Lungenentwicklung während der späten kanalikulären bzw. der sakkulären Phase gestört. Dieser Zeitpunkt stellt jedoch eine besonders vulnerable Phase der Lungenentwicklung dar, da hier die entscheidende Entwicklung der Gasaustauschflächen stattfindet. [159] In der Pathogenese der BPD kommt es zu einer Unterbrechung in dieser Entwicklungsphase. Toxizität durch Sauerstoffradikale sowie entzündliche Prozesse führen daraufhin durch ein Ungleichgewicht von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einem Einstrom von inflammatorischen Zellen, zu Apoptose und einer Inaktivierung von Surfactant. [20, 77, 86]

Wegen der steigenden Überlebenswahrscheinlichkeit der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g sowie der Einführung bestimmter Präventions- und Therapiemaßnahmen (z. B. der Gabe von antenatalen Steroiden zur Induktion der endogenen Surfactant-Produktion und der postnatalen exogenen Surfactant-Applikation, s. 1.2.2 Bisheriger Stand der Prävention und Therapie) hat sich das klinische und auch histomorphologische Erscheinungsbild der BPD verändert. [77, 142, 159] Die „neue“ BPD ist im Vergleich zur „alten“ BPD durch eine gestörte Entwicklung des

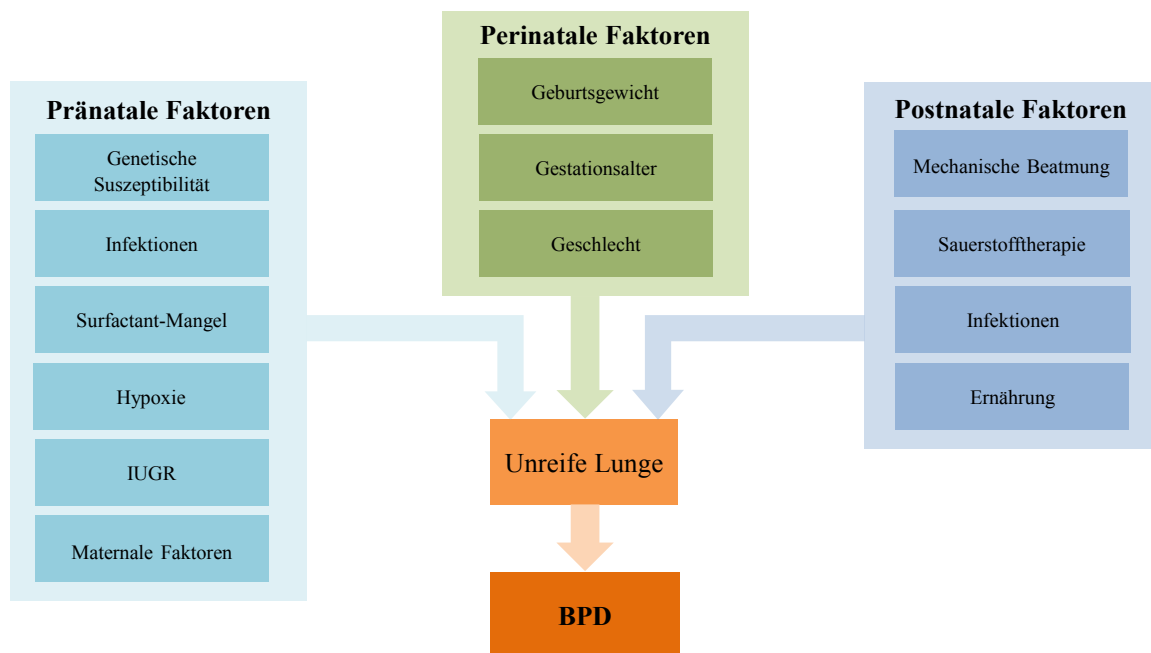
---

<sup>1</sup> Surfactant = Surface active agent

Lungenparenchyms statt eines Untergangs und einer schweren Fibrose des pulmonalen Gewebes charakterisiert und wird vor allem bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen beobachtet. Histopathologisch ist die Erkrankung durch leichtere Fibrosierungen geprägt. Hiervon sind sowohl die Alveolarisierung und die Gasaustauschkapazität als auch die pulmonale Angiogenese und die Zusammensetzung des Mesenchyms betroffen. [77, 85, 159] Dies zeigt sich in einer verminderten Anzahl von vergrößerten Alveolen, verdickten Septen und missgebildeten Lungengefäßen sowie in einer Rarefizierung und gestörten Distribution der mesenchymalen Stammzellen. [42, 77, 159] Das unterbrochene Wachstum der Lunge kann nicht aufgeholt werden und geht mit bleibenden Schäden einher. Dies führt zu Einschränkungen des weiteren somatischen Wachstums und der psychomotorischen Entwicklung mit relevanten Konsequenzen für die Lebenserwartung und die körperliche Leistungsfähigkeit durch lebenslange Restriktionen der Lungenfunktion, sodass später im Leben ein ähnlicher Phänotyp wie bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) auftreten kann. [55, 61, 92, 203]

#### **1.2.1.2 Einflussfaktoren der BPD**

Ätiologisch ist die Pathogenese der BPD komplex und multifaktoriell. Prä-, peri- und postnatale Ereignisse schädigen die unreife Lunge und tragen zur Entstehung der BPD bei. Eine Übersicht der verschiedenen Einflussfaktoren zeigt Abbildung 3.



**Abbildung 3: Übersicht wichtiger Einflussfaktoren der BPD.** Prä-, peri- und postnatale Faktoren wirken sich auf die unreife Lunge von Frühgeborenen aus und tragen so zur Pathogenese der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) bei. IUGR (engl.: intrauterine growth restriction, intrauterine Wachstumsretardierung). [7, 25, 32, 33, 60, 75, 82, 86, 99, 104, 105, 109, 123, 144, 156, 159, 161, 170, 173, 179, 188, 189, 192, 197, 200, 205]

### Pränatale Risikofaktoren

Eine gewisse genetische Suszeptibilität soll bei der Entwicklung der BPD eine Rolle spielen. [25, 161] Daten von frühgeborenen Zwillingen zeigen, dass monozygote Zwillinge eine höhere Übereinstimmung in der Entwicklung einer BPD in Bezug auf Erkrankungshäufigkeit und -schwere aufweisen, als heterozygote Zwillingspaare. [25] Auch die Ethnizität scheint von Bedeutung zu sein, denn in einer großen Kohortenstudie hatten dunkelhäutige Frühgeborene ein geringeres Risiko an einer BPD zu erkranken. [152] Bisher liegen jedoch nur widersprüchliche Ergebnisse zur genaueren Identifizierung genetischer Risikofaktoren vor. [144, 197]

Inflammatorische Prozesse in der unreifen Lunge spielen eine große Rolle in der Ätiologie einer BPD. Prä- und postnatale Infektionen mit Veränderungen des Mikrobioms der Lunge verstärken zusätzlich die bereits stattfindende proinflammatorische Reaktion der Lunge auf die Unterbrechung der physiologischen Entwicklung. Es kommt zu einer weiteren Reduktion der Alveolenanzahl und damit zu einer reduzierten Gasaustauschfläche sowie einer vereinfachteren Struktur der

Alveolen. [86, 159, 170] In Studien erwies sich bei vielen Frühgeborenen, die eine BPD entwickeln, histologisch eine Chorioamnionitis als Ursache für die Frühgeburtlichkeit, auch wenn klinisch keine Hinweise auf die Infektion vorlagen. [82, 205] Ebenso erhöhen postnatale Infektionen, die die Lungenentwicklung durch inflammatorische Prozesse, oxidativen Stress und Endothelschäden erneut behindern, die Inzidenz der BPD. [104, 109] Dies wird auch durch eine erhöhte Konzentration von proinflammatorischen und chemotaktischen Mediatoren im Trachealsekret von Frühgeborenen mit einer BPD im Vergleich zu Frühgeborenen ohne eine BPD bestärkt. [7, 78]

Pränatale Hypoxien führen in der unreifen Lunge zu einer Strukturveränderung der Alveolen. Die Alveolenzahl verringert sich und die Septen sowie Alveolen vergrößern sich, wodurch es zu einem ineffektiveren Gasaustausch kommt. [156, 189]

Frühgeborene unter 28 Schwangerschaftswochen mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) haben ein fast doppelt so hohes Risiko für eine BPD. [33, 63, 75] Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist komplex und noch nicht vollends verstanden. [76] Ein vermindertes Lungenwachstum mit Beeinträchtigung der terminalen Atemwege und der Gasaustauschflächen, einer gestörten Angiogenese sowie einer schwächeren Expression des Surfactant-Proteins und potenziell auch die Induktion einer verstärkten Entzündungsreaktion scheinen hier Einfluss zu haben. [33]

Ebenso haben maternale Risikofaktoren wie z. B. Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, Plazentainsuffizienz, geringes oder hohes Alter der Mutter bei Geburt, schwangerschaftsassozierte Erkrankungen mit arterieller Hypertonie und vaginale Hämorrhagien vor Entbindung des Kindes einen Einfluss auf die Entwicklung einer BPD. [60, 105, 123]

### **Perinatale Risikofaktoren**

Betrachtet man die Architektur einer unterentwickelten Lunge, ist ein niedriges Gestationsalter der bedeutendste Risikofaktor, der sich genauso wie das Geburtsgewicht zu Erkrankungsinzidenz und -schweregrad umgekehrt proportional verhält (s. auch Abbildung 1). [32, 173] Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 25 Schwangerschaftswochen entwickeln zu 50,1 % eine BPD, wohingegen Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 30 und 32 Wochen nur zu 4,1 %

erkranken. [105] Die Lunge von Frühgeborenen weist gleich mehrere Eigenschaften auf, die sie für eine BPD besonders vulnerabel macht. Dazu gehören: der Mangel an Surfactant, schlecht entwickelte Strukturen der Atemwege (extrazelluläre Matrix, Kollagen oder Elastin), unterentwickelte antioxidative Schutzmechanismen, eine herabgesetzte Compliance sowie eine inadäquate Flüssigkeitsresorption aus dem Parenchym. [32]

Ähnliches zeigt sich für den Einfluss des Geburtsgewichts: 70 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.000 g entwickeln eine BPD, aber nur 29,3 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.000 g und 1.500 g. [105]

Unabhängig von Geburtsgewicht und Gestationsalter haben männliche im Vergleich zu weiblichen Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko an einer BPD zu erkranken. Ursächlich dafür scheinen strukturelle, physiologische und hormonelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu sein. [105, 179]

### **Postnatale Risikofaktoren**

Obwohl eine mechanische Beatmung und eine Sauerstofftherapie während der ersten Lebenswochen für Frühgeborene überlebenswichtig sind, gelten sie als postnatale Einflussfaktoren der BPD. Vor allem durch ein Baro- oder Volutrauma bei zu hohen Tidalvolumina während der mechanischen Beatmung und durch Sauerstofftoxizität wird die Lunge geschädigt. Die Sauerstofftoxizität ist schon dadurch gegeben, dass nach der Geburt deutlich höhere arterielle Sauerstoffpartialdrücke für ein Überleben angestrebt werden müssen als sie im Mutterleib physiologisch sind. [7, 159] Dies erklärt das erhöhte Risiko eine BPD zu entwickeln, wenn in den ersten 2 Lebenswochen eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr notwendig ist. [192] Ebenfalls zeigt sich, dass bei Neugeborenen, die nach der Geburt mit wenig oder gar keiner zusätzlichen Sauerstoffzufuhr reanimiert wurden, ein geringeres Risiko an einer BPD zu erkranken, vorliegt. [99, 188] Man nimmt an, dass es zu einer Überproduktion von zytotoxischen reaktiven Sauerstoffmetaboliten und in der Folge zu Inflammation und dadurch letztlich zu einer Lungenschädigung kommt. Der vermehrte Sauerstoffbedarf direkt nach der Geburt ist zusätzlich begründet durch einen schlechteren Gasaustausch als Ausdruck der schlechter entwickelten Lunge von Frühgeborenen bei Geburt. [5, 20]

Eine entscheidende Bedeutung hat auch der Surfactant-Mangel, der bei Frühgeborenen durch die unterbrochene Lungenentwicklung vorliegt. Dadurch sinkt die Elastizität des Lungengewebes und es kommt zu einer Steigerung der Vulnerabilität durch externe Einflüsse, insbesondere bei der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung. [200]

Doch auch die Ernährung stellt einen Einflussfaktor auf die Entwicklung und den Verlauf einer BPD dar. [10, 33] Dies wird im Kapitel 1.3 genauer erläutert.

All diese Risikofaktoren wirken sich auf verschiedene Weise auf das Frühgeborene und die unterentwickelte Lunge aus und führen so zur Entwicklung der BPD. Aus diesen Einflussfaktoren lassen sich die Präventions- und Therapiemaßnahmen ableiten, auf die im folgenden Kapitel eingegangen wird.

### **1.2.2 Bisheriger Stand der Prävention und Therapie**

Trotz des enormen Fortschritts in der Behandlung von Frühgeborenen und im Verständnis der komplexen Pathomechanismen der BPD sind präventive und therapeutische Maßnahmen der Erkrankung auch heute noch limitiert und nur teilweise erfolgreich. [32] Außerdem weisen die verschiedenen neonatologischen Versorgungszentren große Unterschiede in den therapeutischen Ansätzen auf.

Ein Hauptpunkt in der Prävention der BPD ist die Vermeidung von Frühgeburten. Somit stellen alle Maßnahmen, die eine Frühgeburt verhindern eine Präventionsmaßnahme der BPD dar. Die Verbesserungen der pulmonalen Situation von Frühgeborenen in den letzten Jahren basieren hauptsächlich auf Veränderungen in der klinischen Versorgung. Zusätzlich gibt es gute wissenschaftliche Belege für den Einsatz von pränatalen Glukokortikoiden, intratrachealer Surfactant-Applikation, protektiver nichtinvasiver Beatmung, gezielten Sauerstoffsättigungswerten, frühzeitiger Coffeinbehandlung zur atemanaleptischen Therapie, und auch eingeschränkte Belege für die Substitution von Vitamin A sowie eine Flüssigkeitsrestriktion während der ersten Lebenstage. [32] Zudem wurden viele verschiedene Versuche unternommen, weitere Schäden durch Inflammation zu verhindern oder die weitere Organentwicklung zu fördern. [18, 124] Jedoch hat keine der bestehenden Strategien die Belastung der Frühgeborenen durch eine BPD signifikant verringert. [32] Dies bestätigt auch die seit Jahre größtenteils

unveränderte Erkrankungsinzidenz. [32, 76, 173] Auf die verschiedenen Behandlungs- und Therapiemöglichkeiten wird im Folgenden nun näher eingegangen.

### **Antenatale Steroidapplikation**

Die antenatale Steroidapplikation wird bei Müttern zwischen der 22 + 0. und der 33 + 6. Schwangerschaftswoche angewendet, die in den nächsten 7 Tagen unter einer drohenden Frühgeburt leiden. [149] Hierzu werden der Mutter zur Induktion der Lungenreife (LRI) im Abstand von 24 h zweimal 12 mg Betamethason intramuskulär appliziert, wodurch es zu einer beschleunigten Reifung der Pneumozyten Typ II beim Fetus kommt. Zusätzlich wird die Proteinproduktion und Phospholipidsynthese angeregt. Folglich steigt der Surfactant-Gehalt in der unreifen Lunge. [149] BPD-Inzidenz und -Schweregrad konnten nach der Durchführung einer Lungenreife signifikant reduziert werden. [72, 79] Auch das Auftreten eines Atemnotsyndroms sowie die notwendige Dauer einer mechanischen Beatmung und Sauerstofftherapie konnten dadurch signifikant gesenkt werden. [72, 79] Die Effektivität der Maßnahme ist abhängig von der Länge des Intervalls zwischen abgeschlossener Steroidapplikation und Zeitpunkt der Entbindung. Die Therapie gilt 24 Stunden nach der 2. Steroidgabe als abgeschlossen. Das Outcome der Frühgeborenen ist am besten, wenn das Intervall zwischen abgeschlossener LRI und Geburt bei weniger als 7 Tagen liegt. [111, 198] Die Applikation sollte dennoch nicht standardmäßig, sondern nur bei sicheren Anzeichen einer drohenden Frühgeburt erfolgen, um dieses Zeitintervall nicht zu verpassen. Außerdem können potenzielle Nebenwirkungen auftreten, die die neurokognitive Entwicklung betreffen und insbesondere das Risiko einer Zerebralparese erhöhen. Zusätzlich können dadurch endokrinologische Abläufe negativ beeinflusst werden. [13, 28]

### **Exogene Surfactant-Applikation**

Endogenes Surfactant ist ein Gemisch aus Phospholipiden und den Surfactant-Proteinen A, B, C und D. [138, 201] Die Synthese von Surfactant hängt von der Differenzierung der Pneumozyten Typ II ab. [138, 201] Da ein Atemnotsyndrom durch einen primären Surfactantmangel der unreifen Lunge mit klinischen Zeichen einer Dyspnoe (erhöhte Atemfrequenz, Einziehungen, Zyanose, Stöhnen) gekennzeichnet ist, ist die Applikation von exogenem Surfactant hier von besonderer Bedeutung. [94] Es vermindert die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung und Sauerstoffzufuhr, wodurch

wiederum das Risiko, eine BPD zu entwickeln und/oder zu versterben, gesenkt wird. [48, 151, 166, 167] Nicht nur die Surfactant-Substitution allein, sondern vor allem auch die Art der Anwendung und das Beatmungsmanagement rund um die Surfactant-Applikation haben einen Einfluss auf die Entwicklung der BPD. [130] Surfactant kann dem spontan atmenden Frühgeborenen (unter Verwendung einer Atemunterstützung mittels kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck, engl.: continuous positive airway pressure, CPAP) verabreicht werden, bekannt als wenig invasive Surfactant-Applikation (engl.: less invasive surfactant administration, LISA) oder mittels der „Intubation-Surfactant-Extubation“-Methode (INSURE). [3, 130] Der Einsatz von mechanischer Ventilation und die Rate der BPD kann reduziert werden, wenn Surfactant beim spontan atmenden Frühgeborenen appliziert wird. [3, 73, 74]

Insbesondere die kombinierte Anwendung von antenatalen Steroiden und einer Surfactant-Applikation nach der Geburt ist Teil der Prävention und Therapie des Atemnotsyndroms und der BPD geworden. [96, 175]

### **Beatmungsstrategien**

Obwohl die mechanische Beatmung für Frühgeborene überlebenswichtig ist, stellt sie einen wichtigen Risikofaktor in der Pathogenese der BPD dar. [95] Die positive Druckbeatmung (engl.: positive pressure ventilation, PPV) und die Dauer der mechanischen Beatmung stehen in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung einer BPD. Deshalb wurden Strategien entwickelt, um durch die Beatmung entstehende Gewebetraumata und Inflammationen zu reduzieren und damit der Entstehung einer BPD entgegen zu wirken. Bei den Beatmungsformen lassen sich nicht-invasive von invasiven Beatmungsformen unterscheiden. Bei den invasiven Beatmungsformen kommen vor allem eine synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation (engl.: synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV) und eine Hochfrequenzoszillation (HFO) zum Einsatz. Zu den nicht-invasiven Atemunterstützungen zählen die CPAP-Beatmung, eine Atemunterstützung mittels Highflow-Nasenbrille (erwärmte befeuchtete Highflow-Nasenbrille, engl.: heated humidified highflow nasal cannula, HHHFNC) oder eine reine Sauerstoffzufuhr. [103]

Nachteilige Effekte durch die invasive Beatmung (meist SIMV) auf die unreife Lunge entstehen beispielsweise durch Volu- sowie Barotraumata und damit einem

eingeschränkten Gasaustausch, aber auch durch eine proinflammatorische alveoläre und vaskuläre Destruktion. [19] Etabliert hat sich deshalb die CPAP-Beatmung mit nasalem kontinuierlichem positivem Druck, um die Lunge zu schützen. [19] Durch eine Atemunterstützung mittels CPAP im Kreißsaal statt einer primären Intubation hat sich die Rate der Intubation mit Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und Surfactant-Gabe deutlich reduziert. [19] Reintubationsraten nach missglückten Extubationen konnten verringert und die Inzidenz der BPD reduziert werden. [126] CPAP kann auf verschiedene Weisen angewendet werden. Die Verwendung einer binasalen Gabelung („binasale prongs“) hat sich hierbei als am protektivsten herausgestellt. [50] Auch die HHHFNC-Therapie wird heute in der Neonatologie fast universell eingesetzt, ist aber bei Frühgeborenen mit Surfactant-Mangel und schwerer akuter Lungenfunktionsstörung in der Literatur dem CPAP untergeordnet. [19]

### **Inhalation von Stickstoffmonoxid**

Inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) ist eine effektive Behandlung bei respiratorischer Globalinsuffizienz im Rahmen eines persistierenden pulmonalen Hypertonus des Neugeborenen (PPHN). [53] Bei Frühgeborenen scheint eine Therapie nach neusten Erkenntnissen nicht wirksam zu sein. [15]

### **Flüssigkeitsrestriktion**

Das Ziel der Flüssigkeitsrestriktion besteht darin, die postnatale Entstehung eines pulmonalen Ödems durch eine zu hohe Flüssigkeitszufuhr und damit eine Lungenüberflutung zu vermeiden. Obwohl die Datenlage hierzu nicht ganz eindeutige Ergebnisse präsentiert, scheinen Frühgeborene mit einer restriktiveren Flüssigkeitszufuhr während der ersten Lebensstage ein besseres Outcome zu haben. [24, 135, 185, 199] Bei einer bestehenden BPD kann der Effekt der Flüssigkeitsrestriktion aber nicht nachgewiesen werden. [14] Meistens ist eine Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 140 – 150 ml/kg Körpergewicht (KG)/d ausreichend. [27] In schweren Fällen kann aber auch eine Reduktion auf 110 – 120 ml/kg KG/d erforderlich werden. Auch wenn im klinischen Alltag darauf geachtet wird, dass es nicht zu einer übermäßigen Flüssigkeitszufuhr kommt, sollte gleichzeitig die adäquate Ernährung des Kindes nicht vernachlässigt werden, um weiterhin ein kontinuierliches Wachstum zu gewährleisten. Der Energiebedarf bei Frühgeborenen mit einer BPD liegt aufgrund der erhöhten Atemarbeit bei 150 kcal/kg KG/d und der Proteinbedarf bei 3,5 –

4,5 g/kg KG/d. Es wird daher empfohlen die Kaloriendichte in einer geringeren Flüssigkeitsmenge durch Anreicherung der Nahrung (idealerweise der Muttermilch) zu erhöhen. [27, 146]

### **Medikamentöse Präventions- bzw. Therapiemöglichkeiten**

Bei der atemanaleptischen Therapie mit Coffein aufgrund des Apnoe-Bradykardie-Syndroms bei Frühgeborenen unter 1.000 g zeigt sich, dass die Gabe mit einer signifikanten Reduktion der BPD-Inzidenz einhergeht. [145] Insbesondere bei Beginn innerhalb der ersten 2 Lebenstage (LT) kann das Risiko einer BPD im Vergleich zu einer späteren Gabe reduziert werden. [145] Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass Coffein nicht nur über die Stabilisierung des Atemantriebs, sondern durch seine antiinflammatorischen Eigenschaften die Entstehung einer BPD vermindert. [176]

Auch ein im Vergleich zu Reifgeborenen verminderter Vitamin A-Spiegel bei Frühgeborenen kann zur Entstehung einer BPD beitragen, sodass die BPD-Inzidenz in mehreren Studien durch die intramuskuläre Gabe von Vitamin A signifikant verringert wurde. [6, 26, 116, 168, 182, 208]

Die postnatale Gabe von Glukokortikoiden (meist Dexamethason oder Hydrocortison) wurde eingeführt, um die Inzidenz der BPD durch deren antiinflammatorische Effekte sowie einer kurzfristigen Steigerung der Lungenfunktion und damit einer früher möglichen Extubation zu reduzieren. [196] Aufgrund von kurzfristigen unerwünschten Nebenwirkungen und auch potenziellen neurologischen Langzeitschäden, insbesondere des erhöhten Risikos einer Zerebralparese, wird der routinemäßige Gebrauch nicht empfohlen. [44, 54, 58] Zusätzlich ist weiterhin unklar, welche Dosis und welcher Zeitpunkt der Applikation zum besten Ergebnis nach Nutzen-Risiko-Abwägung führt. [57, 121] Auch bei der inhalativen Anwendung von Glukokortikoiden, z. B. Budesonid sind Nutzen und Risiken noch nicht abschließend geklärt. [16, 158]

Ebenso gibt es bei der Inhalation von Bronchodilatoren keine ausreichenden Hinweise auf eine langfristige Effektivität. Sie können jedoch bei akuten Ereignissen einer Bronchokonstriktion bei bereits etablierter BPD kurzfristig zu einem positiven Effekt führen. [51] Zu einer Verbesserung der BPD durch eine Therapie mit Diuretika liegt keine ausreichende Evidenz vor. [171, 172]

Bestandteil aktueller Forschungsvorhaben ist die Option der intratrachealen Applikation von Glukokortikoiden, die Anwendung von Wachstumsfaktoren und die Stammzelltherapie. [32, 86]

### **Prävention und Therapie am Standort der Studie**

Die Präventionsmaßnahmen sowie therapeutischen Optionen am Standort der Studie sind mittels klinikinterner Verfahrensanweisungen festgelegt. Die Lungenreifeinduktion mittels antenataler Steroide wurde bei Müttern mit einem Gestationsalter zwischen 24 + 0 und 33 + 6 Schwangerschaftswochen angewendet, die in den nächsten 7 Tagen unter einer drohenden Frühgeburt leiden.

Bei allen Frühgeborenen der Studie, die sich am CPAP über einen Rachentubus stabilisieren ließen, aber eine inspiratorischen Sauerstofffraktion (engl.: fraction of inspired oxygen,  $FiO_2$ )  $> 0,3 - 0,4$  hatten, wurde Surfactant ab 2014 mittels LISA gegeben, davor wurde Surfactant nach elektiver Intubation (Erklärung s. 1.2.2 Bisheriger Stand der Prävention und Therapie – Exogene Surfactant-Applikation) appliziert. Alle Frühgeborenen der Studie, die sich am Rachen-CPAP nicht stabilisieren ließen (fehlender Atemantrieb, ausgeprägte Dyspnoe, persistierende oder erneut ansteigende  $FiO_2 > 0,4$  nach ein- oder zweimaliger Gabe von LISA), erhielten bei einer anhaltenden  $FiO_2$  nach Intubation  $> 0,4$  100 – 200 mg/kg KG Surfactant. Beim Vorliegen von Kontraindikationen für LISA (z. B. keine klinische Stabilisierung ohne Intubation möglich, kein ausreichender Atemantrieb oder  $FiO_2 > 0,6$ , um dauerhaft eine Sauerstoffsättigung von 88 – 95 % zu erreichen), erfolgte die Surfactant-Applikation nach der Intubation.

Am Standort der Studie erhielten alle Frühgeborenen  $< 30 + 0$  Schwangerschaftswochen bereits im Kreißsaal eine atemanaleptische Therapie mit Coffein. Vitamin A wurde mit 2000 i. E./kg KG/d zunächst intravenös und nach Abschluss des enteralen Nahrungsaufbaus oral bis zu einem korrigierten Alter von 36 + 0 Schwangerschaftswochen verabreicht. Die tägliche Gesamtvolumenzufuhr wurde in den ersten Lebenstagen über ein Standardernährungsprotokoll mit Vorgabe der maximal zugeführten Flüssigkeitsmenge analog zu den in der Literatur vorliegenden Empfehlungen verabreicht und täglich individuell anhand des Flüssigkeitsstatus und des Natriumwerts im Serum angepasst. [97] Diuretika kamen nur zur Anwendung, wenn bei Frühgeborenen mit einer nicht-invasiven Beatmung eine respiratorische

Verschlechterung mit starkem Anstieg des Sauerstoffbedarfs in Zusammenhang mit einer deutlichen Flüssigkeitseinlagerung vorlag. Glukokortikoide wurden analog zur Literatur systemisch mittels Dexamethason über 10 Tage verabreicht, wenn Frühgeborene in der 3. – 6. Lebenswoche nicht von der invasiven Beatmung zu entwöhnen waren und mindestens ein Extubationsversuch gescheitert war oder aufgrund der hohen Beatmungseinstellungen und/oder des hohen Sauerstoffbedarfs eine Extubation nicht absehbar war. [56]

### **1.3 Der Einfluss von Ernährung auf die BPD**

Bisher existieren nur unzureichende Daten zum Einfluss der Ernährung auf die Inzidenz und den Schweregrad der BPD. Ein großer Schwerpunkt der Forschung wurde zuletzt auf den Zusammenhang von Ernährung und der psychomotorischen sowie somatischen Entwicklung von Frühgeborenen gelegt. Die derzeitigen Ernährungsrichtlinien und -empfehlungen leiten sich von den wissenschaftlichen Daten ab, die für die motorischen und kognitiven Leistungen gewonnen wurden. Das Ernährungskomitee der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (engl.: Committee on Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) hat diese Daten zusammengefasst. [1] Erst in den letzten Jahren wurde bekannt, wie wichtig die Ernährung von Frühgeborenen auch in Bezug auf das Lungenwachstum und damit die Prävention der BPD ist. Diese Wissenslücke ist im Zusammenhang mit der Pathogenese der BPD überraschend, da die kurzfristigen Vorteile einer hochkalorischen Ernährung für das somatische Wachstum und die psychomotorische Entwicklung hinreichend gut belegt sind. Tabelle 2 führt die für diese Arbeit relevanten Ernährungsempfehlungen der ESPGHAN auf.

**Tabelle 2: Empfohlene Zufuhr von Makro- und Mikronährstoffen.** Hier sind nur die für diese Arbeit relevanten Nahrungsbestandteile mit der durch die ESPGHAN empfohlene Zufuhr in pro kg KG/d aufgeführt. Körpergewicht (KG), Tag (d), Kalorien (kcal). [1]

Nährstoff	Empfohlene Zufuhr pro kg KG/d
Volumen [ml]	135,0 – 200,0
Kalorien [kcal]	110,0 – 135,0
Kohlenhydrate [g]	11,6 – 13,2
Protein [g]	
bei < 1 kg KG	4,0 – 4,5
bei 1 – 1,8 kg KG	3,5 – 4,0
Fett [g]	4,8 – 6,6
Eisen [mg]	2,0 – 3,0
Zink [mg]	1,1 – 2,0
Vitamin A [mg]	0,4 – 1,0
Vitamin E [mg]	2,2 – 11,0

Die empfohlene hohe Proteinzufuhr und das richtige Verhältnis von Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten verringern das Risiko für lebenslange Folgeerkrankungen nach einer Frühgeburt. [1, 45, 106] Zusätzlich ermöglicht die Betrachtung der Lipidzusammensetzung und der adäquaten Versorgung mit Mikronährstoffen eine weitere Optimierung der Nährstoffversorgung. [34, 164]

### **Einfluss von Ernährung auf die Entstehung und den Schweregrad der BPD**

Bereits 1988 wurde Unterernährung als Risikofaktor für eine BPD beschrieben und gezeigt, dass es bei einer Anorexia nervosa zu emphysemartigen Veränderungen in der Lunge kommen kann und in Tierexperimenten der Hungertod von Ratten zu einer Reduktion der Surfactantmenge führt. [68, 122, 125] Zusätzlich wurde bei einer um 33 % herabgesetzten Kalorienzufuhr im Tierexperiment mit ausgewachsenen Mäusen eine Verminderung der Alveolenzahl um 55 % beschrieben. [122]

In Bezug auf die BPD ist bisher bekannt, dass eine geringe enterale Zufuhr von Kohlenhydraten (KH), Fetten, Proteinen (EW) und der Kalorien (kcal) in den ersten 4 Lebenswochen das Risiko für eine BPD erhöht. [102, 119] Insbesondere in den ersten 14 Lebenstagen zeigte sich bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 27 + 0 und einer mechanischen Beatmung für < 10 Tage, dass eine Erhöhung der Kalorienzufuhr

um 10 kcal/kg KG/d zwischen Tag 7 und 27 mit einem signifikant geringeren Risiko für eine BPD einhergeht. Bei Frühgeborenen  $< 27 + 0$  mit einer mechanischen Beatmung für  $> 10$  Tage kam es bei gleichzeitig erhöhter Kalorien- und Proteinzufuhr auch zu einer Reduktion des Erkrankungsrisikos. [102] In einer weiteren Studie lag der Durchschnitt der täglichen Kalorienzufuhr in den ersten 4 Lebenswochen bei Frühgeborenen  $\leq 28$  Schwangerschaftswochen mit einem Geburtsgewicht  $\leq 1.000$  g in der Gruppe der Frühgeborenen mit einer BPD ebenfalls signifikant unterhalb der durchschnittlichen Zufuhr von Frühgeborenen ohne eine BPD. [119] Auch während der ersten 14 Lebenstagen unterschied sich die Kalorienzufuhr zwischen Frühgeborenen, die eine BPD entwickelten und Frühgeborenen, die keine BPD entwickelten erneut signifikant (76,1 kcal/kg KG vs. 91,1 kcal/kg KG). Hier war zusätzlich die Kohlenhydrat- und Fettzufuhr in der BPD-Gruppe signifikant erniedrigt (11,6 g/kg KG vs. 12,6 g/kg KG bzw. 2,5 g/kg KG und 3,4 g/kg KG). [183]

Laut einer Literaturübersicht sollten Frühgeborene mit einer diagnostizierten BPD idealerweise eine Flüssigkeitszufuhr von 135 – 150 ml/kg KG/d nicht übersteigen und eine Energiezufuhr von 120 – 150 kcal/kg KG/d erhalten. Die Empfehlungen für den Proteingehalt liegen bei mindestens 3,5 g/kg KG/d. [150]

Ein früher Beginn sowie ein rascher Abschluss des oralen Nahrungsaufbaus haben einen signifikanten positiven Einfluss auf die Entwicklung einer BPD. [108, 127, 199] Die jüngsten Analysen über die Vorteile einer frühzeitigen und raschen Erhöhung der enteralen Nahrungszufuhr bestätigen die Sicherheit eines solchen Ansatzes erneut. [22, 134] Der orale Nahrungsaufbau sollte also möglichst am 1. Lebenstag begonnen und täglich um 20 – 30 ml/kg KG/d gesteigert werden. [22, 150] Bei Frühgeborenen, die keine BPD entwickelten, dauert es 9,6 Tage bis 50 % des enteralen Nahrungsaufbaus abgeschlossen ist, wobei es bei Frühgeborenen mit einer BPD 11,5 Tage dauerte. [199] Hierbei unterschied sich nicht nur die täglich zugeführte enterale Gesamtaufuhr während der ersten 14 Lebenstagen signifikant, sondern auch die Menge der enteral zugeführten Kohlenhydrate, Proteine und Kalorien. Dieser Zusammenhang trat auf, obwohl durch die parenterale Ernährung die empfohlene Gesamtaufuhr der Makronährstoffe abgedeckt war und beide Gruppen somit eine identische Gesamtaufuhr an Makronährstoffen erhielten. [199] Die kumulative Gesamtflüssigkeitsmenge

während der ersten 14 Lebenstage war in beiden Gruppen sehr ähnlich und nicht signifikant. [199]

Muttermilch enthält eine Vielzahl von Nährstoffen und biologisch aktiven Substanzen, die die Bedürfnisse des Neugeborenen für das Wachstum und die Entwicklung abdecken. Zusätzlich sind diese Inhaltsstoffe hilfreich die angeborene Immunität und antibakterielle Funktionen, die zur Prävention der BPD wichtig sind, zu stärken. [52, 180] Es hat sich gezeigt, dass sich das Verabreichen von Muttermilch positiv auf die BPD-Inzidenz auswirken kann. [52, 88, 139, 169]

Zusätzlich ist eine adäquate Gewichtszunahme der Frühgeborenen von Vorteil. [35, 52, 70, 139, 169, 199] 67 % der Frühgeborenen mit einer BPD weisen auch nach der Entlassung eine Wachstumsstörung auf. [27, 101] Diese ist hauptsächlich auf Mangelernährung, insbesondere durch zu geringe Energiezufuhr, den erhöhten Atemaufwand und den somit erhöhten Kalorienverbrauch zurückzuführen. Das Ernährungsmanagement von Frühgeborenen sollte also ab dem ersten Lebenstag auf eine Reduktion respiratorischer Langzeitfolgen und der Förderung eines adäquaten Wachstums abzielen. Da jedoch bei einer erhöhten Zufuhr das Risiko einer Flüssigkeitsüberlagerung der Lunge steigt, muss die Ernährung individuell optimiert werden, um Nutzen und Risiko abzuwägen und gleichzeitig eine adäquate sowie kontinuierliche somatische Entwicklung zu gewährleisten. Eine hohe Energiezufuhr bei gleichzeitiger Volumenrestriktion ist nach wie vor eine Herausforderung und die Hauptursache für die Wachstumseinschränkung bei diesen vulnerablen Frühgeborenen. [150] Bei einer Flüssigkeitsrestriktion ist entsprechend eine hohe Kaloriendichte der zugeführten Nahrung bedeutsam. [27]

Der Zusammenhang zwischen Spurenelementen sowie Vitamin A (s. 1.2.2 Bisheriger Stand der Prävention und Therapie, Medikamentöse Präventions- bzw. Therapiemöglichkeiten), Inositol und mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist noch nicht vollends geklärt und Teil der aktuellen Forschung. [117, 150]

Insgesamt befassten sich bisher nur wenige Studien mit dem Einfluss der Nahrungszufuhr auf das pulmonale Outcome von Frühgeborenen, weshalb in dieser Arbeit untersucht wurde, inwiefern sich die postnatale Ernährung von Frühgeborenen auf die Inzidenz und den Schweregrad der BPD auswirkt.

## **2 Material und Methoden**

Die Dokumentation der pflegerischen und ärztlichen Maßnahmen erfolgte während der stationären Behandlung der Frühgeborenen durch das medizinische Personal in ein Patientendokumentationssystem. Die für die Fragestellung benötigten Daten wurden retrospektiv anhand dieser Patientendokumente in eine in IBM® SPSS Statistics selbstständig erstellte Datenbank übertragen.

### **2.1 Ethikvotum**

Die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen stimmte der Durchführung dieser Studie am 4. Mai 2014 unter Aktenzeichen 98/2014 zu. Da die Daten retrospektiv nach Abschluss der Behandlung und anonymisiert erhoben wurden, war das Einholen eines Patienteneinverständnisses nicht erforderlich. Die Erhebung der Daten begann nach der Genehmigung des Ethikvotums.

### **2.2 Studientyp und Untersuchungszeitraum**

Der Analyse liegt eine monozentrische, retrospektive und explorative Kohortenstudie zugrunde. Untersucht wurden alle Patienten, die in der Neonatologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM), Standort Gießen, im Zeitraum von 06.02.2006 bis 28.01.2017 geboren und postnatal stationär behandelt wurden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten und kein Ausschlusskriterium vorlag. Der lange Untersuchungszeitraum wurde gewählt, um eine repräsentative Kohortengröße zu erzielen und Variationen in der Ernährung auf Basis der Veränderungen in den Ernährungsleitlinien als Grundlage unterschiedlicher Nährstoffziele berücksichtigen zu können. Dabei ist zu beachten, dass die individuelle Nährstoffzufuhr wesentlich durch den Metabolismus des individuellen Frühgeborenen determiniert wird.

## 2.3 Studienkollektiv

Zum Studienkollektiv zählen 295 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.000 g und einem Gestationsalter von weniger als 32 + 0 Schwangerschaftswochen, die im Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, zur Welt kamen und sich dort postnatal bis zum Zeitpunkt der Entlassung in stationärer Behandlung befanden. Beim Perinatalzentrum des Universitätsklinikum Gießen handelt es sich um ein Zentrum der höchsten Versorgungsstufe (Level 1). Es ist damit auf die Betreuung von Früh- und kranken Neugeborenen spezialisiert.

### 2.3.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Studie galten:

- Geburtsgewicht von < 1.000 g
- Gestationsalter < 32 + 0 Schwangerschaftswochen
- Geburt im UKGM, Standort Gießen, oder Geburt außerhalb des UKGMs mit Verlegung nach Gießen innerhalb von 24 h postpartum

### 2.3.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Studie galten:

- Tod vor Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche
- Primär palliatives Vorgehen oder palliative Therapiezieländerung
- Verlegung in eine externe Klinik vor Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche
- Frühgeborene, die nicht im UKGM, Standort Gießen geboren und nicht innerhalb von 24 h dorthin verlegt wurden
- Fehlbildungen, vor allem von Lunge, Herz und des Magen-Darm-Trakts:
  - Lungenfehlbildungen und Fehlbildungen der Atemhilfsmuskulatur (z. B. Zwerchfellhernie, kongenitale zystische adenoide Malformationen, Lungensequester)

- Herzfehler (alle, außer persistierendes Foramen ovale, Atriumseptumdefekt, PDA, partielle Lungenvenenfehlmündung oder Anomalien der Herzklappen, die keine funktionelle Relevanz haben)
- Fehlbildungen des Magen-Darm-Trakts (Ösophagusatresie, Duodenalatresie, Pankreas anulare, Analatresie, Morbus Hirschsprung)
- Lungenhypoplasie durch Blasensprung vor der 20. Schwangerschaftswoche
- Entzündliche Darmerkrankungen wie nekrotisierende Enterokolitis und fokale intestinale Perforation (FIP)
- Spina bifida aperta
- Obstruktion der unteren Harnwege (engl.: lower urinary tract obstruction, LUTO)
- Stoffwechseldefekte mit metabolischer Entgleisung und/oder der Erfordernis einer Spezialdiät wie Galaktosämie, Phenylketonurie, Harnstoffzyklusdefekte, Organazidopathien
- Infektionen wie z. B. kongenitale Cytomegalievirus (CMV) -Infektion

Auswahl an Kriterien, die zu keinem Ausschluss führten:

- Klumpfuß oder andere Fehlstellungen oder Fehlbildungen der Extremitäten
- Hypospadie oder andere Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege, die keine funktionelle Relevanz haben wie isolierte Nierenzysten, Dilatation der Nierenbecken und ableitenden Harnwege ohne Einfluss auf die Urinausscheidung
- Fehlbildungen des zentralen Nervensystems, die sich nicht auf die Lebensprognose und die spontane Atemaktivität oder Nahrungsverträglichkeit auswirken (z. B. Aplasie des Septum pellucidum, Balkenagenesie, isolierte Zysten)
- Endokrinologische Störungen, die durch eine Hormontherapie zu behandeln sind (z. B. kongenitale Hypothyreose)

Die aufgeführten Krankheitsbilder sind für das Verständnis der Arbeit nicht relevant, weshalb sie nicht näher erläutert werden.

## 2.4 Datenbank und Statistik

Die folgenden Kapitel beinhalten Erklärungen bezüglich der Herangehensweise der Datenerfassung sowie der Methodik während der statistischen Aufarbeitung der Daten.

### 2.4.1 Datenerhebung

Die Akquirierung der Daten der 295 Patienten erfolgte anonymisiert unter Verwendung der elektronischen Patientendokumentationssysteme sowie der Papierakten der neonatologischen Intensiv- und Normalstation. Die auf den Stationen verwendeten elektronischen Dokumentationssysteme waren KissData Version 7.14.1.21362 und KAOS Version 3.0.0.1.

Die Erstellung der Datenbank und anschließende Analyse fand mittels SPSS Statistics Version 23.0.0.3 für Microsoft Windows von International Business Machines Corporation (IBM®, Armonk, New York, USA) statt. Bei der Datenbank wurde nicht auf bereits bestehende Modelle zurückgegriffen, sondern eigene Tabellen erstellt. Ein Teil der zu erhebenden Variablen wurden gemäß der Empfehlung für klinische Studien zum Thema Ernährung im Säuglingsalter ausgewählt, wobei einige der aufgelisteten Parameter für diese Fragestellung nicht relevant waren und somit nicht aufgeführt wurden. [107] Zusätzlich zu den Patientendaten der Frühgeborenen wurden auch mütterliche Parameter erfasst.

Auf eine doppelte Dateneingabe wurde aus zeitlichen und Kapazitätsgründen aufgrund der Vielzahl der erhobenen Items verzichtet. Um die Vollständigkeit und Richtigkeit dennoch sicherzustellen, wurde eine stichprobenartige Kontrolle der Datensätze nach Fertigstellung der Erfassung durchgeführt. Bei sehr komplexen Parametern wie dem Grad der BPD fand nach Abschluss der Dateneingabe eine unabhängige Überprüfung aller eingetragenen Werte durch den leitenden Oberarzt der neonatologischen Abteilung statt. Bei Dissens wurde der Einzelfall bewertet und ein Konsens hergestellt.

Die Datenbank umfasste insgesamt 606 verschiedene Parameter. Im Folgenden wird nur auf die Erhebung der Daten näher eingegangen, die in die vorgelegte Analyse

eingeflossen sind. Eine Auflistung dieser Parameter befindet sich im Anhang unter 11.2 Erfasste Parameter in den Erhebungstabellen.

#### **2.4.1.1 Erfassung von Grunddaten der Patienten**

Die zur Datenerfassung verwendete Tabelle (s. Anhang 11.2 Erfasste Parameter in den Erhebungstabellen – Erfasste Grunddaten der Patienten) enthält allgemeine Angaben zu den jeweiligen Frühgeborenen wie Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang, Geschlecht, die Geburt als Einzel- oder Mehrlingsgeburt sowie die Geburtsanamnese. Die Perzentilen für Körpermaße wurden aus dem deutschen Perinatalregister abgeleitet, wobei Frühgeborene mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung und einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile als „small for gestational age“ (SGA) definiert wurden. [190]

Die Parameter zur maternalen sowie Geburtsanamnese wurden anhand der mütterlichen Therapieberichte aus den Patientendokumentationssystemen erfasst. Gleiches galt auch für die Erhebung der Applikation von antenatalen Steroiden. Aufgrund der Effektivität, die vom Applikationszeitpunkt im Abstand zur Entbindung abhängig ist, wurde die Steroidanwendung in 3 Gruppen zu unterteilen. [132] Die vorgeburtlich verabreichten Steroide wurden als „keine abgeschlossene Therapie“ (< 24 h), „Entbindung innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Anwendung“ und Verabreichung „mehr als 7 Tage vor der Geburt“ kategorisiert.

#### **2.4.1.2 Erfassung der Ernährungsparameter**

Der Inhalt dieser Tabelle (s. Anhang unter 11.2 Erfasste Parameter in den Erhebungstabellen – Erfasste Ernährungsparameter) konzentriert sich auf die Erhebung der Ernährungsparameter. Die enterale und parenterale Nährstoffzufuhr wurde am Tag der Geburt (Tag 1) und an den Tagen 3, 5, 7, 10 und 14 erfasst. Zusätzlich wurde die Nährstoffzufuhr auch für den 28. Lebenstag und den Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche erhoben.

In der Hauptanalyse wurde die tägliche durchschnittliche Nährstoffzufuhr als Messwert für den Beobachtungszeitraum der ersten 14 Lebenstage gewählt. Sie wurde als Mittelwert aus der Gesamtzufuhr über die erfassten Zeitpunkte bis zum 14. Lebenstag berechnet. Die Zufuhr wurde für Kohlenhydrate, Protein, Fett, Eisen, Zink, Vitamin A und E, Kalorien sowie Gesamtvolumina erfasst. Die gesamte Flüssigkeitszufuhr schließt die parenterale und enterale Ernährung sowie alle kontinuierlichen Infusionen mit einer Dauer von mehr als 1 Stunde, jedoch keine Bolusgaben von Medikamenten, ein.

### **Definition des Rechengewichts**

Zu Beginn der Datenerhebung fand in dieser Tabelle der Dateneingabe die Dokumentation des Geburtsgewichts sowie des aktuellen Körpergewichts zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt statt. Bis die Frühgeborenen ihr Geburtsgewicht überschritten hatten, wurden die Nahrungsmengen unter Verwendung des Geburtsgewichts berechnet. Für den Fall, dass nach Überschreitung des Geburtsgewichts kein tatsächliches Gewicht dokumentiert war, verwendete man den Durchschnitt zwischen dem letzten und nächstdokumentierten Gewicht.

### **Enteral verabreichte Nahrungen und deren Berechnung**

Für die Erfassung der enteralen Nahrungsmenge des ersten Lebenstags betrachtete man die ersten 24 Lebensstunden. So sollte verhindert werden, dass es bei später am Tag geborenen Frühgeborenen im Vergleich zu früher geborenen zur unterschiedlichen Erfassung der Nahrungszufuhr kam.

Insgesamt erfolgte während des Untersuchungszeitraums die Verabreichung von 11 verschiedenen Formulanahrungen, welche bei gleicher Indikation nur sequentiell gegeben wurden, während bei unterschiedlicher Indikation die Nahrungen auch parallel eingesetzt wurden. In Tabelle 3 sind diese aufgeführt:

**Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Formulanahrungen.** Hypoallergen (HA), Post Discharge Formula (PDF), sehr niedriges Geburtsgewicht (engl.: very low birth weight, VLB).

Nahrung	Form
Aptamil Prematil HA <sup>®</sup>	Flüssig
Aptamil Pre <sup>®</sup> Anfangsmilch	Flüssig
Aptamil HA Pre <sup>®</sup> Anfangsmilch	Flüssig
Aptamil PDF Pulver <sup>®</sup>	Pulver
Nestlé Alfaré <sup>®</sup>	Pulver
Nestlé Beba Start HA Pre <sup>®</sup>	Flüssig
Nestlé Beba Pro Start Pre <sup>®</sup>	Flüssig
Nestlé Beba Frühgeborennahrung Stufe 1 <sup>®</sup>	Flüssig
Nestlé Beba Frühgeborennahrung Stufe 2 <sup>®</sup>	Flüssig
Humana 0 VLB <sup>®</sup> Frühgeborennahrung	Flüssig
Hipp HA Pre <sup>®</sup> Anfangsmilch	Flüssig

Dazu kamen außerdem 3 Nahrungszusätze, die in Tabelle 4 aufgelistet sind:

**Tabelle 4: Übersicht der verwendeten Muttermilchzusätze.** Frauenmilchsupplement (FM, FMS)

Nahrungszusatz	Form
Aptamil FMS 4,4 % <sup>®</sup>	Pulver
Nestlé Beba FM 85 <sup>®</sup>	Pulver
Aptamil Eiweiß Plus Pulver <sup>®</sup>	Pulver

Änderungen der Zusammensetzungen während des Untersuchungszeitraums wurden von allen Herstellern auf Nachfrage mitgeteilt und ab dem ersten Monat nach der Umstellung der Nahrung in die Berechnungen einbezogen. Den Umstellungen wurden die dokumentieren Bestelleingänge der Milchküche zugrunde gelegt.

Die Zusammensetzung der Muttermilch wurde auf Grundlage der wissenschaftlichen Daten und der erwarteten Veränderungen der Zusammensetzung nach der Geburt berechnet. [9, 39, 66, 69, 207] Bei den Inhaltsstoffen der Muttermilchzusätze wurde auf die Angaben der Hersteller zurückgegriffen.

Die Hinterlegung der Zusammensetzung für den jeweiligen Verwendungszeitraum der Formulanahrungen und der Muttermilchzusätze erfolgte mit automatisierten Berechnungen der Nährstoffmengen in der Datenbank. Aufgrund von potenziellen

Umstellungen in der Ernährung der Patienten innerhalb eines Tages legte man die Datenbank so an, dass 2 enterale Nahrungen erfasst werden konnten. Um die verabreichte Menge aller Nahrungsbestandteile einzeln analysieren zu können, fand eine separate Erfassung und Berechnung der Bestandteile statt.

### **Parenteral verabreichte Nahrungen und deren Berechnung**

Die parenteral verabreichten Nahrungen unterschieden sich zwischen Standardinfusionslösungen (Standard-Lösung 1. Tag, Basislösung peripher, Basislösung zentral), individuellen Infusionslösungen und speziellen Infusionslösungen wie Peditrace<sup>®</sup>, SMOFlipid<sup>®</sup> 20 %, Intralipid<sup>®</sup> 20 %, Soluvit N<sup>®</sup> und Vitalipid Infant<sup>®</sup> als 1:2 Gemisch sowie Aminopäd<sup>®</sup> 10 %.

Der Ablesezeitpunkt aller Infusionslösungen fand am jeweiligen Erfassungstag um 12:00 Uhr statt. Dies galt jedoch nicht für die Aufnahme der Infusionslösungen am 1. Lebenstag. Hier wurden die Infusionen 6 Stunden nach Aufnahme des Frühgeborenen auf die Intensivstation erfasst. Auch in Bezug auf die parenterale Ernährung wurde die Datenbank so angelegt, dass 2 Standardinfusionen und 2 individuelle Infusionen gleichzeitig erfasst werden konnten.

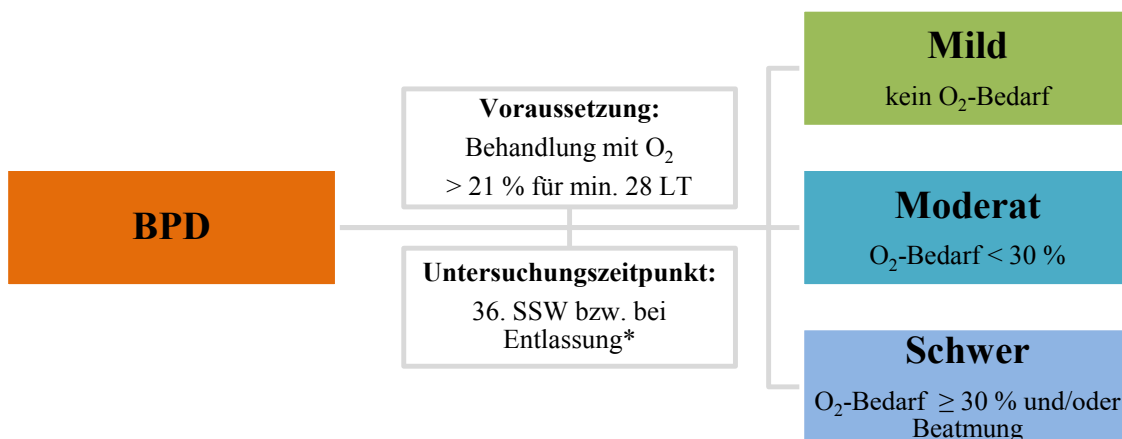
### **Definition von Nahrungsunverträglichkeit**

Anzeichen einer Nahrungsunverträglichkeit wie distendiertes Abdomen, Erbrechen, gallige oder hämorrhagische Magenreste, blutige Stühle sowie reduzierte oder pausierte enterale Nahrungszufuhr wurden aus dem klinischen Dokumentationssystem, einschließlich ärztlicher und pflegerischer Aufzeichnungen erfasst. Als Verringerung der enteralen Ernährung galt jede Reduktion der Menge im Vergleich zum erreichten Niveau, während die Unterbrechung der Ernährung als jede Pausierung der enteralen Ernährung unabhängig von der Dauer definiert wurde. Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie war eine genauere Unterscheidung der Anzeichen einer Nahrungsunverträglichkeit nicht möglich. In der Analyse wurde zum einen die Gesamtzahl der Ereignisse (Reduktion bzw. Pausierung der enteralen Zufuhr) erfasst, zum anderen die Anzahl der Frühgeborenen (Anzahl der Fälle), bei denen über den Beobachtungszeitraum die Nahrung pausiert bzw. reduziert wurde.

### 2.4.1.3 Erfassung der Parameter zu Beatmung und BPD

Die Tabelle zum Thema „Beatmung und BPD“ (s. Anhang 11.2 Erfasste Parameter in den Erhebungstabellen – Erfasste Parameter zu „Beatmung und BPD“) beinhaltet die Dauer der invasiven und nicht-invasiven Beatmung, das Datum der letzten Sauerstoffgabe und ob die Notwendigkeit einer Atemunterstützung am Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche bestand. Schlussendlich wurde festgelegt, ob eine BPD vorlag sowie deren Schweregrad bestimmt.

Der Schweregrad der BPD wurde gemäß der Konsensdefinition des NICHD bestimmt und in „keine“, „mild“, „moderat“ oder „schwer“ unterteilt. [95] Die Definition und die Unterteilung in die Schweregrade der Erkrankung sind in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4: Definition der BPD für Frühgeborene mit einem GA < 32 SSW.** Ein Frühgeborenes muss für min. 28 Lebenstage (LT) eine Sauerstoff-Zufuhr (O<sub>2</sub>) > 21 % benötigt haben, um die Kriterien einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) zu erfüllen. Am Tag der Entlassung oder der vollendeten 36. Schwangerschaftswochen (SSW) entscheidet sich abhängig vom O<sub>2</sub>-Bedarf bzw. der Notwendigkeit einer Beatmung der Schweregrad der Erkrankung. \* Ereignis, welches zuerst eintritt. Definition durch das NICHD. [95]

Als Voraussetzung für eine BPD muss ein Patient für mindestens 28 Tage eine Sauerstofftherapie benötigt haben. Als Untersuchungszeitpunkt gilt der Tag der vollendeten korrigierten 36. Schwangerschaftswoche bzw. der Zeitpunkt der Entlassung, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt.

Eine milde BPD liegt vor, wenn zum Zeitpunkt der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche keine weitere Atemunterstützung oder supplementäre Sauerstoffzufuhr notwendig ist.

Besteht zum Zeitpunkt der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche ein supplementärer Sauerstoffbedarf von weniger als 30 %, sind die Kriterien einer moderaten BPD erfüllt.

Sollte zum Zeitpunkt der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche eine invasive oder nicht-invasive Atemunterstützung und/oder ein Sauerstoffbedarf von mindestens 30 % notwendig sein, handelt es sich um eine schwere BPD.

Zu beachten ist, dass eine aufgrund eines akuten Ereignisses (z. B. Operation oder Infektion) erneut begonnene Atemunterstützung keine Verlängerung der Beatmungsdauer darstellt und die Unterstützung mit einer Highflow-Nasenkanüle als kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP) bewertet wurde, wenn beim endexpiratorischen Druck ein Wert von 3 Zentimeter Wassersäule (cmH<sub>2</sub>O) oder mehr erreicht wurde. [193, 202] Der Anteil des über eine Nasenbrille zugeführten Sauerstoffs in l/min wurde entsprechend der in der Literatur beschriebenen Methode in Prozent (%) umgerechnet. [193] Ein Tag mit Sauerstoffbedarf ist definiert als kontinuierliche Zufuhr über mindestens 12 h.

#### **2.4.1.4 Erfassung von Komorbiditäten und Outcome-Parametern**

Inhalt dieses Teils der Datenbank sind Nebendiagnosen und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (s. Anhang 11.2 Erfasste Parameter in den Erhebungstabellen – Erfasste Parameter zu „Komorbiditäten und Outcome“). Darunter fallen das ANS, die IVH und die ROP. Die Schweregrade von IVH, ROP und ANS entnahm man den Arztbriefen. Den international verwendeten Definitionen entsprechend, unterteilt sich die Schwere der IVH in 4 Grade. [136] Die ROP gliedert sich in 5 verschiedene Schweregrade. [91] Zusätzlich wurde auch die Durchführung einer Therapie mittels Laser- oder Kryotherapie bzw. Avastin<sup>®</sup>-Injektion aus Dokumenten der ophthalmologischen Untersuchungen erfasst. Die Dokumentation der ANS-Schweregrade erfolgte anhand der radiologischen Definition in 4 Grade. [100] Um hier einer Verzerrung aufgrund von unterschiedlichen Betrachtern und deren

Subjektivität in Bezug auf die Röntgenbilder vorzubeugen, führte die Erfassung aller ANS-Schweregrade der leitenden Oberarzt durch.

#### 2.4.2 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Software IBM® SPSS Statistics Version 23.0.0.3 für Microsoft Windows unter Mithilfe eines Statistikers durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen den Ernährungsparametern und der Erkrankungsinzidenz bzw. dem BPD-Schweregrad wurde mittels ungerichteter Korrelation analysiert. Hierfür erfolgte die Trennung von Frühgeborenen ohne/mit einer milden BPD von Frühgeborenen mit einer moderaten/schweren BPD. Signifikante Unterschiede der Parameter der Risikoadjustierung (RA) wurden anhand des  $p$ -Wertes durch den Mann-Whitney-U-Test für ordinalskalierte Variablen wie Geburtsgewicht und Gestationsalter oder den Chi-Quadrat-Test für nominalskalierte Variablen wie Geschlecht, Einling/Mehrling oder Applikation von antenatalen Steroiden ermittelt. Die Daten wurden mit Hilfe der partiellen Korrelation vor und nach der Risikoanpassung für diese Störfaktoren analysiert. Bei der Durchführung und Programmierung der partiellen Korrelation orientierte man sich an der von IBM® Statistics empfohlenen Herangehensweise. [89] Der genaue SPSS Befehl ist zum besseren Verständnis im Anhang unter 11.1 SPSS-Befehl zur Durchführung der partiellen Korrelation hinterlegt.

Aufgrund von Ausreißern erfolgte eine nicht-parametrische Korrelation nach Spearman. Um den Zusammenhang zweier Variablen zu beschreiben, wurde der Korrelationskoeffizient rho ermittelt. Dies ist ein dimensionsloses Maß, das Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann, wobei -1 einen perfekten linearen negativen Zusammenhang, 0 keinen Zusammenhang und +1 einen perfekten linearen positiven Zusammenhang beschreibt. [43] Die Darstellung von Signifikanzen erfolgte anhand des  $p$ -Wertes, wobei ein  $p$ -Wert von  $< 0,05$  bei einem Signifikanzniveau von 5 % als statistisch signifikant gilt.

Um eine Aussage über den Effekt der Korrelation treffen zu können, hielt man sich an die Richtlinien von Cohen. [43] Wenn die Effektstärke in einem Bereich zwischen

0 und 0,2 liegt, ist ein schwacher Effekt zu verzeichnen, bei Werten zwischen 0,2 und 0,5 ein moderater Effekt. Über 0,5 spricht man von einem starken Effekt. [43]

Stetige Daten werden als Median und Interquartilsabstand (M (Q1; Q3) oder als Anzahl (n in %) angegeben. Grafisch stellen Balkendiagramme und Boxplot-Abbildungen die Häufigkeitsverteilung sowie den Korrelationskoeffizienten rho dar. Boxplot-Diagramme zeigen neben dem Median das Minimum und Maximum an. Die Box reicht vom 25 % Quartil bis zum 75 % Quartil. Als leichte Ausreißer zählen Punkte, die außerhalb der Grenze von  $1,5 \times$  Interquartilsabstand (IQR) liegen. Diese werden mit einem Kreis markiert. Ein Stern kennzeichnet extreme Ausreißer und sind Werte, die mehr als 3 Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert entfernt sind.

Die Gewichtsentwicklung während des stationären Aufenthalts wurde unter Verwendung der Z-Standardisierung ermittelt. Mit Hilfe der Ergebnisse dieser Analyse, der sogenannten „Z-Werte“, konnten die Analysegruppen unmittelbar miteinander verglichen werden. Der Z-Wert stellt die Standardabweichung vom Mittelwert dar. Ein Wert von 1 heißt beispielweise, dass er eine Standardabweichung oberhalb vom Mittelwert liegt. Ein Wert von -2 drückt aus, dass er 2 Standardabweichungen unterhalb vom Mittelwert liegt. Im hier vorliegenden Fall bedeutet das also, in wie weit (gemessen in Standardabweichungen) das Gewicht eines Frühgeborenen vom Mittelwert der Gewichtsverteilung innerhalb der Analysegruppe abweicht. Nach Berechnung des Z-Werts bei Geburt wurde zur Beurteilung der Gewichtsentwicklung die Differenz der Z-Werte ( $\Delta$  Z-Wert) zu unterschiedlichen Zeitpunkten gebildet, z. B. 14. Lebenstag und Geburt sowie Gewicht mit 36 + 0 Schwangerschaftswochen und Geburt.

### 3 Ergebnisse

Die Fragestellung der vorliegenden Studie befasste sich mit dem Einfluss von Ernährung auf die Inzidenz und den Schweregrad der BPD bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von  $< 1.000$  g und einem Gestationsalter von  $< 32 + 0$  Schwangerschaftswochen.

#### 3.1 Charakterisierung der Kohorte

Von insgesamt 295 Frühgeborenen wurden 88 ausgeschlossen, weil sie vor der 36. Schwangerschaftswoche starben ( $n = 56$ ), schwere angeborene Fehlbildungen von Lunge, Herz, Gehirn, Darm oder der Nieren vorlagen ( $n = 9$ ) oder schwere gastrointestinale Komplikationen wie eine nekrotisierende Enterokolitis ( $n = 6$ ) oder eine fokale intestinale Perforation auftraten ( $n = 6$ ), die nachweislich erheblichen Einfluss auf den BPD-Schweregrad nehmen. Wegen einer Infektion mit dem Cytomegalievirus und einer schweren Aspirationspneumonie wurde jeweils ein Frühgeborenes ausgeschlossen, da diese Ereignisse ebenfalls das pulmonale Outcome beeinflussen. Darüber hinaus mussten 9 Frühgeborene aufgrund einer Verlegung auf eine andere Intensivstation vor der 36. Schwangerschaftswoche ( $n = 6$ ), der Geburt außerhalb des UKGMs mit Verlegung nach Gießen  $> 24$  h postnatal ( $n = 2$ ) oder wegen unvollständiger Daten ( $n = 1$ ) ausgeschlossen werden.

Von den 56 verstorbenen Frühgeborenen verstarben 10 noch während der Erstversorgung innerhalb des Kreißsaals, 20 weitere verstarben während der Behandlung auf der neonatologischen Intensivstation und 18 Frühgeborenen aufgrund der Entscheidung zu einer Therapiezieländerung jeweils unabhängig vom Schweregrad der Lungenerkrankung. Hinzukamen 6 Todesfälle durch schwere angeborene Fehlbildungen. Nur 2 Todesfälle waren auf ein Lungenversagen während der Intensivtherapie zurückzuführen ( $2/56 \cong 3,6\%$ ).

Insgesamt standen also 207 der zwischen 2006 und 2017 geborenen Frühgeborenen für die statistische Analyse zur Verfügung. Bei 50 Frühgeborenen (24,2 %) lag keine BPD vor. Die Mehrheit der Frühgeborenen ( $94/207 \cong 45,4\%$ ) wurde einer milden BPD

zugeordnet. Die 63 Frühgeborenen mit moderater oder schwerer BPD und damit erheblich eingeschränktem pulmonalen Outcome machten etwa ein Drittel (30,4 %) der Gesamtkohorte aus, wobei in dieser Gruppe mit 60,3 % (n = 38/63) eine schwere Form der BPD häufiger vertreten war als eine moderate.

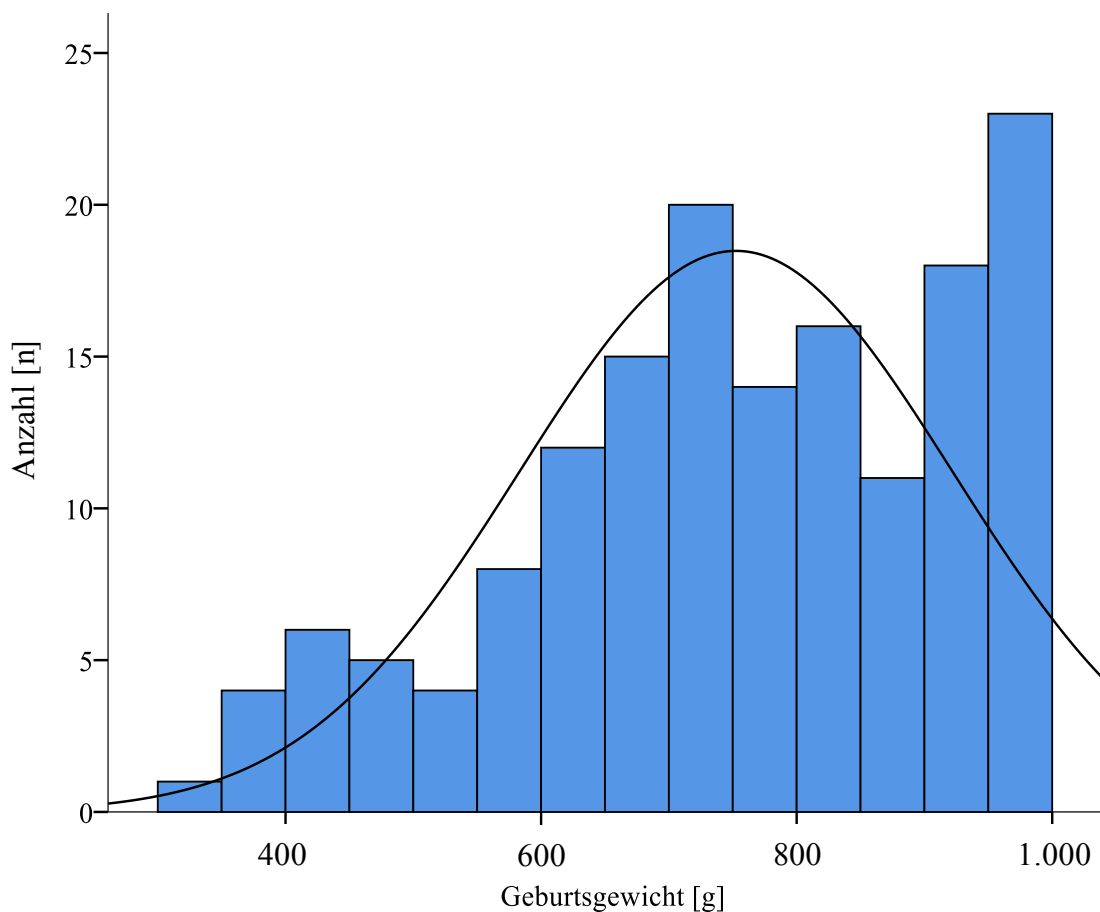
**Tabelle 5: Merkmale der Patientenkohorte nach BPD-Schweregrad unterteilt.** Daten als n (%) oder Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Analyse mittels Mann-Whitney-U- oder Chi-Quadrat-Test. Der Zusammenhang ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet. Die Beatmungsunterstützung umfasst die Gesamtdauer aller Arten der nicht-invasiven Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck von 3 cmH<sub>2</sub>O oder mehr. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Frühgeborene (FG), Schwangerschaftswochen (SSW), Tage (d).

	Keine/milde BPD n = 144	Moderate/schwere BPD n = 63	p-Wert
Gestationsalter [Wochen]	27 + 2 (25 + 6; 28 + 5)	25 + 0 (24 + 2; 26 + 2)	<b>&lt;0,0001</b>
Anzahl der FG < 28 SSW	94 (65,3)	59 (93,7)	<b>0,005</b>
Geburtsgewicht [g]	880 (740; 960)	680 (530; 790)	<b>&lt;0,0001</b>
Anzahl der FG < 750 g	42 (29,2)	42 (66,7)	0,323
Small for gestational age	31 (21,5)	19 (30,2)	0,182
Männliches Geschlecht	51 (35,4)	37 (58,7)	<b>0,002</b>
Mehrlingsgeburt	42 (29,2)	22 (34,9)	0,412
Keine antenatalen Steroide erhalten	24 (16,7)	9 (14,3)	0,924
Antenatale Steroide 24 h bis ≤ 7 d vor Geburt	67 (46,5)	37 (58,7)	0,106
Antenatale Steroide > 7 d vor Geburt	53 (36,8)	17 (27,0)	0,169
Surfactant-Applikation	81 (56,3)	54 (85,7)	<b>&lt;0,0001</b>
Invasive mechanische Beatmung [d]	2 (0; 29)	21 (0; 187)	<b>&lt;0,0001</b>
Dauer der Atemunterstützung [d]	29 (3; 77)	62 (13; 187)	<b>0,001</b>

Der Schweregrad der BPD wurde signifikant durch Gestationsalter, Geburtsgewicht und das Vorliegen eines männlichen Geschlechts beeinflusst, wohingegen weitere Risikofaktoren wie z. B. SGA-Status, Mehrlingsgeburten oder Zeitpunkt der Gabe der antenatalen Steroide keine Signifikanz erreichten (s. Tabelle 5). Die Frühgeborenen aus der Gruppe moderate/schwere BPD waren mit einem Median von 21 Tagen im

Vergleich zu 2 Tagen bei Frühgeborenen ohne bzw. mit einer milden Form der BPD signifikant länger auf eine invasive mechanische Beatmung und auch auf eine nicht-invasive Atemunterstützung angewiesen (29 bzw. 62 Tage) und benötigten mit 85,7 % im Vergleich zu 36,8 % signifikant häufiger eine Surfactant-Therapie.

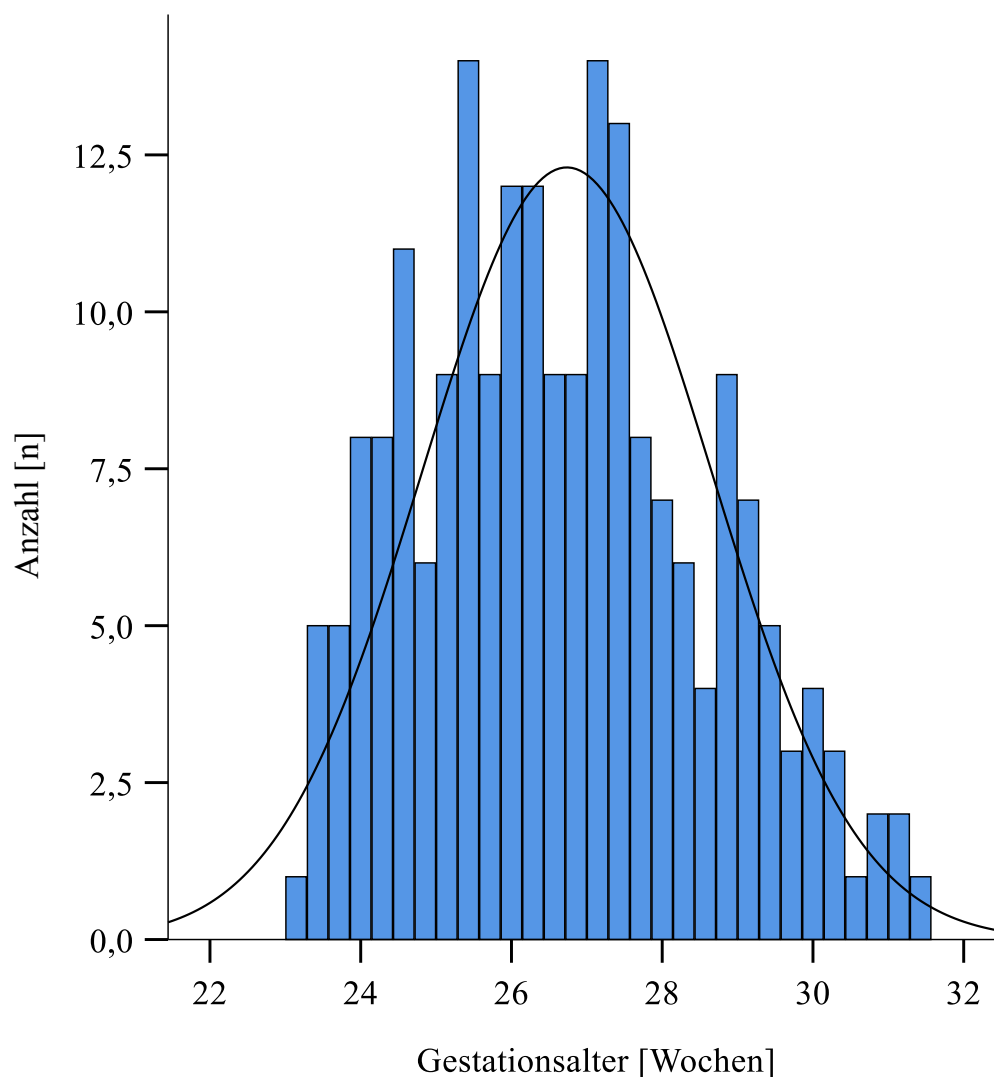
In Abbildung 5 ist ein Histogramm des Geburtsgewichts der Kohorte dargestellt. Hier zeigte sich eine erheblich linksschiefe Darstellung, da das Kollektiv aus weniger Patienten mit sehr niedrigem Geburtsgewicht bestand. Außerdem lagen lokale Maxima bei 700 g sowie bei knapp 1.000 g vor.



**Abbildung 5: Histogramm des Geburtsgewichts.** Die Anzahl n stellt die absolute Häufigkeit der Frühgeborenen dar. Das Geburtsgewicht war in dieser Kohorte nicht normal verteilt. Frühgeborene mit einem sehr niedrigem Geburtsgewicht (< 600 g) waren unterrepräsentiert.

Anhand des Histogramms des Gestationsalters (s. Abbildung 6) erkennt man, dass das Gestationsalter im Kollektiv rechtsschief, aber dennoch annähernd normal verteilt war.

Daraus lässt sich schließen, dass tendenziell mehr Frühgeborene mit einem niedrigeren Gestationsalter vertreten und vor allem Frühgeborene kurz vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche die Ausnahme waren.



**Abbildung 6: Histogramm des Gestationsalters.** Die Anzahl  $n$  stellt die absolute Häufigkeit der Frühgeborenen dar. Das Gestationsalter war in dieser Kohorte rechtsschief, aber dennoch annähernd normal verteilt. Es gab tendenziell mehr Frühgeborene mit einem niedrigen Gestationsalter und Frühgeborene mit einem Gestationsalter kurz vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche waren eher die Ausnahme.

### 3.2 Auftreten von Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit

Zur Vervollständigung der Charakterisierung der Kohorte wurden weitere schwere und prognosebestimmende Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit wie das Auftreten einer

IVH oder einer ROP analysiert (s. Tabelle 6). Auf die Darstellung der Inzidenz von NEC und FIP innerhalb des Kollektivs wurde verzichtet, da es sich hierbei um Ausschlusskriterien handelte.

**Tabelle 6: Auftreten von Komorbiditäten in Bezug auf den BPD-Schweregrad.** Auftreten und Verteilung der IVH und ROP und deren Schweregrade sowie der Notwendigkeit einer ROP-Therapie in Bezug auf den Schweregrad der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Daten als n (%) angegeben. Die Korrelation ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant und rho stellt Spearmans Korrelationskoeffizienten dar. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet. # Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden. Eine ROP > Grad III trat im Kollektiv nicht auf, weshalb auf eine Darstellung dessen verzichtet wurde. + Als weitere Komorbidität wurde hier das gleichzeitige Vorliegen einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) und/oder einer Retinopathia praematurorum (ROP) zusätzlich zur BPD gezählt.

	Keine/milde BPD  n = 144	Moderate/schwere BPD  n = 63	vor Risikoadjustierung		nach Risikoadjustierung <sup>#</sup>	
			rho	p	rho	p
IVH	34 (23,6)	21 (33,3)	0,114	0,102	-0,048	0,500
Grad I	14 (9,7)	5 (7,9)				
Grad II	10 (6,9)	6 (9,5)				
Grad III	1 (0,7)	5 (7,9)				
Grad IV	9 (6,3)	5 (7,9)				
ROP	55 (38,2)	56 (88,9)	<b>0,543</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,265</b>	<b>&lt;0,001</b>
Grad I	21 (14,6)	7 (11,1)				
Grad II	21 (14,6)	18 (28,6)				
Grad III	13 (9,0)	31 (49,2)				
Notwendigkeit einer Therapie	2 (3,6)	17 (30,4)	<b>0,403</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,240</b>	<b>&lt;0,001</b>
Keine weitere Komorbidität <sup>+</sup>	74 (51,4)	7 (11,1)	<b>0,361</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,073	0,303
1 weitere Komorbidität	48 (33,3)	36 (57,1)				
2 weitere Komorbiditäten	22 (15,3)	20 (31,7)				

Es zeigt sich, dass im Gesamtkollektiv eine ROP mit 53,6 % im Vergleich zur IVH mit 26,6 % fast doppelt so häufig vorkommt (s. Tabelle 6). Eine höhergradige IVH oder ROP trat vor allem bei Frühgeborenen mit einer moderaten/schweren BPD auf. Der

Zusammenhang erreichte in Bezug auf die IVH keine Signifikanz, wobei er für die ROP vor und nach Risikoadjustierung statistisch signifikant war ( $p$ -Wert jeweils  $< 0,001$ , s. Tabelle 6). Auch der Korrelationskoeffizient  $\rho$  mit 0,543 bzw. 0,265 verdeutlichte, dass Frühgeborene mit einer schwereren BPD auch an einer schwereren Ausprägung der ROP erkrankten (s. Tabelle 6). Eine Therapie der ROP war mit 30,4 % auch 8,5-fach häufiger bei Frühgeborenen mit einer moderaten/schweren BPD notwendig. 2 Frühgeborene der Gruppe keine/milde BPD mit einer ROP erhielten eine Therapie mit Avastin<sup>®2</sup>, einem humanisierten monoklonalen Antikörper und Laser. In der Gruppe der Frühgeborenen mit einer ROP und einer moderaten oder schweren BPD war mit 14,3 % die am häufigsten angewendete Therapie eine reine Lasertherapie. Danach folgte eine Therapie mittels intravitrealer Avastin<sup>®</sup>-Injektion und eine Kombination aus Avastin<sup>®</sup>-Injektion und Lasertherapie mit je 7,1 %. Eine Kryo- zusammen mit einer Lasertherapie erfolgte bei einem Frühgeborenen (1,8 %) aus der Gruppe moderate/schwere BPD. Vor und nach Risikoadjustierung ( $p$ -Wert jeweils  $< 0,001$ ) zeigte sich hier ein signifikanter Zusammenhang. Auch der Korrelationskoeffizient von 0,403 bzw. 0,240 bestärkte, dass eine ROP-Therapie bei einer schwereren Form der BPD häufiger notwendig wurde.

31,7 % der Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD erkrankten an 2 weiteren Komorbiditäten (also IVH und ROP) zusätzlich zur BPD. Dies war im Vergleich dazu bei nur 15,3 % der Frühgeborenen ohne bzw. mit einer milden BPD der Fall. Keine weitere Komorbidität (weder IVH noch ROP) lag bei 51,4 % der Frühgeborenen ohne bzw. mit einer milden BPD vor, aber nur bei 11,1 % der Vergleichsgruppe. Nach Risikoadjustierung lag hier kein signifikanter Zusammenhang vor.

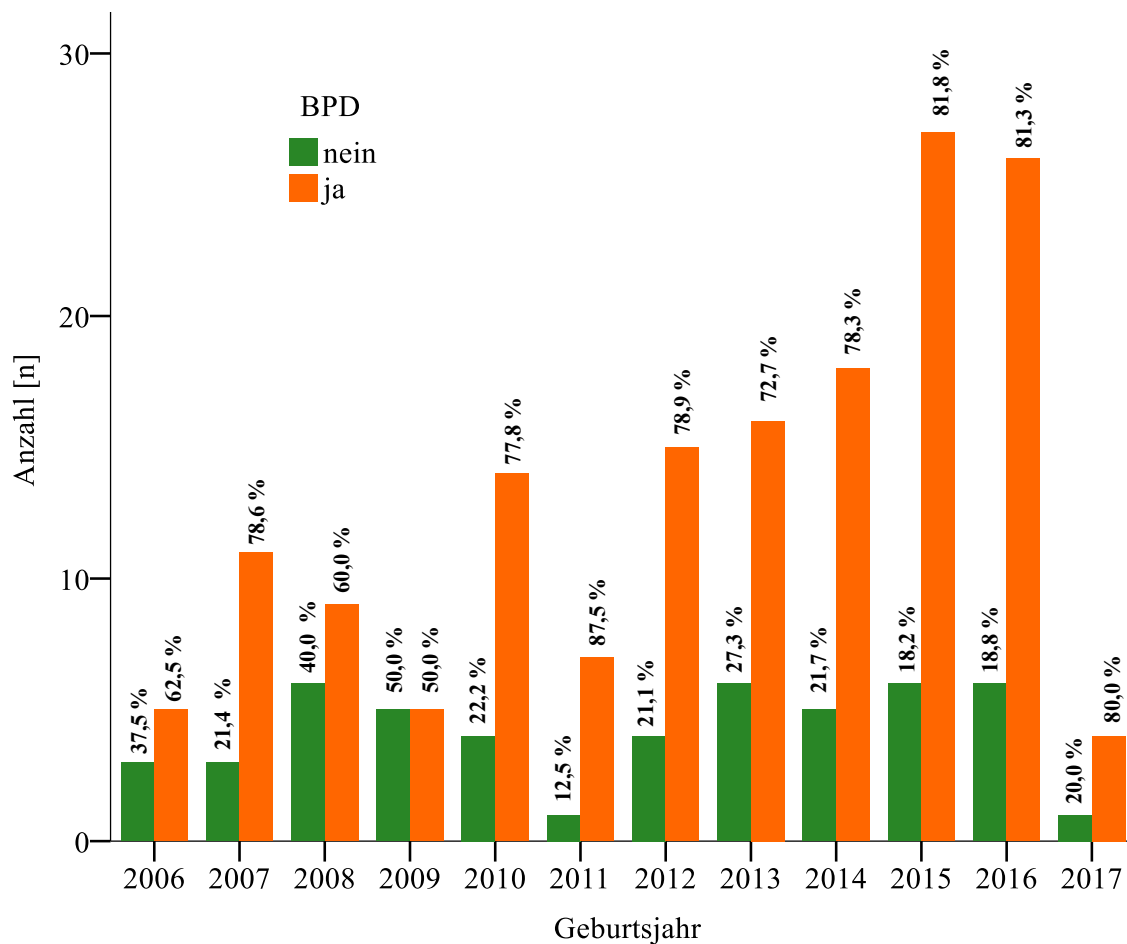
Insgesamt verdeutlichen diese Analysen, dass bei Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD häufiger weitere prognosebestimmende Komorbiditäten beobachtet wurden.

---

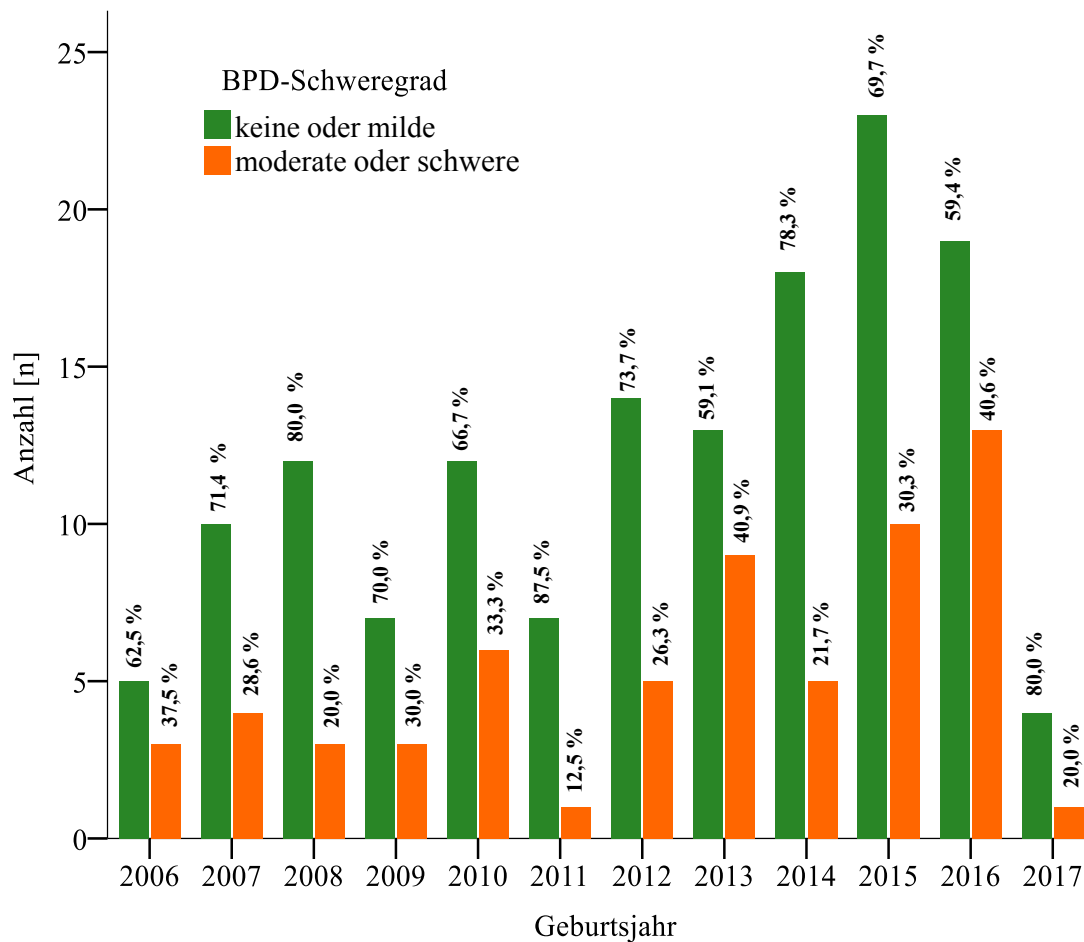
<sup>2</sup> Avastin<sup>®</sup> = Bevacizumab

### 3.3 Verteilung der BPD-Inzidenz über den Erfassungszeitraum

Im Analysezeitraum von über 10 Jahren ergab sich weder vor ( $p = 0,059$ ) noch nach Risikoadjustierung ( $p = 0,133$ ) ein signifikanter Unterschied in der jährlichen Verteilung der Inzidenz und des Schweregrads der BPD (vor  $p = 0,417$  bzw. nach Risikoadjustierung  $p = 0,578$ , vgl. Abbildung 7 und Abbildung 8).



**Abbildung 7: Verteilung der BPD-Inzidenz über den Erfassungszeitraum.** Es zeigten sich in der Verteilung der BPD-Inzidenz keine statistisch signifikanten Veränderungen ( $p = 0,133$  nach Risikoadjustierung) über den Analysezeitraum von 2006 bis 2017. Die Prozentzahlen über den Balken geben die Inzidenz der bronchopulmonale Dysplasie (BPD) des jeweiligen Jahres an.



**Abbildung 8: Verteilung der BPD-Schweregrade über den Erfassungszeitraum.** Auch bei Betrachtung der Verteilung des Schweregrads der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) von 2006 bis 2017 zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen ( $p = 0,578$  nach Risikoadjustierung). Die Prozentzahlen über den Balken geben die relative Häufigkeit der Verteilung des BPD-Schweregrads des jeweiligen Jahres an.

### 3.4 Nährstoffzufuhr während der ersten 14 Lebenstage

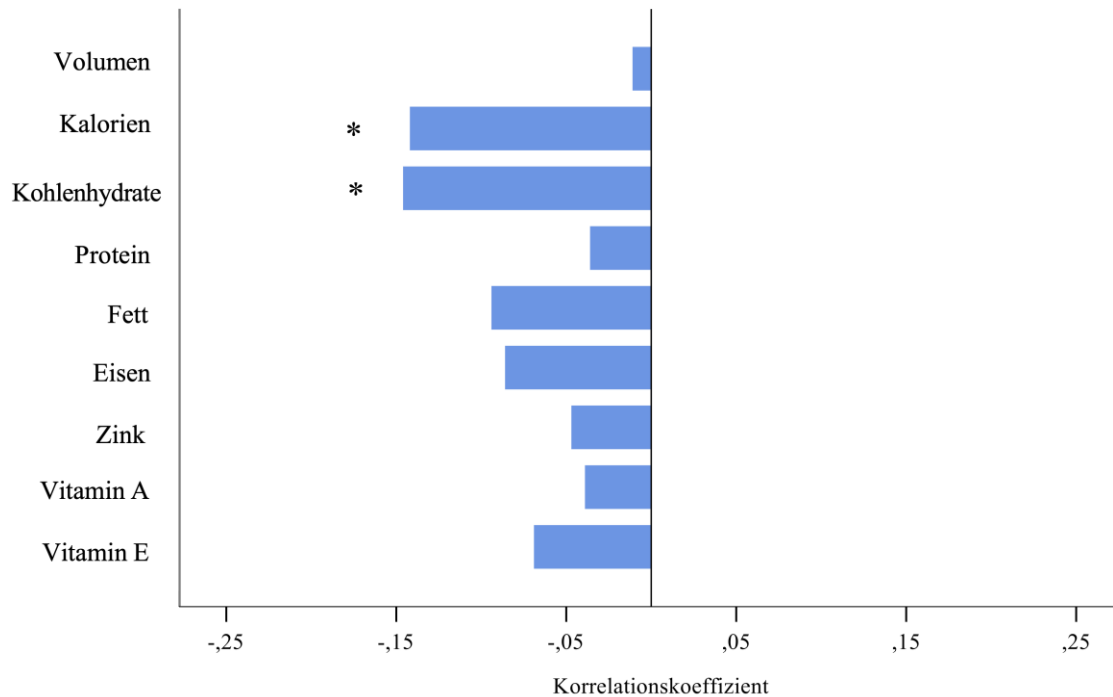
#### 3.4.1 Durchschnittliche tägliche Nährstoffzufuhr in den ersten 14 Lebenstagen

Zunächst wurde die Nährstoffzufuhr der ersten 14 Lebenstage betrachtet, wobei die durchschnittliche tägliche Gesamtzufuhr von Flüssigkeit, Kalorien sowie der Kohlenhydrate und Fette vor Risikoadjustierung bei Frühgeborenen der Gruppe ohne bzw. mit einer milden BPD signifikant höher war. Dies galt auch für Eisen, Zink und Vitamin E. Sowohl vor als auch nach Risikoadjustierung zeigte sich bei allen Nährstoffen ein negativer Korrelationskoeffizient nach Spearman (s. Tabelle 7). Exemplarisch für die Zufuhr von Kohlenhydraten ( $\rho = -0,341$  vor bzw.  $-0,146$  nach Risikoadjustierung) bedeutet das, dass bei Frühgeborenen mit einer höheren Kohlenhydratzufuhr eine geringere Ausprägung der BPD vorlag. Die Stärke der vor

Risikoadjustierung signifikanter Zusammenhänge war moderat ( $\rho$  zwischen 0,2 und 0,5) für die Volumen-, Kalorien-, Kohlenhydrat- und Eisenzufuhr und leicht ( $\rho < 0,2$ ) für die Zufuhr von Fett, Zink und Vitamin E. Nach Risikoadjustierung lag der Zusammenhang bei allen Nährstoffen im schwachen Bereich ( $\rho < 0,2$ ). Hier korrelierten eine geringere Kalorienzufuhr ( $\rho = -0,142$ ,  $p = 0,044$ ) und eine geringere Kohlenhydratzufuhr ( $\rho = -0,146$ ,  $p = 0,038$ ) weiterhin signifikant mit einer moderaten/schweren BPD (s. Tabelle 7 und Abbildung 9).

**Tabelle 7: Durchschnittliche tägliche Gesamtaufnahme der ersten 14 LT.** Daten in pro kg KG/d als Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Die Korrelation ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant und  $\rho$  stellt Spearmans Korrelationskoeffizienten dar. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet. # Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Körpergewicht (KG), Tag (d), Kalorien (kcal).

	Keine/milde BPD	Moderate/schwere BPD	vor Risikoadjustierung		nach Risikoadjustierung <sup>#</sup>	
	n = 144	n = 63	$\rho$	$p$	$\rho$	$p$
Volumen [ml]	129,73 (116,82; 144,08)	108,81 (91,19; 129,20)	<b>-0,313</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,011	0,873
Kalorien [kcal]	94,27 (86,53; 100,32)	85,92 (76,22; 94,96)	<b>-0,269</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,142</b>	<b>0,044</b>
Kohlenhydrate [g]	11,99 (10,88; 12,98)	10,83 (9,59; 11,58)	<b>-0,341</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,146</b>	<b>0,038</b>
Protein [g]	4,26 (3,15; 5,30)	4,04 (3,23; 5,50)	-0,001	0,994	-0,036	0,610
Fett [g]	3,38 (2,85; 3,84)	3,04 (2,54; 3,60)	<b>-0,185</b>	<b>0,008</b>	-0,094	0,184
Eisen [mg]	1,07 (0,44; 1,74)	0,60 (0,22; 1,20)	<b>-0,249</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,086	0,226
Zink [mg]	0,89 (0,70; 1,03)	0,80 (0,60; 0,95)	<b>-0,144</b>	<b>0,038</b>	-0,047	0,506
Vitamin A [mg]	0,41 (0,16; 0,68)	0,24 (0,13; 0,67)	-0,064	0,360	-0,039	0,584
Vitamin E [mg]	2,36 (1,89; 2,91)	2,03 (1,55; 2,54)	<b>-0,182</b>	<b>0,009</b>	-0,069	0,330



**Abbildung 9: Partielle Korrelation der Zufuhr der ersten 14 LT und der BPD.** Dargestellt ist hier der Korrelationskoeffizient rho der durchschnittlichen täglichen Nährstoffzufuhr in den ersten 14 Lebenstagen (LT) in Bezug auf den Schweregrad der bronchopulmonale Dysplasie (BPD) nach Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden. Die Daten sind im Detail in Tabelle 7 dargestellt. Korrelationskoeffizient rho nach Spearman (Balken), Signifikanz von  $p < 0,05$  mit \* gekennzeichnet.

Eine zusätzliche Risikoadjustierung für SGA veränderte die in Tabelle 7 vorliegenden Ergebnisse nicht (s. Tabelle 8). Es zeigte sich weiterhin, dass Frühgeborene mit einer moderaten oder schweren BPD vor Risikoadjustierung signifikant weniger Volumen, Kalorien, Kohlenhydrate, Fett, Eisen, Zink und Vitamin E erhalten haben. Und auch nach Risikoadjustierung blieb der zuvor beschriebene signifikante Zusammenhang für die geringere Kohlenhydrat- ( $\rho = -0,140$ ,  $p = 0,048$ ) und Kalorienzufuhr ( $\rho = -0,146$ ,  $p = 0,039$ ) für Frühgeborene mit einer moderaten bzw. schweren BPD bestehen.

**Tabelle 8: Durchschnittliche Gesamtzufuhr der ersten 14 LT mit RA für SGA.** Analyse der durchschnittlichen täglichen Gesamtzufuhr während der ersten 14 Lebenstage aus Tabelle 7 mit zusätzlicher Risikoadjustierung (RA) für Frühgeborene, die bei Geburt small for gestational age (SGA, Definition s. Seite 26) waren. Daten in pro kg KG/d als Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Die Korrelation ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant und rho stellt Spearmans Korrelationskoeffizienten dar. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet. # Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt, Applikation von antenatalen Steroiden und hier zusätzlich SGA. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Kalorien (kcal), Körpergewicht (KG), Tag (d).

	Keine/milde BPD	Moderate/schwere BPD	vor Risikoadjustierung		nach Risikoadjustierung <sup>#</sup>	
	n = 144	n = 63	rho	p	rho	p
Volumen [ml]	129,73 (116,82; 144,08)	108,81 (91,19; 129,20)	<b>-0,313</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,007	0,927
Kalorien [kcal]	94,27 (86,53; 100,32)	85,92 (76,22; 94,96)	<b>-0,269</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,140</b>	<b>0,048</b>
Kohlenhydrate [g]	11,99 (10,88; 12,98)	10,83 (9,59; 11,58)	<b>-0,341</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,146</b>	<b>0,039</b>
Protein [g]	4,26 (3,15; 5,30)	4,04 (3,23; 5,50)	-0,001	0,994	-0,027	0,700
Fett [g]	3,38 (2,85; 3,84)	3,04 (2,54; 3,60)	<b>-0,185</b>	<b>0,008</b>	-0,097	0,173
Eisen [mg]	1,07 (0,44; 1,74)	0,60 (0,22; 1,20)	<b>-0,249</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,094	0,186
Zink [mg]	0,89 (0,70; 1,03)	0,80 (0,60; 0,95)	<b>-0,144</b>	<b>0,038</b>	-0,049	0,487
Vitamin A [mg]	0,41 (0,16; 0,68)	0,24 (0,13; 0,67)	-0,064	0,360	-0,040	0,570
Vitamin E [mg]	2,36 (1,89; 2,91)	2,03 (1,55; 2,54)	<b>-0,182</b>	<b>0,009</b>	-0,074	0,295

Um die Frühgeborenen mit dem größten Erkrankungsrisiko genauer zu betrachten, wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter  $< 28$  Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht  $< 750$  g in Tabelle 9 bzw. Tabelle 10 separat betrachtet.

In Tabelle 9 ist die durchschnittliche Nahrungszufuhr während der ersten 14 Lebenstage bei Frühgeborenen  $< 28$  Schwangerschaftswochen ( $n = 153$ ) dargestellt. Die Analyse erreichte vor Risikoadjustierung eine Signifikanz für die Volumen-, Kalorien-, Kohlenhydrat- sowie Eisenzufuhr. Bei der Kohlenhydratzufuhr lag rho nach Durchführung der Risikoadjustierung in der Gesamtanalyse (vgl. Tabelle 7 und Tabelle 9) bei -0,146 und bei der Betrachtung der Frühgeborenen  $< 28$  Schwangerschaftswochen bei -0,210. In Bezug auf die Kalorienzufuhr nach Risikoadjustierung war rho initial bei -0,142 und in der Analyse der Frühgeborenen unter 28 Schwangerschaftswochen bei -0,169. Auch wenn der Unterschied nur gering war, zeigte sich bei Betrachtung der Frühgeborenen  $< 28$  Schwangerschaftswochen in

Bezug auf die Kohlenhydratzufuhr ein stärker ausgeprägter Zusammenhang als bei der Kalorienzufuhr (s. Tabelle 9).

**Tabelle 9: Durchschnittliche Gesamtzufuhr bei FG mit einem GA < 28 SSW.** Analyse der durchschnittlichen täglichen Gesamtzufuhr während der ersten 14 Lebenstage von Frühgeborenen (FG), die mit einem Gestationsalter (GA) < 28 + 0 Schwangerschaftswochen (SSW) geboren wurden. Daten in pro kg KG/d als Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Die Korrelation ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant und rho stellt Spearmans Korrelationskoeffizienten dar. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet. # Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Kalorien (kcal), Körpergewicht (KG), Tag (d).

	Keine/milde BPD	Moderate/schwere BPD	vor Risikoadjustierung		nach Risikoadjustierung <sup>#</sup>	
	n = 94	n = 59	rho	p	rho	p
Volumen [ml]	126,74 (71,24; 184,43)	106,01 (62,91; 228,24)	<b>-0,342</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,000	0,999
Kalorien [kcal]	93,04 (52,52; 130,83)	84,52 (47,21; 112,03)	<b>-0,286</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,169</b>	<b>0,041</b>
Kohlenhydrate [g]	11,92 (5,89; 23,11)	10,65 (5,89; 15,24)	<b>-0,375</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,210</b>	<b>0,011</b>
Protein [g]	4,43 (1,77; 11,86)	4,03 (1,89; 10,37)	-0,038	0,641	-0,037	0,658
Fett [g]	3,20 (1,40; 4,67)	2,98 (1,62; 4,48)	-0,148	0,068	-0,063	0,447
Eisen [mg]	0,83 (0,02; 2,76)	0,53 (0,03; 3,13)	<b>-0,201</b>	<b>0,013</b>	-0,070	0,402
Zink [mg]	0,88 (0,35; 1,39)	0,80 (0,32; 1,29)	-0,130	0,110	-0,057	0,496
Vitamin A [mg]	0,42 (0,08; 1,08)	0,21 (0,08; 1,15)	-0,067	0,409	-0,060	0,474
Vitamin E [mg]	2,22 (0,76; 4,17)	2,00 (0,77; 3,60)	-0,152	0,060	-0,066	0,428

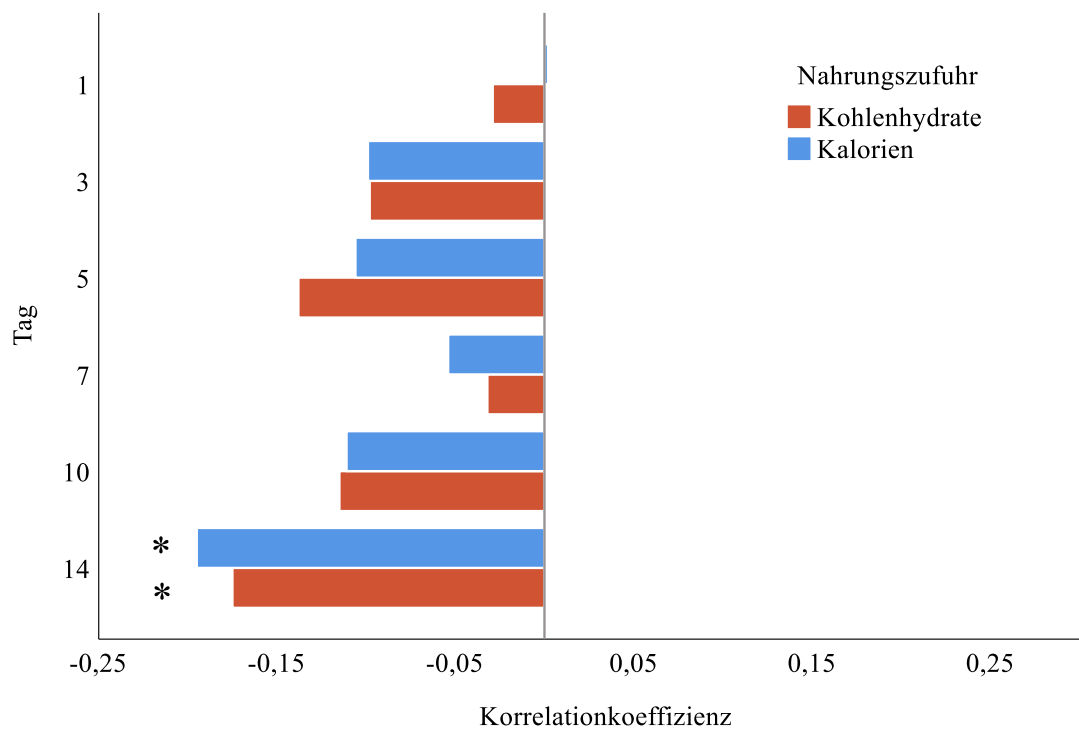
Die Analyse der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 750 g (n = 84) in Tabelle 10 erreichte ebenso wie bei der Betrachtung der Frühgeborenen < 28 Schwangerschaftswochen vor Risikoadjustierung eine Signifikanz für die Volumen-, Kalorien- sowie Kohlenhydrat- und in diesem Fall auch Fettzufuhr. Der Korrelationskoeffizient lag bei allen signifikanten Zusammenhängen vor Risikoadjustierung im moderaten Bereich ( $\rho > 0,2$ ). Nach Risikoadjustierung trat keine Signifikanz auf.

**Tabelle 10: Durchschnittliche Gesamtzufuhr bei FG mit einem GW < 750 g.** Analyse der durchschnittlichen täglichen Gesamtzufuhr während der ersten 14 Lebenstage von Frühgeborenen (FG), die mit einem Geburtsgewicht (GW) < 750 g geboren wurden. Daten in pro kg KG/d als Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Die Korrelation ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant und rho stellt Spearmans Korrelationskoeffizienten dar. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet. # Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Kalorien (kcal), Körpergewicht (KG), Tag (d).

	Keine/milde BPD	Moderate/schwere BPD	vor Risikoadjustierung		nach Risikoadjustierung <sup>#</sup>	
	n = 42	n = 42	rho	p	rho	p
Volumen [ml]	110,49 (82,82; 163,52)	98,07 (62,91; 205,14)	<b>-0,314</b>	<b>0,004</b>	-0,118	0,305
Kalorien [kcal]	93,38 (59,07; 114,35)	86,31 (47,21; 112,03)	<b>-0,319</b>	<b>0,003</b>	-0,113	0,323
Kohlenhydrate [g]	11,74 (8,33; 20,19)	10,79 (5,89; 15,24)	<b>-0,344</b>	<b>0,001</b>	-0,098	0,395
Protein [g]	4,29 (2,74; 11,86)	4,01 (1,89; 10,37)	-0,047	0,670	0,047	0,681
Fett [g]	3,38 (1,50; 4,67)	2,95 (1,62; 4,29)	<b>-0,248</b>	<b>0,023</b>	-0,105	0,360
Eisen [mg]	0,83 (0,11; 2,95)	0,51 (0,04; 3,13)	-0,195	0,075	-0,075	0,517
Zink [mg]	0,88 (0,42; 1,32)	0,79 (0,32; 1,22)	-0,153	0,164	-0,079	0,491
Vitamin A [mg]	0,42 (0,08; 1,08)	0,22 (0,08; 1,15)	-0,038	0,729	-0,018	0,878
Vitamin E [mg]	2,34 (0,89; 3,52)	2,02 (0,77; 3,47)	-0,174	0,114	-0,110	0,336

Vergleicht man die Werte von Tabelle 7 mit Tabelle 9 und Tabelle 10, nahm der Korrelationskoeffizient vor Risikoadjustierung in der Analyse der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen und in der Analyse der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 750 g bei Volumen-, Kalorien- und Kohlenhydratzufuhr höhere Werte an als in der initialen Analyse der Gesamtkohorte. Dies spricht für einen stärkeren Zusammenhang der Zufuhr von Volumen, Kalorien sowie Kohlenhydraten und dem BPD-Schwergrad in diesen Subgruppen.

Eine detaillierte Untersuchung der einzelnen Untersuchungszeitpunkte ergab einen Trend zu einer geringeren Kalorien- und Kohlenhydratzufuhr bei Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD an jedem Untersuchungszeitpunkt mit Ausnahme des ersten Lebensstags. Statistische Signifikanz wurde an Tag 14 erreicht (dargestellt in Abbildung 10).



**Abbildung 10: Partielle Korrelation der Kohlenhydrat-/ Kalorienzufuhr und der BPD.** Die Daten aus Abbildung 9 wurden für die Kohlenhydrat- und Kalorienzufuhr an jedem Analysezeitpunkt (Lebenstag 1, 3, 5, 7, 10 und 14) einzeln analysiert. Die statistische Auswertung wurde analog zu Abbildung 9 nach Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden durchgeführt. Korrelationskoeffizient rho nach Spearman (Balken), Signifikanz von  $p < 0,05$  mit \* gekennzeichnet. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).

Um auszuschließen, dass die beobachteten Zusammenhänge auf die BPD-Inzidenz und den Schweregrad der BPD durch Unterschiede in der Verabreichung von Vitaminen und Spurenelementen auftraten, wurde zusätzlich der Einfluss von Eisen, Zink, Vitamin A und Vitamin E analysiert (s. Tabelle 7 bis Tabelle 10). Die Analysen ergaben vor Risikoadjustierung eine höhere Mikronährstoffzufuhr mit signifikanten Zusammenhängen bei der Zufuhr von Eisen, Zink und Vitamin E bei Frühgeborenen ohne oder mit einer milden BPD, wobei sich in den Analysen der Subgruppen mit Frühgeborenen  $< 28$  Schwangerschaftswochen und  $< 750$  g nur noch geringe Unterschiede in der Zufuhr der Mikronährstoffe zeigten. Anders als für die Zufuhr der Makronährstoffe traten hier nach Risikoadjustierung keine signifikanten Zusammenhänge auf.

### 3.4.2 Separate Analyse der enteralen Nahrungszufuhr in den ersten 14 Lebenstagen

Um herauszufinden, welchen Einfluss die getrennte enterale und parenterale Zufuhr der analysierten Nährstoffe in Bezug auf die Inzidenz und den Schweregrad der BPD haben, wurden diese zusätzlich separat voneinander analysiert.

Bei der gesonderten Betrachtung der gesamten enteralen Volumenzufuhr ergab sich vor Risikoadjustierung ein signifikanter, moderater Trend zu einer höheren Zufuhr in der Gruppe keine/milde BPD im Vergleich zur Gruppe mit moderater/schwerer BPD (50,44 ml/kg KG/d gegenüber 20,74 ml/kg KG/d). Auch die enterale Nährstoffzufuhr von Kalorien, Makro- und Mikronährstoffen war in der Gruppe ohne/mit leichter BPD vor Risikoadjustierung (außer für Vitamin A) signifikant höher (s. Tabelle 11). Nach Risikoadjustierung zeigte sich keine statistische Signifikanz.

**Tabelle 11: Durchschnittliche enterale Zufuhr der ersten 14 LT.** Daten in pro kg KG/d als Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Die Korrelation ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant und rho stellt Spearmans Korrelationskoeffizienten dar. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet.  
# Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Kalorien (kcal), Körpergewicht (KG), Tag (d).

	Keine/milde BPD  n = 144	Moderate/schwere BPD  n = 63	vor Risikoadjustierung		nach Risikoadjustierung <sup>#</sup>	
			rho	p	rho	p
Volumen [ml]	50,44 (31,10; 69,50)	20,74 (13,91; 38,19)	<b>-0,459</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,092	0,195
Kalorien [kcal]	50,30 (35,79; 61,32)	36,41 (22,93; 53,50)	<b>-0,255</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,073	0,306
Kohlenhydrate [g]	5,65 (3,89; 6,91)	4,18 (2,28; 5,92)	<b>-0,248</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,067	0,347
Protein [g]	2,09 (1,42; 3,16)	1,66 (0,76; 2,82)	<b>-0,147</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,071	0,317
Fett [g]	2,38 (1,80; 2,89)	1,88 (1,15; 2,53)	<b>-0,259</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,072	0,310
Eisen [mg]	1,07 (0,44; 1,74)	0,60 (0,22; 1,20)	<b>-0,249</b>	<b>&lt;0,0001</b>	-0,086	0,226
Zink [mg]	0,89 (0,70; 1,03)	0,80 (0,60; 0,95)	<b>-0,144</b>	<b>0,038</b>	-0,047	0,506
Vitamin A [mg]	0,34 (0,10; 0,63)	0,16 (0,06; 0,60)	-0,103	0,141	-0,045	0,528
Vitamin E [mg]	1,80 (1,29; 1,38)	1,37 (0,85; 2,05)	<b>-0,226</b>	<b>0,001</b>	-0,075	0,289

### 3.4.2.1 Zufuhr von Muttermilch und Muttermilchsupplementierung

Schließlich erfolgte eine Analyse, ob die beobachteten Unterschiede bis zum 14. Lebenstag in der enteralen Versorgung zwischen beiden Gruppen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Muttermilch und deren Anreicherung durch Frauenmilchsupplemente bestand.

Tabelle 12 zeigt weder deskriptiv noch statistisch einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Verabreichung von Muttermilch (49,3 bzw. 47,6 %,  $p = 0,823$ ) und deren Anreicherung (72,2 bzw. 71,4 %,  $p = 0,232$ ).

**Tabelle 12: Rate der Muttermilchversorgung und deren Anreicherung.** Daten als n (%). Analyse mittels Chi-Quadrat-Test. Der Zusammenhang ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).

	Keine/milde BPD n = 144	Moderate/schwere BPD n = 63	p-Wert
Zufuhr von Muttermilch, Anzahl der Fälle	71 (49,3)	30 (47,6)	0,823
Anreicherung der Muttermilch, Anzahl der Fälle	104 (72,2)	45 (71,4)	0,232

### 3.4.2.2 Nahrungsunverträglichkeit in den ersten 14 Lebenstagen

Des Weiteren wurde das Auftreten einer Nahrungsunverträglichkeit und deren klinische Beschreibung als mögliche Ursache für die oben genannten Unterschiede in der enteralen Nährstoffzufuhr untersucht.

Die Anzahl der Fälle, die das objektive Kriterium der Nahrungsunverträglichkeit am ersten Lebenstag (22,2 % gegenüber 20,6 %,  $p = 0,799$ ) und zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der ersten 14 Lebenstage (97,9 % bzw. 100,0 %,  $p = 0,248$ ) erfüllten, unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. In der Einzelitemanalyse wurde die enterale Nahrungszufuhr bei Frühgeborenen mit moderater/schwerer BPD mit einem  $p$ -Wert von 0,002 signifikant häufiger pausiert (s. Tabelle 13). Außerdem war die Dauer der parenteralen Ernährung (15 im Vergleich

zu 21 Tagen) bei Frühgeborenen mit keiner/milder BPD signifikant kürzer ( $p = 0,002$ ) und der enterale Nahrungsaufbau damit schneller abgeschlossen (s. Tabelle 13).

**Tabelle 13: Klinische Gründe eines verzögerten enteralen Nahrungsaufbaus.** Daten als n (%) oder als Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Analyse mittels Mann-Whitney-U- oder Chi-Quadrat-Test. Der Zusammenhang ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet. Die Reduktion oder Unterbrechung der enteralen Ernährung wird für die Gesamtzahl der Ereignisse in den ersten 14 Lebenstagen (LT) und die Anzahl der Fälle in den ersten 14 Lebenstagen getrennt betrachtet. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Tag (d).

	Keine/milde BPD n = 144	Moderate/schwere BPD n = 63	p-Wert
Nahrungsunverträglichkeit 1. LT	32 (22,2)	13 (20,6)	0,799
Nahrungsunverträglichkeit 1. – 14. LT	141 (97,9)	63 (100,0)	0,248
Reduktion der enteralen Zufuhr [Anzahl der Fälle]	53 (36,8)	24 (38,1)	0,860
Nahrung pausiert [Anzahl der Fälle]	5 (3,5)	3 (4,8)	0,658
Enterale Zufuhr reduziert [Gesamtanzahl der Ereignisse]	65 (7,5)	37 (9,8)	0,183
Enterale Zufuhr pausiert [Gesamtanzahl der Ereignisse]	119 (13,8)	79 (20,9)	<b>0,002</b>
Dauer der parenteralen Ernährung [d]	15 (13; 18)	21 (15; 18)	<b>0,002</b>

Die festgestellten Unterschiede in der enteralen Ernährung, insbesondere in Bezug auf die Geschwindigkeit des Nahrungsaufbaus, waren also nicht auf objektivierbare Kriterien der Nahrungsunverträglichkeit zurückzuführen.

### 3.5 Nährstoffzufuhr nach den ersten 14 Lebenstagen

#### 3.5.1 Nährstoffzufuhr am 28. Lebenstag

Am 28. Lebenstag erhielten beide Gruppe ungefähr gleich viel der analysierten Nährstoffe zugeführt (s. Tabelle 14). Vor Risikoadjustierung zeigte sich eine Signifikanz in der Zufuhr von Vitamin A, wobei diese Signifikanz nach Risikoadjustierung nicht mehr vorlag.

**Tabelle 14: Durchschnittliche Nährstoffzufuhr am 28. LT.** Daten in pro kg KG/d als Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Die Korrelation ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant und rho stellt Spearmans Korrelationskoeffizienten dar. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet.  
 # Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Körpergewicht (KG), Tag (d), Kalorien (kcal).

	Keine/milde BPD	Moderate/schwere BPD	vor Risikoadjustierung		nach Risikoadjustierung <sup>#</sup>	
	n = 144	n = 63	rho	p	rho	p
Volumen [ml]	167,00 (154,13; 177,03)	168,42 (157,90; 178,93)	0,053	0,445	-0,059	0,408
Kalorien [kcal]	132,33 (121,60; 141,67)	130,16 (116,36; 143,39)	-0,049	0,483	-0,041	0,561
Kohlenhydrate [g]	15,40 (13,17; 17,04)	15,43 (12,93; 16,90)	-0,042	0,548	-0,011	0,876
Protein [g]	4,37 (4,03; 4,96)	4,30 (3,84; 5,07)	-0,036	0,608	-0,138	0,052
Fett [g]	6,07 (5,62; 6,69)	6,26 (5,25; 6,68)	-0,041	0,560	-0,066	0,352
Eisen [mg]	4,76 (3,34; 6,32)	4,17 (2,17; 6,28)	-0,088	0,205	-0,040	0,574
Zink [mg]	1,64 (1,41; 1,85)	1,61 (1,25; 1,81)	-0,041	0,561	-0,021	0,768
Vitamin A [mg]	1,33 (0,31; 1,57)	1,53 (0,26; 1,94)	<b>0,161</b>	<b>0,021</b>	0,050	0,478
Vitamin E [mg]	4,82 (4,27; 5,33)	4,79 (4,12; 5,43)	-0,036	0,606	-0,050	0,480

### 3.5.2 Nährstoffzufuhr am Tag der Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche

Am Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche lag die tägliche Zufuhr, dargestellt in Tabelle 15, aller Nährstoffe außer Vitamin A und Protein in der Gruppe moderate/schwere BPD leicht unter der Zufuhr bei Frühgeborenen ohne/mit einer milden BPD. Eine statistische Signifikanz zeigte sich hier nur vor Risikoadjustierung für die Zufuhr von Fett. Nach Risikoadjustierung lag keine Signifikanz mehr vor.

**Tabelle 15: Durchschnittliche Nährstoffzufuhr am Tag 36 + 0 SSW.** Daten in pro kg KG/d als Median und Interquartilsabstand (Q1; Q3) angegeben. Die Korrelation ist ab einem Niveau von  $p < 0,05$  signifikant und rho stellt Spearmans Korrelationskoeffizienten dar. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett gedruckt gekennzeichnet. # Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt und Applikation von antenatalen Steroiden. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Körpergewicht (KG), Tag (d), Kalorien (kcal).

	Keine/milde BPD	Moderate/schwere BPD	vor Risikoadjustierung		nach Risikoadjustierung <sup>#</sup>	
	n = 136	n = 62	rho	p	rho	p
Volumen [ml]	164,29 (152,88; 175,99)	160,70 (146,27; 173,06)	-0,096	0,179	-0,036	0,619
Kalorien [kcal]	131,51 (120,57; 140,70)	126,62 (115,76; 138,07)	-0,124	0,082	-0,090	0,216
Kohlenhydrate [g]	14,57 (12,69; 17,11)	14,00 (12,69; 16,71)	-0,049	0,497	-0,017	0,813
Protein [g]	4,21 (3,78; 4,76)	4,26 (3,66; 4,96)	0,011	0,880	0,004	0,954
Fett [g]	6,23 (5,76; 6,85)	5,94 (5,50; 6,57)	<b>-0,148</b>	<b>0,038</b>	-0,130	0,074
Eisen [mg]	5,27 (4,14; 6,50)	4,95 (3,76; 6,31)	-0,057	0,425	-0,078	0,284
Zink [mg]	1,68 (1,28; 1,85)	1,59 (1,37; 1,79)	-0,076	0,287	-0,055	0,451
Vitamin A [mg]	1,12 (0,34; 1,49)	1,24 (0,34; 1,56)	0,049	0,497	0,061	0,404
Vitamin E [mg]	4,85 (3,73; 5,45)	4,65 (3,90; 5,24)	-0,038	0,596	-0,046	0,526

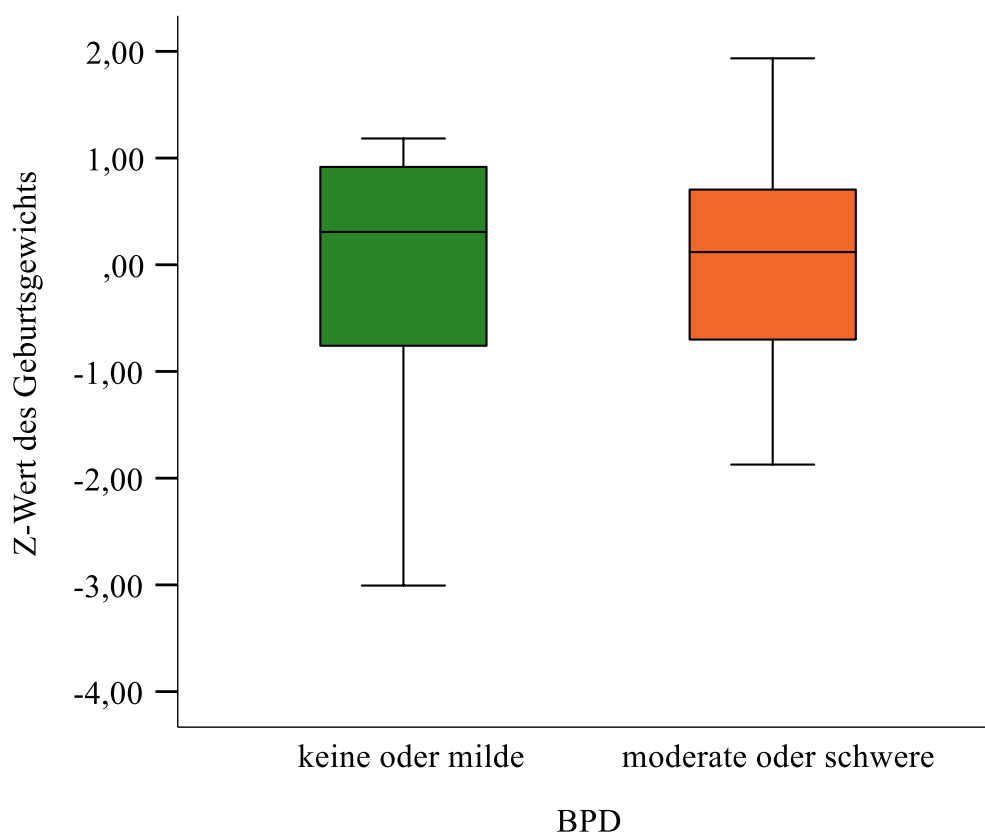
Zum Zeitpunkt der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche waren 8 Frühgeborene ohne/mit einer milden BPD und ein Frühgeborenes aus der Gruppe moderate/schwere BPD bereits entlassen.

### 3.6 Gewichtsentwicklung innerhalb der Kohorte

Zur Analyse der Gewichtsentwicklung wurde zunächst der Z-Wert für die Analysegruppen zum Zeitpunkt der Geburt und anschließend die Differenz ( $\Delta$  Z-Wert) des Z-Werts des Gewichts am 14. Lebenstag sowie am Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche und dem Z-Wert bei Geburt gebildet. Wegen unvollständiger Daten wurde auf die Analyse der Entwicklung von Kopfumfang und Körperlänge verzichtet.

Wie in Abbildung 11 dargestellt, lag der Median des Z-Werts des Geburtsgewichts in der Gruppe keine oder milde BPD mit 0,307 über dem Median des Z-Werts der Gruppe

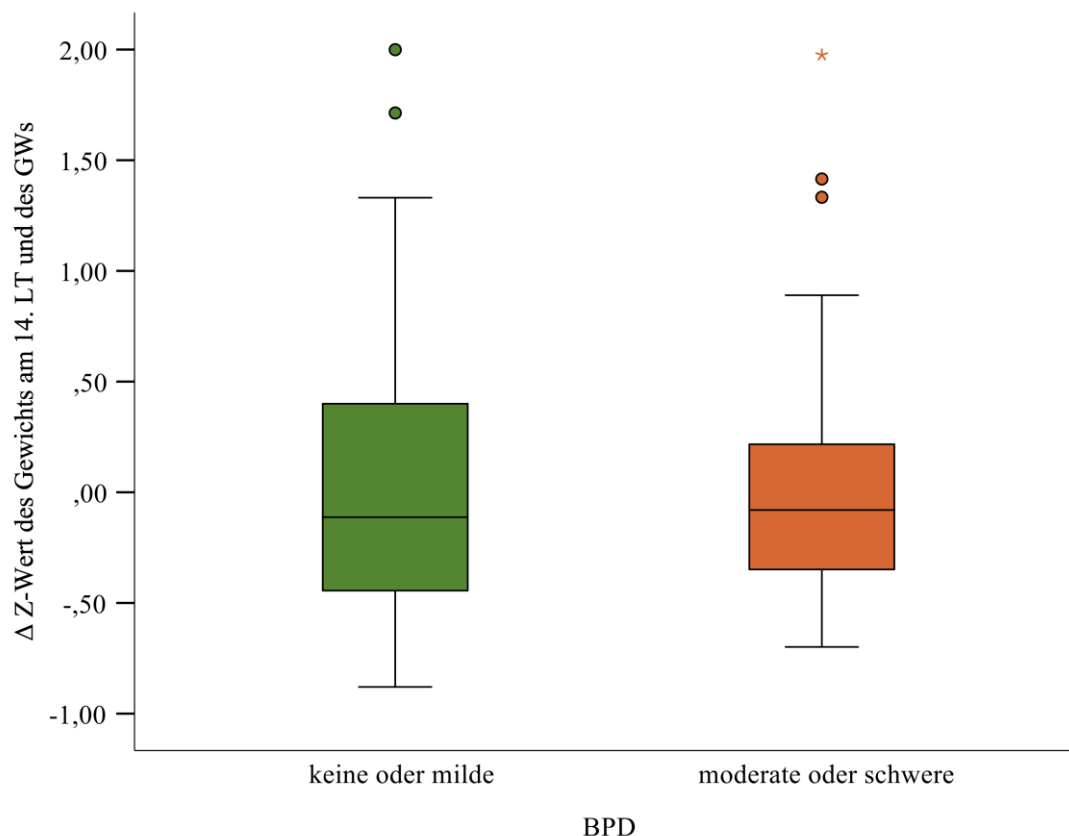
moderate/schwere BPD (Median = 0,118). Der Interquartilsabstand war in der Gruppe der Frühgeborenen ohne/mit einer milden BPD größer als in der Vergleichsgruppe. Das Maximum wich in der Gruppe der Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD weiter vom Median ab als in der Gruppe keine/milde BPD, wobei in der Vergleichsgruppe das Minimum weiter abwich. Vor Risikoadjustierung zeigte sich ein  $p$ -Wert von 0,573 und ein Korrelationskoeffizient  $\rho$  von -0,039. Nach Risikoadjustierung stellte sich eine statistische Signifikanz mit einem  $p$ -Wert von  $<0,001$  und einem Korrelationskoeffizienten  $\rho$  von 0,934 dar. Diese Analyse verdeutlicht die in Tabelle 5 aufgeführten Unterschiede im Geburtsgewicht der Analysegruppen.



**Abbildung 11: Z-Wert des Geburtsgewichts.** Darstellung der Z-Werte des Geburtsgewichts in Bezug auf den Schweregrad der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD).

Betrachtet man im Vergleich dazu die Differenz ( $\Delta$  Z-Wert) des Z-Werts des Gewichts am 14. Lebenstag und des Z-Werts des Geburtsgewichts in Abbildung 12 sieht man, dass der Median hier in beiden Gruppen ungefähr auf einem gleichen Niveau

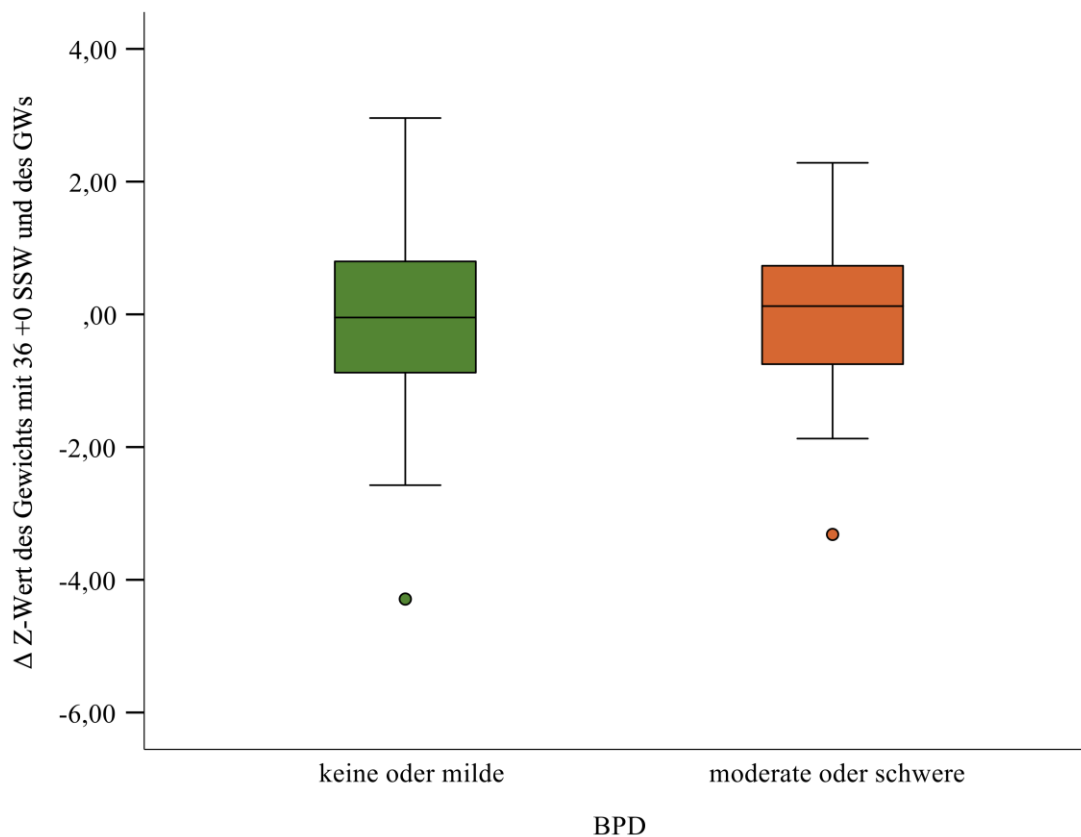
(Median = -0,112 bzw. -0,080), der Interquartilsabstand in der Gruppe der Frühgeborenen ohne bzw. mit einer milden BPD weiter und auch die Streubreite innerhalb dieser Gruppe größer war. In beiden Gruppen gab es Ausreißer, wobei sie in der Gruppe der Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD extremer waren. Weder vor ( $\rho = 0,024$ ,  $p = 0,733$ ) noch nach Risikoadjustierung ( $\rho = -0,002$ ,  $p = 0,983$ ) lag hier eine Signifikanz vor.



**Abbildung 12: Differenz des Z-Werts des Gewichts am 14. LT und des GWs.** Darstellung der Differenz der Z-Werte ( $\Delta$  Z-Wert) des Gewichts am 14. Lebenstag (LT) und des Gewichts bei Geburt (GW) in Bezug auf den Schweregrad der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Mit  $\circ$  markiert sind leichte Ausreißer, die außerhalb der Grenze von  $1,5 \times$  Interquartilsabstand (IQR) liegen. Ein Stern \* kennzeichnet extreme Ausreißer, die mehr als 3 Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert entfernt sind.

Auch am Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche war der Median der Differenz des Z-Werts vom Gewicht am Tag der Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche und des Z-Werts des Geburtsgewicht ungefähr gleich (s. Abbildung 13, Median = -0,047 und 0,124). Die Streubreite des Z-Werts war in der Gruppe keine/milde BPD größer als in der Vergleichsgruppe. Der Zusammenhang war

vor Risikoadjustierung mit einem  $p$ -Wert von  $p = 0,862$  und einem Korrelationskoeffizient  $\rho$  von  $0,012$  nicht signifikant. Nach Risikoadjustierung stellte sich mit einem  $p$ -Wert von  $< 0,001$  und einem Korrelationskoeffizienten  $\rho$  von  $-0,515$  eine Signifikanz dar. Der negative Korrelationskoeffizient gibt hier an, dass der Z-Wert bei Frühgeborenen mit einer schwerer ausgeprägteren Form der BPD kleiner als der Mittelwert war.



**Abbildung 13: Differenz des Z-Werts des Gewichts mit 36 + 0 SSW und des GWs.** Darstellung der Differenz der Z-Werte ( $\Delta$  Z-Wert) des Gewichts am Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche (SSW) und des Gewichts bei Geburt (GW) in Bezug auf den Schweregrad der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Mit  $\circ$  markiert sind leichte Ausreißer, die außerhalb der Grenze von  $1,5 \times$  Interquartilsabstand (IQR) liegen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Charakterisierung der Kohorte

Von 295 Frühgeborenen wurden insgesamt 29,4 % (n = 88) ausgeschlossen, davon – entsprechend den in der Literatur beschriebenen Mortalitätsraten – 63,6 % aufgrund eines Versterbens vor Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche. [206] Die Todesrate bei extremen Frühgeborenen, insbesondere durch ein respiratorisches Versagen in Zusammenhang mit einem ANS oder einer BPD hat generell abgenommen. [4, 30, 140, 141] Im vorliegenden Kollektiv verstarben mit 67,8 % die meisten Frühgeborenen unabhängig vom Schweregrad der Lungenerkrankung und nur 3,6 % an einem respiratorischen Versagen während der Behandlung auf der Intensivstation. Die Drop-out-Rate aufgrund fehlender Daten lag mit einem Frühgeborenen bei nur 0,3 %.

Da bekannt ist, dass Frühgeborene mit einer milden BPD eine Lungenfunktion haben, die der von Frühgeborenen ohne BPD nahe kommt und somit respiratorisch nur wenig eingeschränkt sind, erfolgte für die statistische Auswertung eine Gruppierung der Kohorte in keine/milde BPD und moderate/schwere BPD. So konnten Frühgeborene mit einer leichten und einer schweren pulmonalen Einschränkung miteinander verglichen werden. [67] Entsprechend den Daten in der Literatur trat eine milde BPD mit 45,4 % im vorliegenden Patientenkollektiv am häufigsten auf (vgl. Abbildung 1). [173]

Analog zur publizierten Literatur war das Geburtsgewicht und das Gestationsalter bei Frühgeborenen mit einer moderaten/schweren BPD signifikant niedriger ( $p$ -Wert jeweils  $< 0,0001$ ) als in der Gruppe keine/milde BPD, weshalb hier eine Risikoadjustierung wie in vergleichbaren Studien durchgeführt wurde. [76, 105] Dies wird auch durch den signifikanten Zusammenhang in Bezug auf den höheren Anteil der Frühgeborenen  $< 28$  Schwangerschaftswochen mit einer moderaten/schweren BPD verdeutlicht (93,7 % im Vergleich zu 65,3 %, s. Tabelle 5). Gleiches gilt auch für den fast doppelt so hohen Anteil an männlichen Frühgeborenen in der Gruppe moderate/schwere BPD, der sich mit dem in der Literatur beschriebenen erhöhten Risiko für eine BPD bei männlichen Frühgeborenen deckt. [105, 179]

Bei der hier eingeschlossenen Fallzahl zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf eine intrauterine Wachstumsretardierung und ein

Geburtsgewicht  $< 750$  g, obwohl der Anteil Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht  $< 750$  g in der Gruppe moderate/schwere BPD höher war als in der Vergleichsgruppe (66,7 % bzw. 29,2 %, s. Tabelle 5). Aufgrund der Studienlage, die eine IUGR als einen eindeutigen Einflussfaktor mit einem fast doppelt so hohen Risiko für die Entwicklung einer BPD identifiziert hat, wurde dieses Kriterium in einer Subanalyse dennoch in die Risikoadjustierung mitaufgenommen (s. Tabelle 8). [33, 63]

Die Zahlen in Tabelle 5 veranschaulichen in Übereinstimmung mit der veröffentlichten Literatur, dass es sich bei Frühgeborenen um besonders vulnerable Patienten handelt. Frühgeborene mit einer moderaten oder schweren BPD weisen trotz ungefähr gleich häufiger Applikation von antenatalen Steroiden einen schwereren postnatalen pulmonalen Verlauf auf, der sich nicht nur mit einer signifikant häufigeren Surfactant-Applikation (56,3 % verglichen mit 85,7 %) und der im Median signifikant längeren Notwendigkeit einer invasiven Beatmung (2 bzw. 21 Tage), sondern auch der im Median signifikant längeren Dauer der Atemunterstützung insgesamt (29 bzw. 62 Tage) abzeichnet. [7, 12, 159]

Obwohl 58,7 % der Frühgeborenen mit moderater oder schwerer BPD die Gabe antenataler Steroide  $\leq 7$  Tagen vor der Geburt erhielten und dieser Zeitraum in der Literatur als der effektivste Zeitpunkt gilt, erreichte der Zeitpunkt der Applikation von antenatalen Steroiden sowie eine Mehrlingsgeburt in dieser Kohorte keine statistische Signifikanz (s. Tabelle 5). Beides gehört in der Literatur zu relevanten Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPD. [12, 72, 111, 149] Eine Risikoadjustierung wurde deshalb nicht nur für Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geschlecht durchgeführt, sondern zusätzlich auch für den Zeitpunkt der Gabe von antenatalen Steroiden und Mehrlingsgeburt, um so eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien aufrechtzuerhalten, da bekannt ist, wie stark die Schwere der BPD durch diese Faktoren beeinflusst wird. [12]

Bei der genaueren Betrachtung des Geburtsgewichts zeigt sich in Abbildung 5 eine erheblich linksschiefe Verteilung, da Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht  $< 600$  g durch das Überleben am Rande der Lebensfähigkeit und die definierten Ausschlusskriterien unterrepräsentiert sind. [36] Die leicht rechtsschiefe Verteilung des Gestationsalters in Abbildung 6 erklärt sich durch die Einschlusskriterien. Bei den

eingeschlossenen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 31 + 0 und 31 + 6 lag eine Wachstumsretardierung mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g vor. Zusätzlich überleben weniger als 1 % der Frühgeborenen, die zwischen der 22. und 23. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen. [8]

Zusammenfassend wurde die Analyse an einem repräsentativem Patientenkollektiv durchgeführt, das den in der Literatur beschriebenen Eigenschaften eines Hochrisikokollektivs extremer Frühgeborener entspricht. [76, 105]

#### **4.2 Auftreten von Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit**

Das Vorliegen einer ROP bei 88,9 % aller Frühgeborenen mit einer moderaten bzw. schweren BPD deckt sich mit den bekannten Daten aus der Literatur. [41, 143, 163] Die Auslöser einer ROP sind ebenso multifaktoriell und ähnlich zu denen der BPD. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass Frühgeborene mit einer schwereren BPD auch an einer schwereren Ausprägung der ROP leiden. [41, 143, 163] Auch das deutlich häufigere Auftreten einer IVH in der Gruppe der Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD spiegelt die bestehenden Daten in der Literatur wider (33,3 % im Vergleich zu 23,6 %, s. Tabelle 6). [154] Das Vorliegen der Komorbiditäten ist ebenso umgekehrt proportional zu Gestationsalter und Geburtsgewicht. Das erklärt auch das gleichzeitige Vorliegen weiterer Komorbiditäten zusätzlich zur BPD und auch deren zunehmende Schwere bei Extremfrühgeborenen. [8, 18] Die Ergebnisse in Tabelle 6 bestätigen, dass es sich bei Frühgeborenen mit einer moderaten/schweren BPD um sehr vulnerable Frühgeborene mit vielen teils schweren Komorbiditäten handelt, die zu langfristigen Einschränkungen der Lebensqualität führen. [98]

#### **4.3 Verteilung der BPD-Inzidenz über den Erfassungszeitraum**

Zwischen den neonatologischen Versorgungszentren bestehen bereits bekannte Unterschiede bei der Betrachtung der Inzidenz. [12, 65, 187] In der Literatur wird die Inzidenz der BPD bei Überlebenden, die vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren

wurden, mit circa 40 % beschrieben. [12, 65, 173] Das hier untersuchte Patientenkollektiv zeigt eine Prävalenz von 75,8 % ( $n = 157/207$ ). Dies deckt sich mit den Daten der Literatur, da 70 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g eine BPD entwickeln. [105] Auch die Verteilung des BPD-Schweregrads innerhalb des Kollektivs mit dem Vorliegen einer moderaten oder schweren BPD bei einem Drittel der Frühgeborenen ( $n = 63/207 \hat{=} 30,4\%$ ) entspricht den bereits veröffentlichten Daten. [67, 129, 148, 173]

Wie in Abbildung 7 und Abbildung 8 dargestellt, zeigte sich auch in der vorliegenden Kohorte analog zur Literatur trotz der Weiterentwicklung in der Neonatologie keine statistisch signifikante Veränderung der Inzidenz oder der Verteilung der Schweregrade über den Beobachtungszeitraum von 11 Jahren ( $p = 0,578$ ), wodurch die Aktualität und Relevanz der Erkrankung erneut hervorgehoben wird. [11, 32, 76, 173, 174, 186, 187]

#### **4.4 Nahrungszufuhr während der ersten 14 Lebenstage**

##### **4.4.1 Durchschnittliche tägliche Nährstoffzufuhr in den ersten 14 Lebenstagen**

Bei der Betrachtung der Nahrungszufuhr während der ersten 14 Lebenstage zeigte sich, dass Frühgeborene ohne bzw. mit einer leichten BPD generell eine höhere Zufuhr der untersuchten Nährstoffe im Vergleich zu den Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD erhielten (s. Tabelle 7). Die Nährstoffzufuhr der Frühgeborenen ohne/mit einer milden BPD deckt sich mit den vorhandenen Werten in der Literatur. [46, 119] Wobei die durch die ESPGHAN empfohlenen Mengen bei Volumen sowie Kalorien, Fett, Eisen und Zink unterschritten wurden (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 7). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass Frühgeborene mit einem schwereren Verlauf, wie man ihn bei Frühgeborenen mit einer BPD erwartet, in den ersten Lebenswochen auch mehr unter metabolischen Komplikationen wie z. B. einer Glucosetoleranzstörung oder einer Hypertriglyceridämie leiden und auf diese mit einer Reduktion der Nährstoffzufuhr reagiert wurde. [38, 162]

Das signifikante Ergebnis vor und nach Risikoadjustierung in Bezug auf die Kohlenhydratzufuhr belegt die Bedeutung dieser für die Entwicklung der Lunge

(s. Tabelle 7 und Abbildung 9). Kohlenhydrate stellen die Hauptquelle der Energiezufuhr dar. Deren Relevanz für das Wachstum und die Entstehung einer fettfreien Körpermasse wurde erst kürzlich untersucht. [114] Die vorliegenden Ergebnisse werden durch neuere präklinische Daten, die für eine wesentlich differenziertere Betrachtung von Ernährung und BPD sprechen, gestützt. [83]

Auch das statistisch signifikante Ergebnis in Bezug auf die um 10 % höhere Kalorienzufuhr bei Frühgeborenen ohne bzw. mit einer milden BPD (s. Tabelle 7 und Abbildung 9) hebt das Potential eines noch intensiveren Ernährungskonzepts hervor und wird durch eine kürzlich veröffentlichte Studie, die den Nutzen einer höheren Kalorien-, Protein- und Kohlenhydratzufuhr auch ab der 3. Lebenswoche untersucht hat, erneut bekräftigt. [114]

Die Frühgeborene beider Untersuchungsgruppen erhielten eine nahezu identische Menge an Protein. Die Zufuhr von Proteinen wurde in Bezug auf die Empfehlungen von bis zu 4,5 g/kg KG/d bei Frühgeborenen < 1.000 g (sowohl zentrumsintern, als auch ESPGHAN) eingehalten. In den Analysen hat sich in Bezug auf die Proteinzufuhr aber weder vor noch nach Risikoadjustierung eine Signifikanz gezeigt. Dies unterstreicht, dass im klinischen Alltag ein besonderes Augenmerk auf die Zufuhr von Proteinen gelegt wurde, nachdem bereits seit Jahren bekannt ist, welche enormen Auswirkungen eine hohe Proteinzufuhr auf das somatische Wachstum und die neurologische Entwicklung hat. [102]

In der neonatologischen Versorgung von Frühgeborenen ist es schwierig die Balance zwischen adäquater Nährstoffzufuhr, Applikation von Medikamenten und Transfusionen sowie der Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit von zentralen Kathetern und einer Flüssigkeitsrestriktion zu wahren. In der vorliegenden Kohorte erhielten die Frühgeborene ohne bzw. mit einer milden BPD bis zum 14. Lebenstag täglich 20 ml/kg KG mehr Volumen zugeführt als Frühgeborene mit einer moderaten oder schweren BPD (s. Tabelle 7). Dies ist wahrscheinlich auf das Volumen zurückzuführen, das zum Erreichen der um 10 % höheren Kalorienzufuhr erforderlich ist. Eine anhaltende Flüssigkeitsrestriktion könnte das Potential haben, die Stärke des Zusammenhangs zwischen Kalorienzufuhr und BPD-Schweregrad zu erhöhen und sollte in das Ziel künftiger Studien zur Verbesserung des pulmonalen Ergebnisses von Frühgeborenen einbezogen werden. [160] Zusätzlich werden sie sich analog zu den

verfügbaren Daten für die somatische und psychomotorische Entwicklung mit dem spezifischen Einfluss einzelner Nährstoffe auf die Entstehung der BPD befassen müssen. [45, 46, 157]

In der Durchführung der Analyse mit zusätzlicher Risikoadjustierung für SGA (s. Tabelle 8) blieb der signifikante Unterschied in der Kohlenhydrat- und Kalorienzufuhr zwischen den Analysegruppen bestehen. Damit bestätigt sich, dass eine Wachstumsretardierung, obwohl sie ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung einer BPD ist, im vorliegenden Kollektiv keinen relevanten Einfluss hat (s. Tabelle 5,  $p$ -Wert = 0,182). [33, 63, 75]

Um den Einfluss der Ernährung auf Frühgeborenen mit dem größten Risiko an einer BPD zu erkranken genauer untersuchen zu können, wurden Subanalysen für Frühgeborenen < 28 Schwangerschaftswochen und < 750 g Geburtsgewicht durchgeführt. Tendenziell erhielten die Frühgeborenen beider Gruppen weniger Nährstoffe als bei Betrachtung der Gesamtkohorte (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 10 mit Tabelle 7). Dies zeigte sich insbesondere bei Betrachtung der Kalorienzufuhr mit einer Differenz von bis zu 10 kcal/kg KG/d zwischen den Analysegruppen. Das kann, wie oben bereits beschrieben, dadurch erklärt werden, dass bei diesen besonders unreifen Frühgeborenen eine geringere Toleranz zur Metabolisierung der Nährstoffzufuhr bestand und/oder strenger auf die maximale Volumenzufuhr geachtet wurde und durch die reduzierte Volumenzufuhr von 20 bzw. 12 ml/kg KG/d bei Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD hervorgehoben wird (s. Volumenzufuhr in Tabelle 7 im Vergleich zu Tabelle 9 und Tabelle 10). [38, 162]

Die in der Studie untersuchten Mikronährstoffe erzielten in keiner Analyse nach Risikoadjustierung eine statistische Signifikanz. Trotz des verminderten Vitamin A-Spiegels von Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Geburt und dessen potenzielle Rolle bei der Entstehung einer BPD ist der Nutzen einer zusätzlichen Substitution von Vitamin A umstritten. [26, 49, 116, 168] Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer geringeren Vitamin A-Zufuhr und der Entwicklung einer schwereren BPD lag in keiner der Analysen vor (s. Tabelle 7 bis Tabelle 10), wobei sich die Fragestellung der Studie nicht explizit auf diesen Zusammenhang bezog. Weiterhin ist anzumerken, dass Vitamin A in der Kohorte nicht intramuskulär, sondern zunächst über die parenterale Ernährung intravenös und später enteral zugeführt wurde.

#### **4.4.2 Analyse der enteralen Zufuhr in den ersten 14 Lebenstagen**

Bei der separaten Betrachtung der enteralen Nahrungszufuhr während der ersten 14 Lebenstage fielen deutliche Unterschiede zwischen den Analysegruppen auf (s. Tabelle 11). Frühgeborene ohne oder mit einer milden BPD erhielten von allen untersuchten Nährstoffen mehr als Frühgeborene mit moderater/schwerer BPD, wobei sich keine statistische Signifikanz nach Risikoadjustierung darstellte. Eine gemittelte enterale Volumenzufuhr von 20,74 ml/kg KG/d in der Gruppe moderate/schwere BPD ist über eine Dauer von 14 Lebenstagen (6 Analysetage) sehr wenig. Dadurch ist auch die enterale Kalorienzufuhr der Frühgeborenen dieser Gruppe um 15 kcal/kg KG/d niedriger als in der Vergleichsgruppe (vgl. Tabelle 11 und Tabelle 7). Obwohl in der Literatur bekannt ist, dass Frühgeborene mit einer schweren Form der BPD eine geringere enterale Zufuhr innerhalb der ersten 14 Lebenstage erhalten, sind diese Unterschiede erstaunlich, da der enterale Nahrungsaufbau in der durchgeführten Analyse bei allen Frühgeborenen innerhalb der ersten Lebensstunden begonnen wurde. [199] Ein zögerlicher enteraler Nahrungsaufbau führt zu einer anhaltenden parenteralen Zufuhr. Es ist also von Relevanz die Ursachen hierfür genauer zu untersuchen (Muttermilch-Anteil, Nahrungsunverträglichkeiten).

##### **4.4.2.1 Zufuhr von Muttermilch und deren Anreicherung**

Die wichtige und präventive Rolle von Muttermilch und deren Anreicherung auf die Rate von Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit und auch das Auftreten einer BPD scheint im klinischen Alltag fest verankert zu sein, da sich die Zufuhr von Muttermilch und deren Anreicherung zwischen den Gruppen nicht unterschied. [52, 88, 139, 153, 180]. Damit konnte ausgeschlossen werden, dass der Unterschied einer höheren enteralen Nahrungszufuhr in der Gruppe keine/milde BPD durch eine unterschiedliche Menge an verabreichter Muttermilch zustande kommt (s. Tabelle 12).

#### 4.4.2.2 Nahrungsunverträglichkeit

Der Nahrungsaufbau dauerte bei Frühgeborenen mit einer moderaten/schweren BPD 6 Tage länger als bei Frühgeborenen ohne bzw. mit einer milden BPD ( $p = 0,002$ , s. Tabelle 13). Das geht mit den bereits bestehenden Daten in der Literatur einher und bestätigt die in Tabelle 11 aufgeführten Daten. [137] Wie in Tabelle 13 zu sehen, trat das klinische Ereignis einer „Nahrungsunverträglichkeit“ in beiden Gruppen, sowohl am 1. Lebenstag als auch vom 1. bis 14. Lebenstag gleich häufig auf. Auch wenn sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Nahrungspausen (um 7 % häufiger bei Frühgeborenen mit moderater/schwerer BPD,  $p$ -Wert = 0,002) zeigte, ist dies nur ein Unterpunkt in der Betrachtung und somit unwahrscheinlich, dass dieser alleine für die Differenz in der enteralen Nährstoffzufuhr verantwortlich ist. Von besonderer Relevanz erscheint jedoch, dass der Abschluss des enteralen Nahrungsaufbaus in der Gruppe moderate/schwere BPD nicht durch objektivierbare klinische Kriterien und die Prävalenz dokumentierter Fütterungsunverträglichkeiten behindert wurde, da in beiden Gruppen gleich häufig klinische Anzeichen einer Nahrungsunverträglichkeit auftraten. Die rein subjektive Einschätzung der Nahrungsverträglichkeit durch das Klinikpersonal war somit vermutlich für die Unterschiede in der enteralen Nahrungssteigerung und damit der enteralen Nahrungszufuhr verantwortlich, ohne dass ein objektivierbarer Grund einer Nahrungsunverträglichkeit in den Patientenakten dokumentiert wurde. Es sind viele verschiedene Konzepte des enteralen Nahrungsaufbaus von Frühgeborenen beschrieben. Standardisierte Protokolle für ein optimales Ernährungsregime unterscheiden sich erheblich. [22] Einer der Hauptgründe für das zögerliche Steigern der enteralen Nahrungszufuhr ist eine mögliche Beeinträchtigung des Frühgeborenen nach erfolgreicher Stabilisierung an einer nichtinvasiven Atemunterstützung nach Extubation. [22] Weitere Bedenken hinsichtlich einer schnellen Steigerung der Nahrungsmenge (um 20 – 30 ml/kg KG/d) beziehen sich auf Nahrungsunverträglichkeiten und ein potenziell höheres Risiko an einer FIP oder einer NEC zu erkranken. [22] Konservative Ernährungsschemata verzögern jedoch den Abschluss des enteralen Nahrungsaufbaus und verlängern so die Exposition gegenüber parenteraler Ernährung über periphere oder zentrale Gefäßzugänge, wodurch sich das Risiko einer nosokomialen Sepsis erhöhen kann. Postnatale Infektionen gehören

wiederum zu den Hauptrisikofaktoren an einer BPD zu erkranken. Vergleicht man einen konservativen Nahrungsaufbau mit einem schnelleren Vorgehen, zeigte sich jedoch kein Nachweis einer Reduktion nosokomialer Infektionen. [194] Dennoch bestätigte sich, dass der Ansatz eines schnelleren enteralen Nahrungsaufbaus sicher ist und bei den Outcome-Parametern keine signifikanten Unterschiede für FIP, NEC, intraventrikuläre Blutungen und zuletzt eine Beeinträchtigung der nichtinvasiven Beatmung festgestellt werden konnte. [62] Dies unterstreicht die heutzutage geforderte Umsetzung eines evidenzbasierten Ernährungsprotokolls mit einer raschen Steigerung der enteralen Ernährung um bis zu 30 ml/kg KG täglich. [22, 23, 62, 81, 150, 177, 178]

#### **4.5 Nährstoffzufuhr nach den ersten 14 Lebenstagen und Gewichtsentwicklung**

Bei Frühgeborenen ist ein schlechtes Wachstum in utero (IUGR) mit einem erhöhten Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie verbunden. [76, 184] Aber auch ein schlechtes postnatales Wachstum aufgrund der Unreife des Gastrointestinaltrakts, des hohen Nährstoffbedarfs und der Herausforderungen der parenteralen Ernährung ist ein häufiges Problem von Frühgeborenen. [81, 114, 184] Und obwohl ein initialer Gewichtsverlust in den ersten 10 Tagen nach der Geburt einen präventiven Effekt auf Mortalität und BPD hat, geht eine schlechte postnatale Gewichtszunahme mit einem erhöhten Risiko für eine BPD einher. [81, 101, 184, 191] Das neonatale Wachstum sollte die intrauterinen Wachstumsraten nachahmen, um so eine optimale Organentwicklung zu ermöglichen. Dies wird jedoch selten erreicht. [1, 101]

Die Darstellung des Z-Werts des Geburtsgewichts in Abbildung 11 bestätigte das unterschiedliche Gewicht in den Analysegruppen zum Zeitpunkt der Geburt (s. Tabelle 5) und deckt sich mit den vorhandenen Daten in der Literatur. [112] Trotz der niedrigeren Zufuhr von Kohlenhydraten und Kalorien in der Gruppe moderate/schwere BPD zeigte sich ein ähnlicher bis leicht erhöhter Median des Z-Werts des Gewichts in dieser Gruppe bis zum 14. Lebenstag. Dies könnte durch den Unterschied im Wasserhaushalt und den schwereren postnatalen Verlauf bei Frühgeborenen mit einer schwereren Form der BPD erklärt werden. [112]

Bis zur Vollendung der 36. Schwangerschaftswoche zeigten Frühgeborene mit einer moderaten/schweren BPD ein Aufholwachstum in Bezug auf das Gewicht (s. Abbildung 12 und Abbildung 13). Auch in der Literatur wurde das bereits beobachtet. [112, 127] Dies könnte durch ein verändertes Ernährungsregime mit Anpassung und Steigerung der Nährstoffzufuhr bei Frühgeborenen, die nicht ausreichend gewachsen sind, entstanden sein. Sobald ein perzentilenparalleles Wachstum verlassen wird, ist es allerdings schwer dieses wieder einzuholen, sodass ein bestmögliches Wachstum durch eine entsprechend optimale Ernährung und deren Zusammensetzung (auch in Bezug auf das Verhältnis der Makronährstoffe und der Nahrungsanreicherung bei Flüssigkeitsrestriktion) ab dem ersten Lebenstag im Vordergrund stehen sollte. [29, 81]

Tabelle 14 und Tabelle 15 zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der Zufuhr der Makronährstoffe am 28. Lebenstag bzw. am Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche. Inwiefern auf das schlechte Wachstum der Frühgeborenen mit einer moderaten oder schweren BPD zwischen dem 28. Lebenstag und dem Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche reagiert worden ist, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Es bleibt festzustellen, dass die Zufuhr mit 36 + 0 Schwangerschaftswochen in beiden Gruppen gleich ist (s. Tabelle 15).

Das Aufholwachstum in der Gruppe moderate/schwere BPD scheint, wie das Ergebnis der Analyse zeigt nicht ausreichend zu sein, um das pulmonale Outcome zu verbessern (Bestimmung des BPD-Schweregrads ist laut Definition am Tag der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche terminiert, s. Abbildung 4). Damit bestätigt sich erneut die große Relevanz einer frühen hochkalorischen Ernährung, die durch eine erhöhte Zufuhr von Kohlenhydraten in den ersten 14 Lebenstagen als wichtigsten Energieträger in dieser Studie mit einem besseren pulmonalen Ergebnis bei Frühgeborenen korreliert (s. Tabelle 7 und Abbildung 9).

Das Körpergewicht setzt sich außerdem aus verschiedenen Komponenten wie Muskulatur, Fettmasse, fettfreie Körpermasse, Wassergehalt, und Knochen zusammen, weshalb bei der Bestimmung des reinen Gewichts nicht beurteilt werden kann, wie sich diese Anteile zueinander verhalten und im Verlauf verändert haben. [40] Deshalb könnte es sich bei diesem Aufholwachstum auch um eine übermäßig starke Zunahme der Fettmasse handeln. [128] In der Literatur wurde ein höherer Anteil der Fettmasse bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen beschrieben, was sich wiederum

negativ auf das pulmonale Outcome auswirkt. [80] Zusätzlich ist die Veranlagung zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im späteren Leben dadurch erhöht. [40] Die reine Gewichtszunahme spiegelt deshalb die Qualität des Wachstums von Frühgeborenen und deren Ernährungszustand nicht ausreichend wider und ist nicht mit einer Zunahme an Substanz, also fettfreier Körpermasse, gleichzusetzen. Im Ernährungsmanagement sollte man sich somit nicht nur auf eine regelrechte Gewichtszunahme, sondern auch auf das lineare Wachstum und die Körperzusammensetzung konzentrieren. [112]

#### **4.6 Einschränkungen der Studie**

Zu den Limitationen dieser Studie gehört zum einen der retrospektive Charakter der Untersuchung, sodass die Datenerfassung stark von der Genauigkeit und Ausführlichkeit der zum Studienzeitpunkt durchgeführten Dokumentation abhängig war. So konnte u. a. die Erfassung von Medikamentengaben und deren Volumina bei der Berechnung der Gesamtflüssigkeitszufuhr nicht berücksichtigt werden, da diese aus den Patientenakten nicht ausreichend nachvollziehbar waren.

Zum anderen ist der lange Beobachtungszeitraum von 11 Jahren durch die anhaltenden Veränderungen in der Neonatologie eine potenzielle Quelle für Verzerrungen. In der Analyse hat sich aber gezeigt, dass die BPD-Rate über den Erfassungszeitraum entsprechend der Daten in der Literatur annähernd gleich blieb (s. Abbildung 7 und Abbildung 8), sodass diese Entwicklungen vernachlässigbar sind. [59]

Zusätzlich wird die Definition der BPD immer wieder in Frage gestellt. Es liegen verschiedene Definitionen vor, z. B. die traditionelle bei Vorliegen von zusätzlichem Sauerstoffbedarf im Alter von 36 + 0 Schwangerschaftswochen, die Definition mittels Einteilung in Schweregrade basierend auf den Kriterien des NICHD und die physiologische Definition der BPD. [95, 173, 195] In dieser Analyse wurde die ursprüngliche Definition der BPD nach den Kriterien des NICHD (s. Abbildung 4) ausgewählt, die anders als die Definition nach Jensen et al. (Kategorisierung des Schweregrads nach Art der Atemunterstützung zum Zeitpunkt 36 + 0 SSW, unabhängig vom zusätzlichen Sauerstoffbedarf) und der überarbeiteten NICHD-Definition, die auch neuere Formen der Atemunterstützung (HHHFNC ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf

oder sehr niedrigem Flow ohne einen positiven endexpiratorischen Druck) berücksichtigt, heutzutage weiterhin am häufigsten verwendet wird und damit den besten Vergleich mit anderen Studien erlaubt. [84, 93, 95] In Ergänzung zur verwendeten Definition wurde auf Basis der publizierten Literatur die damals noch nicht vorhandene Verwendung des HHHFNC eingruppiert und die über eine Nasenbrille applizierte Sauerstoffzufuhr ermittelt. [95, 193]

Durch das angewandte statistische Verfahren der partiellen Korrelation kann zwar ein Zusammenhang zwischen 2 Variablen bestimmt werden, aber keine Bewertung der Kausalität erfolgen. Folglich sind nun weitere Studien nötig, um den hier aufgeführten positiven Einfluss einer früheren hochkalorischen Ernährung auf Schweregrad und Inzidenz der BPD weiter zu festigen. Idealerweise könnten die Erkenntnisse dieser und weiterer Studie dazu dienen, prospektive randomisierte Studien zu entwickeln, die die gefundenen Aspekte berücksichtigt. Es muss jedoch in Anbetracht der Ergebnisse aus dieser und anderen Studien ethisch abgewogen werden, ob eine prospektive Studie überhaupt zu rechtfertigen ist.

Die genannten Einschränkungen werden durch die Anzahl der Studienteilnehmer ( $n = 207$ ) und der niedrigen Dropout-Rate von nur 0,3 % ausgeglichen. Des Weiteren erfolgte zur internationalen Vergleichbarkeit der Studie eine Risikoadjustierung für die relevanten Risikofaktoren einer BPD.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die durchgeführte Analyse zeigt, dass bereits geringe Unterschiede in der Nährstoffversorgung während der ersten 2 Lebenswochen positive Auswirkungen auf die Lungenentwicklung haben können. Diese Ergebnisse stehen damit im Einklang mit der nur spärlich vorhandenen Literatur, die zum Thema Ernährung und deren Einfluss auf die BPD vorliegt und erweitern das wenige Wissen darüber, wie die Ernährung in Hinblick auf das pulmonale Ergebnis optimiert werden kann.

Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass eine frühe hohe Kalorienzufuhr, die vor allem durch eine erhöhte Zufuhr von Kohlenhydraten als wichtigsten Energieträger erreicht wurde, mit einem besseren pulmonalen Ergebnis bei Frühgeborenen korreliert.

Außerdem könnte ein rascher Aufbau der enteralen Ernährung nach der Geburt dazu beitragen (sofern keine objektiven Kriterien für eine Nahrungsunverträglichkeit vorliegen) die höhere Nährstoffzufuhr zu erreichen, da sich die Unterschiede der Kalorienzufuhr in der vorliegenden Analyse ausschließlich durch die Unterschiede in der enteralen Nahrungszufuhr erklären ließen. Klinische Leitlinien für die Ernährungsbedürfnisse von Frühgeborenen wurden in den letzten Jahrzehnten regelmäßig überarbeitet. Dies hat zur Entwicklung der Leitlinien zur Ernährung von Frühgeborenen in Europa durch die ESPGHAN geführt. Dennoch haben Studien gezeigt, dass die Nahrungszufuhr bei Frühgeborenen auf den neonatologischen Intensivstationen unzureichend ist. [62, 110] Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Wissen und die klinischen Praktiken der Befragten in Bezug auf die Ernährungsunterstützung von Frühgeborenen in den verschiedenen Neugeborenen-Intensivstationen sehr unterschiedlich sind. [110] Wie auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nahelegen, ist die Etablierung von Ernährungsprotokollen und Schulungen zur Einhaltung wichtig, um rasche Fortschritte bei der enteralen Ernährung zu erzielen. [62, 178] Ein noch aggressiverer Nahrungsaufbau könnte ein verbesserter Ansatz sein, um den Vorteil einer frühen hochkalorischen Nahrungszufuhr zu vergrößern. Dies erfordert jedoch Disziplin und Ausdauer eines jeden Teammitglieds.

Insgesamt ergänzen die vorliegenden Ergebnisse also die bereits bekannten Auswirkungen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion auf die Lungenentwicklung und unterstreichen damit, dass der hoch komplexe Prozess der Lungenentwicklung während des sakkulären Stadiums eine angemessene Nährstoffversorgung benötigt. [33, 63, 159] In Übereinstimmung mit vielen Veröffentlichungen stellt die unmittelbare Zeit nach der Geburt einen besonders vulnerablen Zeitraum für Störungen der weiteren Lungenentwicklung dar, die nicht nur auf fetale Veranlagung, Infektionen, mechanische Beatmung und Sauerstofftoxizität zurückgeführt werden können. [21, 77, 159, 170] Die Komplexität der BPD und deren multifaktorielle Risikofaktoren sind weit verbreitet. Mit den vorliegenden Daten wird nun eine weitere Dimension der Komplexität der chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen und der immer länger werdenden Liste von Risikofaktoren für die unreife Lunge hinzugefügt.

#### 4.8 Ausblick

Da sich trotz der Weiterentwicklung in der Versorgung und medizinischen Behandlung von Extremfrühgeborenen keine Veränderung in der Häufigkeit der BPD gezeigt hat, wurde mit dieser Studie ein neuer Aspekt zur potenziellen Eingrenzung dieser multifaktoriellen Erkrankung untersucht. Ein neuer Ansatz zur Minimierung der Erkrankung könnte über die Optimierung der Ernährung in den ersten Lebenstagen möglich sein, wofür die vorgelegten Ergebnisse sowie die publizierte Literatur kongruente Hinweise liefern. Die Ergebnisse regen an, der Entschlüsselung des idealen Nährstoffbedarfs für eine uneingeschränkte Lungenentwicklung besondere Aufmerksamkeit zu widmen und rasche Fortschritte bei der enteralen Ernährung zu fördern, wenn keine objektiven Kriterien für eine Nahrungsunverträglichkeit vorliegen. Die Studie ermutigt somit prospektive Kohortenstudien durchzuführen, um den Einfluss der Ernährung auf die Lunge von Frühgeborenen zu verdeutlichen. Die großen Unterschiede in der Nährstoffversorgung in den verschiedenen Perinatalzentren und deren Veränderungen im Laufe der Zeit bieten hervorragende Voraussetzungen für künftige Forschungsarbeiten, um die Auswirkungen einer optimierten Nährstoffversorgung auf das pulmonale Ergebnis zu untersuchen. Der Fokus sollte auf der Entschlüsselung des idealen Nährstoffbedarfs für eine uneingeschränkte Lungenentwicklung liegen und sich analog zu den verfügbaren Daten für das somatische Wachstum und die psychomotorische Entwicklung mit dem spezifischen Einfluss einzelner Nährstoffe befassen. Die Vorbeugung der Mangelernährung auf die sich entwickelnde Lunge birgt ein hohes Potential zur Verringerung des Risikos dieser chronischen Lungenerkrankung beim Frühgeborenen und kann so auch die lebenslangen Einschränkungen der Frühgeborenen sowie die emotionalen und finanziellen Belastungen der Familien minimieren.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) hat einen multifaktoriellen Ursprung und ist durch eine unterbrochene physiologische Lungenentwicklung gekennzeichnet. Der Einfluss der Ernährung auf das Auftreten und den Schweregrad der BPD ist bisher wenig untersucht.

**Material und Methoden:** Eine retrospektive Analyse wurde an 207 Frühgeborenen < 1.000 g und < 32 Schwangerschaftswochen ohne schwere gastrointestinale Komplikationen durchgeführt, um die Auswirkungen der Nährstoffversorgung während der ersten 2 Lebenswochen auf das pulmonale Ergebnis zu bewerten. Die Frühgeborenen wurden in 2 Gruppen eingeteilt, die keine oder eine milde bzw. eine moderate oder schwere BPD aufwiesen, um leichte und schwere Einschränkungen der Lungenfunktion zu unterscheiden.

**Ergebnisse:** Nach Risikoadjustierung für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlinge und die antenatale Gabe von Steroiden zeigte sich bei Frühgeborenen mit moderater oder schwerer BPD eine statistisch signifikant verringerte Kalorien- und Kohlenhydratzufuhr während der ersten 14 Lebenstage. Der enterale Nahrungsaufbau erfolgte langsamer, sodass in der Gruppe mit moderater bzw. schwerer BPD ein längerer Bedarf an parenteraler Ernährung bestand, während die Versorgung mit Muttermilch, deren Anreicherung und die objektiven Kriterien der Nahrungsunverträglichkeit in beiden Gruppen gleich verteilt waren. Auch in Bezug auf die Zufuhr der Mikronährstoffe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen.

**Schlussfolgerung:** Eine frühe hohe Kalorienzufuhr korreliert mit einem besseren pulmonalen Ergebnis bei Frühgeborenen < 1.000 g und < 32 Schwangerschaftswochen. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit dem bereits bekannten starken Einfluss der Nährstoffzufuhr auf das somatische Wachstum und die psychomotorische Entwicklung. Diese Daten ermutigen somit dazu, der weiteren Entschlüsselung des idealen Nährstoffbedarfs für eine uneingeschränkte Lungenentwicklung und der Förderung einer progressiven enteralen Ernährung besondere Aufmerksamkeit zu widmen, sofern keine objektiven Kriterien für eine Nahrungsunverträglichkeit vorliegen.

## 6 Conclusion

**Objective:** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) has multifactorial origins and is characterized by distorted physiological lung development. The impact of nutrition on the incidence and the severity of BPD is less studied so far.

**Methods:** A retrospective single center analysis was performed on 207 preterm infants < 1,000 g and < 32 weeks of gestation without severe gastrointestinal complications to assess the impact of variations in nutritional supply during the first 2 weeks of life on the pulmonary outcome. The preterms were grouped into no/mild and moderate/severe BPD to separate for minor and major limitations in lung function.

**Results:** After risk adjustment for gestational age, birth weight, sex, multiples, and antenatal steroids, a reduced caloric intake and carbohydrate supply as the dominant energy source during the first 2 weeks of life prevailed statistically significant in infants developing moderate/severe BPD. Enteral nutritional supply was increased at a slower rate with prolonged need for parenteral nutrition in the moderate/severe BPD group while breast milk provision, its fortification and objective criteria of feeding intolerance were equally distributed in both groups. There was also no significant difference between the groups in terms of micronutrient intake.

**Conclusion:** Early high caloric intake is correlated with a better pulmonary outcome in preterm infants < 1,000 g and < 32 weeks of gestation. These results are in line with the known strong impact of nutrient supply on somatic growth and psychomotor development. The data encourages paying special attention to further decipher the ideal nutritional requirements for unrestricted lung development and promoting progressive enteral nutrition in the absence of objective criteria of feeding intolerance.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ANS.....	Atemnotsyndrom
BMI.....	Body-Mass-Index
BPD.....	Bronchopulmonale Dysplasie
cmH <sub>2</sub> O.....	Zentimeter Wassersäule
CMV.....	Cytomegalievirus
COPD.....	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP.....	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck, engl.: continuous positive airway pressure
d.....	Tag(e)
ELBW.....	extrem niedriges Geburtsgewicht, engl.: extremely low birth weight
ESPGHAN.....	Committee on Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
EW.....	Protein(e)
FG.....	Frühgeborene(s)
FiO <sub>2</sub> .....	inspiratorische Sauerstofffraktion, engl.: fraction of inspired oxygen
FIP.....	fokal intestinale Perforation
FM/FMS.....	Frauenmilchsupplement
GA.....	Gestationsalter
GW.....	Geburtsgewicht
HA.....	hypoallergen
HFO.....	Hochfrequenzoszillation
HHHFNC.....	erwärmte befeuchtete Highflow-Nasenbrille, engl.: heated humidified highflow nasal cannula
IBM.....	International Business Machines Corporation
INSURE.....	Intubation-Surfactant-Extubation
IQR.....	Interquartilsabstand
IUGR.....	intrauterine Wachstumsretardierung, engl.: intrauterine growth restriction
IVH.....	intraventrikuläre Hämorrhagie
kcal.....	Kalorien
KG.....	Körpergewicht
KH.....	Kohlenhydrat(e)

LBW .....	niedriges Geburtsgewicht, engl.: low birth weight
LISA .....	wenig invasive Surfactant Applikation, engl.: less invasive surfactant administration
LJ .....	Lebensjahr(e)
LRI .....	Lungenreifeinduktion
LT .....	Lebenstag(e)
LUTO .....	Obstruktion der unteren Harnwege, engl.: lower urinary tract obstruction
M .....	Median
NEC .....	nekrotisierende Enterokolitis, engl.: necrotizing enterocolitis
NICHD .....	National Institute of Child Health and Human Development
NO .....	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub> .....	Sauerstoff
PDA .....	persistierender Ductus arteriosus
PDF .....	engl.: Post Discharge Formula
PPHN .....	persistierender pulmonaler Hypertonus des Neugeborenen
PPV .....	positive Druckbeatmung, engl.: positive pressure ventilation
Q1 .....	erstes Quartil
Q3 .....	drittes Quartil
RA .....	Risikoadjustierung
ROP .....	Retinopathia praematurorum
SD .....	Standardabweichung
SGA .....	Wachstumsrestriktion, engl.: small for gestational age
SIMV .....	synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation, engl.: synchronized intermittent mandatory ventilation
SSW .....	Schwangerschaftswoche(n)
UKGM .....	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
USA .....	Vereinigte Staaten von Amerika, engl.: United States of America
VLBW/VLB .....	sehr niedriges Geburtsgewicht, engl.: very low birth weight
WHO .....	Weltgesundheitsorganisation, engl.: World Health Organisation

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der BPD-Inzidenz abhängig vom Gestationsalter .....	5
Abbildung 2: Phasen der Lungenentwicklung .....	6
Abbildung 3: Übersicht wichtiger Einflussfaktoren der BPD .....	9
Abbildung 4: Definition der BPD für Frühgeborene mit einem GA < 32 SSW .....	30
Abbildung 5: Histogramm des Geburtsgewichts .....	36
Abbildung 6: Histogramm des Gestationsalters .....	37
Abbildung 7: Verteilung der BPD-Inzidenz über den Erfassungszeitraum .....	40
Abbildung 8: Verteilung der BPD-Schweregrade über den Erfassungszeitraum .....	41
Abbildung 9: Partielle Korrelation der Zufuhr der ersten 14 LT und der BPD .....	43
Abbildung 10: Partielle Korrelation der Kohlenhydrat-/ Kalorienzufuhr und der BPD .....	47
Abbildung 11: Z-Wert des Geburtsgewichts .....	53
Abbildung 12: Differenz des Z-Werts des Gewichts am 14. LT und des GWs .....	54
Abbildung 13: Differenz des Z-Werts des Gewichts mit 36 + 0 SSW und des GWs .....	55

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterteilung der Frühgeburtlichkeit anhand von GA und GW.....	2
Tabelle 2: Empfohlene Zufuhr von Makro- und Mikronährstoffen.....	19
Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Formulanahrungen.....	28
Tabelle 4: Übersicht der verwendeten Muttermilchzusätze.....	28
Tabelle 5: Merkmale der Patientenkohorte nach BPD-Schweregrad unterteilt.....	35
Tabelle 6: Auftreten von Komorbiditäten in Bezug auf den BPD-Schweregrad.....	38
Tabelle 7: Durchschnittliche tägliche Gesamtzufuhr der ersten 14 LT.....	42
Tabelle 8: Durchschnittliche Gesamtzufuhr der ersten 14 LT mit RA für SGA.....	44
Tabelle 9: Durchschnittliche Gesamtzufuhr bei FG mit einem GA < 28 SSW.....	45
Tabelle 10: Durchschnittliche Gesamtzufuhr bei FG mit einem GW < 750 g.....	46
Tabelle 11: Durchschnittliche enterale Zufuhr der ersten 14 LT.....	48
Tabelle 12: Rate der Muttermilchversorgung und deren Anreicherung.....	49
Tabelle 13: Klinische Gründe eines verzögerten enteralen Nahrungsaufbaus.....	50
Tabelle 14: Durchschnittliche Nährstoffzufuhr am 28. LT.....	51
Tabelle 15: Durchschnittliche Nährstoffzufuhr am Tag 36 + 0 SSW.....	52

**10 Literaturverzeichnis**

1. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al (2010) Enteral nutrient supply for preterm infants. Commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50(1):85–91. doi:10.1097/MPG.0b013e3181adaee0
2. Agusti A, Faner R (2019) Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 7(4):358–364. doi:10.1016/S2213-2600(18)30529-0
3. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M (2017) Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102(1):F17-F23. doi:10.1136/archdischild-2015-310299
4. Alexander GR, Slay M (2002) Prematurity at birth. Trends, racial disparities, and epidemiology. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 8(4):215–220. doi:10.1002/mrdd.10047
5. Alvira CM, Morty RE (2017) Can We Understand the Pathobiology of Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr* 190:27–37. doi:10.1016/j.jpeds.2017.08.041
6. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, Carlo WA (2005) Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants. Outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* 115(3):e249-54. doi:10.1542/peds.2004-1812
7. Ambalavanan N, van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, Lemons JA, Poole WK, Higgins RD (2008) Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol* 28(6):420–426. doi:10.1038/jp.2008.18
8. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P et al (2015) Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 169(3):230–238. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351

9. Aquilio E, Spagnoli R, Seri S, Bottone G, Spennati G (1996) Trace element content in human milk during lactation of preterm newborns. *Biol Trace Elem Res* 51(1):63–70. doi:10.1007/BF02790148
10. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ (2004) Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol* 24(7):435–440. doi:10.1038/sj.jp.7211116
11. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN (1987) Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 79(1):26–30
12. Bancalari E, Jain D (2019) Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology* 115(4):384–391. doi:10.1159/000497422
13. Barrington KJ (2001) The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant. A systematic review of RCTs. *BMC Pediatr* 1(1):895. doi:10.1186/1471-2431-1-1
14. Barrington KJ, Fortin-Pellerin E, Pennaforte T (2017) Fluid restriction for treatment of preterm infants with chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 86(6):577. doi:10.1002/14651858.CD005389.pub2
15. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T (2017) Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000509. doi:10.1002/14651858.CD000509.pub5
16. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Plavka R, Carnielli V, Meisner C, Engel C, Koch A, Kreutzer K, van den Anker JN, Schwab M, Halliday HL, Poets CF (2018) Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med* 378(2):148–157. doi:10.1056/NEJMoa1708831
17. Bäurle A (2017) Bei der Anzahl der Frühchen sieht Deutschland alt aus. Deutschland hat eine der höchsten Frühgeburtenraten in Europa. Dabei können die Risikofaktoren günstig beeinflusst werden, erinnert die Stiftung Kindergesundheit aus Anlass der Weltfrühgeborenentags am 17. November. <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/article/947694/weltfruehgeborenentag-anzahl-fruehchen-sieht-deutschland-alt.html>. Zugegriffen: 14. August 2023
18. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM (2014) A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of

- bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol* 34(9):705–710. doi:10.1038/jp.2014.126
19. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer K-P, Ehrhardt H, Waitz M (2019) Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int* 116(11):177–183. doi:10.3238/arztebl.2019.0177
  20. Behnke J, Dippel CM, Choi Y, Rekers L, Schmidt A, Lauer T, Dong Y, Behnke J, Zimmer K-P, Bellusci S, Ehrhardt H (2021) Oxygen Toxicity to the Immature Lung-Part II: The Unmet Clinical Need for Causal Therapy. *Int J Mol Sci* 22(19). doi:10.3390/ijms221910694
  21. Behnke J, Windhorst A, Oehmke F, Berthold LD, Zimmer K-P, Waitz M, Ehrhardt H (2021) Preeclampsia was a risk factor for pulmonary interstitial emphysema in preterm infants born  $\leq 32$  weeks of gestational age. *Acta Paediatr* 110(1):134–140. doi:10.1111/apa.15338
  22. Behnke J, Estreich V, Oehmke F, Zimmer K-P, Windhorst A, Ehrhardt H (2022) Compatibility of rapid enteral feeding advances and noninvasive ventilation in preterm infants-An observational study. *Pediatr Pulmonol* 57(5):1117–1126. doi:10.1002/ppul.25868
  23. Behnke J, Estreich V, Oehmke F, Neubauer BA, Windhorst A, Ehrhardt H (2023) Noninvasive Ventilation and Rapid Enteral Feeding Advances in Preterm Infants-2-Year Follow-Up of the STENA-Cohort. *Nutrients* 15(5). doi:10.3390/nu15051292
  24. Bell EF, Acarregui MJ (2014) Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD000503. doi:10.1002/14651858.CD000503.pub3
  25. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, Ment LR, Gruen JR (2006) Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 117(6):1901–1906. doi:10.1542/peds.2005-1414
  26. Biesalski HK, Nohr D (2003) Importance of vitamin-A for lung function and development. *Mol Aspects Med* 24(6):431–440
  27. Biniwale MA, Ehrenkranz RA (2006) The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30(4):200–208. doi:10.1053/j.semperi.2006.05.007
  28. Bird AD, McDougall ARA, Seow B, Hooper SB, Cole TJ (2015) Minireview. Glucocorticoid Regulation of Lung Development: Lessons Learned From

- Conditional GR Knockout Mice. *Molecular Endocrinology* 29(2):158–171. doi:10.1210/me.2014-1362
29. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, Richardson DK (2005) Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol* 25(7):478–485. doi:10.1038/sj.jp.7211302
30. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE (2012) National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries. A systematic analysis and implications. *The Lancet* 379(9832):2162–2172. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4
31. Blencowe H, Lee ACC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, Chou D, Say L, Modi N, Katz J, Vos T, Marlow N, Lawn JE (2013) Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 74 Suppl 1:17–34. doi:10.1038/pr.2013.204
32. Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, Perilongo G, Muraca M, Baraldi E (2020) Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Med* 9(5). doi:10.3390/jcm9051539
33. Bose C, van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, Ehrenkranz RA, Boggess K, Leviton A (2009) Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 124(3):e450-8. doi:10.1542/peds.2008-3249
34. Brown JVE, Embleton ND, Harding JE, McGuire W (2016) Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 21(5-6):292. doi:10.1002/14651858.CD000343.pub3
35. Brownell EA, Matson AP, Smith KC, Moore JE, Esposito PA, Lussier MM, Lerer TJ, Hagadorn JI (2018) Dose-response Relationship Between Donor Human Milk, Mother's Own Milk, Preterm Formula, and Neonatal Growth Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 67(1):90–96. doi:10.1097/MPG.0000000000001959
36. Bühner C, Felderhoff-Müser U, Gembruch U, Hecher K, Kainer F, Kehl S, Kidszun A, Kribs A, Krones T, Lipp V, Maier RF, Mitschdörfer B, Nicin T, Roll C, Schindler M (2020) Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit

- (Entwicklungsstufe S2k, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/019, Juni 2020). *Z Geburtshilfe Neonatol* 224(5):244–254. doi:10.1055/a-1230-0810
37. Burri PH (1984) Fetal and postnatal development of the lung. *Annu Rev Physiol* 46:617–628. doi:10.1146/annurev.ph.46.030184.003153
38. Butorac Ahel I, Lah Tomulić K, Vlašić Cicvarić I, Žuvić M, Baraba Dekanić K, Šegulja S, Bilić Čače I (2022) Incidence and Risk Factors for Glucose Disturbances in Premature Infants. *Medicina (Kaunas)* 58(9). doi:10.3390/medicina58091295
39. Butte NF, Garza C, Johnson CA, Smith E, Nichols BL (1984) Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants. *Early Hum Dev* 9(2):153–162. doi:10.1016/0378-3782(84)90096-3
40. Casirati A, Somaschini A, Perrone M, Vandoni G, Sebastiani F, Montagna E, Somaschini M, Caccialanza R (2022) Preterm birth and metabolic implications on later life: A narrative review focused on body composition. *Front Nutr* 9:978271. doi:10.3389/fnut.2022.978271
41. Chow LC, Wright KW, Sola A (2003) Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 111(2):339–345. doi:10.1542/peds.111.2.339
42. Coalson JJ (2006) Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30(4):179–184. doi:10.1053/j.semperi.2006.05.004
43. Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2. Aufl. Erlbaum, Hillsdale, NJ
44. Committee on Fetus and Newborn (2002) Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 109(2):330–338
45. Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH (2019) The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients* 11(9). doi:10.3390/nu11092029
46. Cormack BE, Jiang Y, Harding JE, Crowther CA, Bloomfield FH (2020) Relationships between Neonatal Nutrition and Growth to 36 Weeks' Corrected Age in ELBW Babies-Secondary Cohort Analysis from the Provide Trial. *Nutrients* 12(3). doi:10.3390/nu12030760
47. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES (2012) Short term outcomes after extreme preterm birth in England. Comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 345:e7976

48. Couser RJ, Ferrara TB, Ebert J, Hoekstra RE, Fangman JJ (1990) Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 116(1):119–124
49. Dani C, Poggi C (2012) Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 25(sup3):37–40. doi:10.3109/14767058.2012.712314
50. Davis P, Davies M, Faber B (2001) A randomised controlled trial of two methods of delivering nasal continuous positive airway pressure after extubation to infants weighing less than 1000 g. Binasal (Hudson) versus single nasal prongs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85(2):F82-5
51. Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF, Desfrères L, Llanas B, Guimaraes H, Moriette G, Voyer M, Dehan M, Breart G (1998) Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr* 157(11):926–931. doi:10.1007/s004310050969
52. Dicky O, Ehlinger V, Montjaux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé J-C, Arnaud C, Casper C (2017) Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 106(5):755–762. doi:10.1111/apa.13757
53. Donohue PK, Gilmore MM, Cristofalo E, Wilson RF, Weiner JZ, Lau BD, Robinson KA, Allen MC (2011) Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants. A Systematic Review. *Pediatrics* 127(2):e414-e422. doi:10.1542/peds.2010-3428
54. Doyle LW, Cheong JLY (2017) Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia - Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med* 22(5):290–295. doi:10.1016/j.siny.2017.07.003
55. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM (2006) Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 118(1):108–113. doi:10.1542/peds.2005-2522
56. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB (2006) Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 117(1):75–83. doi:10.1542/peds.2004-2843

57. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL (2017) Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 10(10):CD001146. doi:10.1002/14651858.CD001146.pub5
58. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL (2017) Late (7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD001145. doi:10.1002/14651858.CD001145.pub4
59. Doyle LW, Carse E, Adams A-M, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY (2017) Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *N Engl J Med* 377(4):329–337. doi:10.1056/NEJMoa1700827
60. Durrmeyer X, Kayem G, Sinico M, Dassieu G, Danan C, Decobert F (2012) Perinatal Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Gestational Age Infants. A Pregnancy Disorder–Based Approach. *J Pediatr* 160(4):578-583.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2011.09.025
61. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, JOBE AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K (2005) Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 116(6):1353–1360. doi:10.1542/peds.2005-0249
62. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, Pipaon MS de, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, Koning B de, Norsa L, Verduci E, Domellöf M (2023) Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 76(2):248–268. doi:10.1097/MPG.0000000000003642
63. Eriksson L, Haglund B, Od lind V, Altman M, Ewald U, Kieler H (2015) Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 104(3):259–263. doi:10.1111/apa.12888
64. Euro-Peristat Project (2018) European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015.

- [https://www.europeristat.com/images/2018\\_11\\_26\\_PR\\_PerinatHealthFrEU2015\\_V2.pdf](https://www.europeristat.com/images/2018_11_26_PR_PerinatHealthFrEU2015_V2.pdf). Zugegriffen: 14. August 2023
65. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile L-A, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK (2007) Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 196(2):147.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2006.09.014
  66. Fares S, Sethom MM, Kacem S, Ksibi I, Feki M, Jebnoun S, Kaabachi N (2016) Retinol and Alpha-tocopherol in the Colostrum of Lactating Tunisian Women Delivering Prematurely: Associations with Maternal Characteristics. *Pediatr Neonatol* 57(2):120–126. doi:10.1016/j.pedneo.2015.06.003
  67. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, Thomas S, Stocks J (2010) Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 182(2):237–245. doi:10.1164/rccm.200912-1806OC
  68. Frank L, Sosenko IR (1988) Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 138(3):725–729. doi:10.1164/ajrccm/138.3.725
  69. Gidrewicz DA, Fenton TR (2014) A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr* 14:216. doi:10.1186/1471-2431-14-216
  70. Gien J, Kinsella JP (2011) Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 23(3):305–313. doi:10.1097/MOP.0b013e328346577f
  71. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 371(9606):75–84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4
  72. Goldstein ND, Kenaley KM, Locke R, Paul DA (2018) The Joint Effects of Antenatal Steroids and Gestational Age on Improved Outcomes in Neonates. *Matern Child Health J* 22(3):384–390. doi:10.1007/s10995-017-2403-z
  73. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, Wense A von der, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth B, Herting E (2011) Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV). An open-label,

- randomised, controlled trial. *The Lancet* 378(9803):1627–1634. doi:10.1016/S0140-6736(11)60986-0
74. Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, Olbertz D, Roll C, Vochem M, Weller U, Wense A von der, Wieg C, Wintgens J, Preuss M, Ziegler A, Roth B, Herting E (2015) Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 104(3):241–246. doi:10.1111/apa.12883
75. Gortner L, Reiss I, Hilgendorff A (2006) Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction. *The Lancet* 368(9529):28. doi:10.1016/S0140-6736(06)68964-2
76. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, Boerch K, Agostino R, van Reempts P, Chabernaude J-L, Bréart G, Papiernik E, Jarreau P-H, Carrapato M, Gadzinowski J, Draper E (2011) Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe. Results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* 99(2):112–117. doi:10.1159/000313024
77. Gronbach J, Shahzad T, Radajewski S, Chao C-M, Bellusci S, Morty RE, Reicherzer T, Ehrhardt H (2018) The Potentials and Caveats of Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies in the Preterm Infant. *Stem Cells International* 2018(11-12):1–15. doi:10.1155/2018/9652897
78. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP (1994) Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 93(5):712–718
79. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, Rouse DJ, McKenna DS, Clark EAS, Thorp JM, Chien EK, Peaceman AM, Gibbs RS, Swamy GK, Norton ME, Casey BM, Caritis SN, Tolosa JE, Sorokin Y, VanDorsten JP, Jain L (2016) Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 374(14):1311–1320. doi:10.1056/NEJMoa1516783

80. Hamatschek C, Yousuf EI, Möllers LS, So HY, Morrison KM, Fusch C, Rochow N (2020) Fat and Fat-Free Mass of Preterm and Term Infants from Birth to Six Months: A Review of Current Evidence. *Nutrients* 12(2). doi:10.3390/nu12020288
81. Hanson C, Sundermeier J, Dugick L, Lyden E, Anderson-Berry AL (2011) Implementation, process, and outcomes of nutrition best practices for infants <1500 g. *Nutr Clin Pract* 26(5):614–624. doi:10.1177/0884533611418984
82. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T (2012) Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97(1):F8-F17. doi:10.1136/adc.2010.210187
83. Heyob KM, Mieth S, Sugar SS, Graf AE, Lallier SW, Britt RD, Rogers LK (2019) Maternal high-fat diet alters lung development and function in the offspring. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 317(2):L167-L174. doi:10.1152/ajplung.00331.2018
84. Higgins RD, JOBE AH, Koso-Thomas M, BANCALARI E, Viscardi RM, Hartert TV, Ryan RM, Kallapur SG, Steinhorn RH, Konduri GG, Davis SD, Thebaud B, Clyman RI, Collaco JM, Martin CR, Woods JC, Finer NN, Raju TNK (2018) Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr* 197:300–308. doi:10.1016/j.jpeds.2018.01.043
85. Hilgendorff A, Reiss I, Ehrhardt H, Eickelberg O, Alvira CM (2014) Chronic Lung Disease in the Preterm Infant. Lessons Learned from Animal Models. *Am J Respir Cell Mol Biol* 50(2):233–245. doi:10.1165/rcmb.2013-0014TR
86. Holzfurtner L, Shahzad T, Dong Y, Rekers L, Selting A, Staude B, Lauer T, Schmidt A, Rivetti S, Zimmer K-P, Behnke J, Bellusci S, Ehrhardt H (2022) When inflammation meets lung development-an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Mol Cell Pediatr* 9(1):7. doi:10.1186/s40348-022-00137-z
87. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE (2013) Born too soon. Preterm birth matters. *Reprod Health* 10 Suppl 1:S1. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S1
88. Huang J, Zhang L, Tang J, Shi J, Qu Y, Xiong T, Mu D (2019) Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104(2):F128-F136. doi:10.1136/archdischild-2017-314205

89. IBM SPSS SPSS Statistics Version 28.0.0. <https://www.ibm.com/docs/en/spss-statistics/beta?topic=features-partial-correlations>. Zugegriffen: 14. August 2023
90. IBM SPSS (2018) SPSS Statistics Version 23.0.0. [https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SSLVMB\\_23.0.0/spss/base/syn\\_partial\\_corr.html](https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/en/SSLVMB_23.0.0/spss/base/syn_partial_corr.html). Zugegriffen: 23. September 2018
91. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 123(7):991–999. doi:10.1001/archophth.123.7.991
92. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE (2015) Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 192(2):134–156. doi:10.1164/rccm.201412-2142PP
93. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, Kirpalani H, Laughon MM, Poindexter BB, Duncan AF, Yoder BA, Eichenwald EC, DeMauro SB (2019) The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 200(6):751–759. doi:10.1164/rccm.201812-2348OC
94. Jobe A (1983) Respiratory distress syndrome-new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. *Adv Pediatr* 30:93–130
95. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163(7):1723–1729. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060
96. Jobe AH, Mitchell BR, Harry Gunkel J (1993) Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 168(2):508–513. doi:10.1016/0002-9378(93)90483-y
97. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S (2018) ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr* 37(6 Pt B):2344–2353. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.948
98. Johnson TJ, Patel AL, Jegier BJ, Engstrom JL, Meier PP (2013) Cost of Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 162(2):243-249.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.07.013

99. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen JR, Savani RC, Wyckoff MH (2013) Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics* 132(6):e1488-96. doi:10.1542/peds.2013-0978
100. Khemani RG, Smith LS, Zimmermann JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. (2015) Pediatric acute respiratory distress syndrome: Definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 16(5 Suppl 1):S23-40. doi:10.1097/PCC.0000000000000432
101. Klevebro S, Lundgren P, Hammar U, Smith LE, Bottai M, Domellöf M, Löfqvist C, Hallberg B, Hellström A (2016) Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. *BMJ Open* 6(11):e012872. doi:10.1136/bmjopen-2016-012872
102. Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöstrom E, Norman M, Domellof M, Edstedt Bonamy A-K, Hallberg B (2019) Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr* 38(3):1289–1295. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.012
103. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG (2017) Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD003666. doi:10.1002/14651858.CD003666.pub4
104. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B (2010) Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 125(4):e736-e740. doi:10.1542/peds.2009-2017
105. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B (2013) Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 208(2):115.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2012.11.026
106. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R (2005) 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41 Suppl 2:S1-87

107. Koletzko B, Fewtrell M, Gibson R, van Goudoever JB, Hernell O, Shamir R, Szajewska H (2015) Core data necessary for reporting clinical trials on nutrition in infancy. *Ann Nutr Metab* 66(1):31–35. doi:10.1159/000365766
108. Konnikova Y, Zaman MM, Makda M, D'Onofrio D, Freedman SD, Martin CR (2015) Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes. *PLoS One* 10(7):e0132924. doi:10.1371/journal.pone.0132924
109. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE (2009) Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease. A 13-Year Hospital Cohort Study. *Pediatrics* 123(5):1314–1319. doi:10.1542/peds.2008-0656
110. Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E (2013) A systematic review of practice surveys on parenteral nutrition for preterm infants. *J Nutr* 143(12 Suppl):2061S-2065S. doi:10.3945/jn.113.176982
111. Lau HCQ, Tung JSZ, Wong TTC, Tan PL, Tagore S (2017) Timing of antenatal steroids exposure and its effects on neonates. *Arch Gynecol Obstet* 296(6):1091–1096. doi:10.1007/s00404-017-4543-1
112. Li Ching Ng L, Patel S, Plourde H, Besner M-E, Lapointe A, Bizgu V, Sant'Anna G, Beltempo M (2022) The association between BMI trajectories and bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants. *Pediatr Res*. doi:10.1038/s41390-022-02358-4
113. Liggins GC (1994) The role of cortisol in preparing the fetus for birth. *Reprod. Fertil. Dev.* 6(2):141. doi:10.1071/RD9940141
114. Lingwood BE, Al-Theyab N, Eiby YA, Colditz PB, Donovan TJ (2020) Body composition in very preterm infants before discharge is associated with macronutrient intake. *Br J Nutr* 123(7):800–806. doi:10.1017/S000711451900343X
115. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE (2012) Global, regional, and national causes of child mortality. An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* 379(9832):2151–2161. doi:10.1016/S0140-6736(12)60560-1
116. Londhe VA, Nolen TL, Das A, Higgins RD, Tyson JE, Oh W, Devaskar SU (2013) Vitamin A supplementation in extremely low-birth-weight infants. Subgroup

- analysis in small-for-gestational-age infants. *Am J Perinatol* 30(9):771–780. doi:10.1055/s-0032-1333410
117. Loui A, Raab A, Maier RF, Brätter P, Obladen M (2010) Trace elements and antioxidant enzymes in extremely low birthweight infants. *J Trace Elem Med Biol* 24(2):111–118. doi:10.1016/j.jtemb.2009.11.004
118. Maas C, Franz AR, Krogh S von, Arand J, Poets CF (2017) Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 103(1):F79-F81. doi:10.1136/archdischild-2017-312917
119. Malikiwi AI, Lee Y-M, Davies-Tuck M, Wong FY (2019) Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation. *Early Hum Dev* 131:29–35. doi:10.1016/j.earlhumdev.2019.02.005
120. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, World Health Organization (2012) Born too soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Zugegriffen: 14. August 2023
121. Marlow N (2017) Reevaluating Postnatal Steroids for Extremely Preterm Infants to Prevent Lung Disease. *JAMA* 317(13):1317–1318. doi:10.1001/jama.2017.2725
122. Massaro GD, Radaeva S, Clerch LB, Massaro D (2002) Lung alveoli: endogenous programmed destruction and regeneration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283(2):L305-9. doi:10.1152/ajplung.00035.2002
123. McEvoy CT, Spindel ER (2017) Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. Paediatr Respir Rev* 21:27–33. doi:10.1016/j.prrv.2016.08.005
124. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, BANCALARI E, Aschner JL (2014) Bronchopulmonary Dysplasia. NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Annals ATS* 11(Supplement 3):S146-S153. doi:10.1513/AnnalsATS.201312-424LD
125. Mehler PS, Brown C (2015) Anorexia nervosa - medical complications. *J Eat Disord* 3:11. doi:10.1186/s40337-015-0040-8

126. Meyer M, Mildenhall L, Wong M (2004) Outcomes for infants weighing less than 1000 grams cared for with a nasal continuous positive airway pressure-based strategy. *J Paediatr Child Health* 40(1-2):38–41
127. Milanesi BG, Lima PA, Villela LD, Martins AS, Gomes-Junior SCS, Moreira MEL, Méio MDBB (2021) Assessment of early nutritional intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Eur J Pediatr* 180(5):1423–1430. doi:10.1007/s00431-020-03912-0
128. Miller AN, Curtiss J, Taylor SN, Backes CH, Kielt MJ (2023) A review and guide to nutritional care of the infant with established bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 43(3):402–410. doi:10.1038/s41372-022-01578-0
129. Morgan AS, Zeitlin J, Källén K, Draper ES, Maršál K, Norman M, Serenius F, van Buuren S, Johnson S, Benhammou V, Pierrat V, Kaminski M, Foix L'Helias L, Ancel P-Y, Marlow N (2022) Birth outcomes between 22 and 26 weeks' gestation in national population-based cohorts from Sweden, England and France. *Acta Paediatr* 111(1):59–75. doi:10.1111/apa.16084
130. Muehlbacher T, Bassler D, Bryant MB (2021) Evidence for the Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. *Children (Basel)* 8(4). doi:10.3390/children8040298
131. Mullassery D, Smith NP (2015) Lung development. *Semin Pediatr Surg* 24(4):152–155. doi:10.1053/j.sempedsurg.2015.01.011
132. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy A-KE, Howell EA, Jarreau P-H, Maier RF, Pryds O, Toome L, Varendi H, Weber T, Wilson E, van Heijst A, Cuttini M, Mazela J, Barros H, van Reempts P, Draper ES, Zeitlin J (2017) Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants. Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr* 171(7):678–686. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0602
133. Northway WH, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 276(7):357–368. doi:10.1056/NEJM196702162760701
134. Oddie SJ, Young L, McGuire W (2017) Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants.

- Cochrane Database Syst Rev 8(8):CD001241.  
doi:10.1002/14651858.CD001241.pub7
135. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL (2005) Association between Fluid Intake and Weight Loss during the First Ten Days of Life and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 147(6):786–790. doi:10.1016/j.jpeds.2005.06.039
136. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92(4):529–534. doi:10.1016/S0022-3476(78)80282-0
137. Park J, Knafl G, Thoyre S, Brandon D (2015) Factors associated with feeding progression in extremely preterm infants. *Nurs Res* 64(3):159–167. doi:10.1097/NNR.0000000000000093
138. Parra E, Pérez-Gil J (2015) Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chem Phys Lipids* 185:153–175. doi:10.1016/j.chemphyslip.2014.09.002
139. Patel AL, Johnson TJ, Robin B, Bigger HR, Buchanan A, Christian E, Nandhan V, Shroff A, Schoeny M, Engstrom JL, Meier PP (2017) Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102(3):F256-F261. doi:10.1136/archdischild-2016-310898
140. Patel RM, Kandeler S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, Sánchez PJ, Shankaran S, van Meurs KP, Ball MB, Hale EC, Newman NS, Das A, Higgins RD, Stoll BJ (2015) Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 372(4):331–340. doi:10.1056/NEJMoa1403489
141. Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE (2017) Survival of Infants Born at Periviable Gestational Ages. *Clin Perinatol* 44(2):287–303. doi:10.1016/j.clp.2017.01.009
142. Philip AGS (2012) Bronchopulmonary dysplasia. Then and now. *Neonatology* 102(1):1–8. doi:10.1159/000336030
143. Podraza W, Michalczyk B, Jezierska K, Domek H, Kordek A, Łoniewska B, Modrzejewska M, Kot J (2018) Correlation of Retinopathy of Prematurity with

- Bronchopulmonary Dysplasia. *Open Med (Wars)* 13:67–73. doi:10.1515/med-2018-0012
144. Poggi C, Giusti B, Gozzini E, Sereni A, Romagnuolo I, Kura A, Pasquini E, Abbate R, Dani C (2015) Genetic Contributions to the Development of Complications in Preterm Newborns. *PLoS One* 10(7):e0131741. doi:10.1371/journal.pone.0131741
145. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S (2018) Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* 16(1):36. doi:10.1186/s12967-018-1417-7
146. Puangco MA, Schanler RJ (2000) Clinical experience in enteral nutrition support for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 20(2):87–91
147. Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, Kissou A, Wittke F, Das M, Nunes T, Pye S, Watson W, Ramos A-MA, Cordero JF, Huang W-T, Kochhar S, Buttery J (2016) Preterm birth. Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine* 34(49):6047–6056. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.045
148. Ramos-Navarro C, Maderuelo-Rodríguez E, Concheiro-Guisán A, Pérez-Tarazona S, Rueda-Esteban S, Sánchez-Torres A, Sánchez-Solís M, Sanz-López E, Sánchez-Luna M (2022) Risk factors and bronchopulmonary dysplasia severity: data from the Spanish Bronchopulmonary Dysplasia Research Network. *Eur J Pediatr* 181(2):789–799. doi:10.1007/s00431-021-04248-z
149. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR (2017) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3
150. Rocha G, Guimarães H, Pereira-da-Silva L (2021) The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. *Int J Environ Res Public Health* 18(12). doi:10.3390/ijerph18126245
151. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R (2012) Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD000510. doi:10.1002/14651858.CD000510.pub2
152. Ryan RM, Feng R, Bazacliu C, Ferkol TW, Ren CL, Mariani TJ, Poindexter BB, Wang F, Moore PE (2019) Black Race Is Associated with a Lower Risk of

- Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 207:130-135.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2018.11.025
153. Schanler RJ (2005) Randomized Trial of Donor Human Milk Versus Preterm Formula as Substitutes for Mothers' Own Milk in the Feeding of Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 116(2):400–406. doi:10.1542/peds.2004-1974
154. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A, Mosca F, Fumagalli M (2015) Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 166(6):1488–1492. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.012
155. Schleußner E (2013) The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int* 110(13):227-35; quiz 236. doi:10.3238/arztebl.2013.0227
156. Schmiedl A, Roolfs T, Tutdibi E, Gortner L, Monz D, Koval M (2017) Influence of prenatal hypoxia and postnatal hyperoxia on morphologic lung maturation in mice. *PLoS One* 12(4):e0175804. doi:10.1371/journal.pone.0175804
157. Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, Guo T, Foong J, Graz MB, Hagmann P, Chakravarty MM, Hüppi PS, Beauport L, Truttmann AC, Miller SP (2018) Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics* 141(3). doi:10.1542/peds.2017-2169
158. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M (2017) Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001969. doi:10.1002/14651858.CD001969.pub4
159. Shahzad T, Radajewski S, Chao C-M, Bellusci S, Ehrhardt H (2016) Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. When inflammation meets organ development. *Mol Cell Pediatr* 3(1):23. doi:10.1186/s40348-016-0051-9
160. Sharma R, Bhandari V (2021) Fluid balance in early postnatal life: Should we keep the babies dry to prevent bronchopulmonary dysplasia? *Pediatr Res* 90(2):240–241. doi:10.1038/s41390-021-01589-1
161. Shaw GM, O'Brodovich HM (2013) Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 37(2):85–93. doi:10.1053/j.semperi.2013.01.004

162. Sinclair R, Schindler T, Lui K, Bolisetty S (2018) Hypertriglyceridaemia in extremely preterm infants receiving parenteral lipid emulsions. *BMC Pediatr* 18(1):348. doi:10.1186/s12887-018-1325-2
163. Singh JK, Wymore EM, Wagner BD, Thevarajah TS, Jung JL, Kinsella JP, Palestine AG, Lynch AM (2019) Relationship between severe bronchopulmonary dysplasia and severe retinopathy of prematurity in premature newborns. *J AAPOS* 23(4):209.e1-209.e4. doi:10.1016/j.jaapos.2019.02.008
164. Sjöström ES, Öhlund I, Ahlsson F, Domellöf M (2016) Intakes of Micronutrients Are Associated With Early Growth in Extremely Preterm Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 62(6):885–892. doi:10.1097/MPG.0000000000001085
165. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, Richardson DK (2005) Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 146(4):469–473. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.023
166. Soll RF (1998) Surfactant treatment of the very preterm infant. *Biol Neonate* 74 Suppl 1:35–42. doi:10.1159/000047033
167. Soll RF (2000) Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD000511. doi:10.1002/14651858.CD000511
168. Spears K, Cheney C, Zerzan J (2004) Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and long-term respiratory disability in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 80(6):1589–1594. doi:10.1093/ajcn/80.6.1589
169. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W (2016) Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr* 169:76-80.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.080
170. Staude B, Oehmke F, Lauer T, Behnke J, Göpel W, Schloter M, Schulz H, Krauss-Etschmann S, Ehrhardt H (2018) The Microbiome and Preterm Birth. A Change in Paradigm with Profound Implications for Pathophysiologic Concepts and Novel Therapeutic Strategies. *BioMed Research International* 2018(1):1–12. doi:10.1155/2018/7218187

171. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I (2011) Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD001817. doi:10.1002/14651858.CD001817.pub2
172. Stewart A, Brion LP, Soll R (2011) Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD001454. doi:10.1002/14651858.CD001454.pub3
173. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD (2010) Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126(3):443–456. doi:10.1542/peds.2009-2959
174. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD (2015) Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 314(10):1039–1051. doi:10.1001/jama.2015.10244
175. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL (2017) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *NEO* 111(2):107–125. doi:10.1159/000448985
176. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, Aghai ZH (2014) Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27(16):1698–1702. doi:10.3109/14767058.2014.885941
177. Thoene M, Anderson-Berry A (2021) Early Enteral Feeding in Preterm Infants: A Narrative Review of the Nutritional, Metabolic, and Developmental Benefits. *Nutrients* 13(7). doi:10.3390/nu13072289
178. Thoene MK, Lyden E, Anderson-Berry A (2018) Improving Nutrition Outcomes for Infants < 1500 Grams With a Progressive, Evidenced-Based Enteral Feeding Protocol. *Nutr Clin Pract* 33(5):647–655. doi:10.1002/ncp.10081

179. Townsel CD, Emmer SF, Campbell WA, Hussain N (2017) Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates. *Front Pediatr* 5:6. doi:10.3389/fped.2017.00006
180. Trend S, Strunk T, Lloyd ML, Kok CH, Metcalfe J, Geddes DT, Lai CT, Richmond P, Doherty DA, Simmer K, Currie A (2016) Levels of innate immune factors in preterm and term mothers' breast milk during the 1st month postpartum. *Br J Nutr* 115(7):1178–1193. doi:10.1017/S0007114516000234
181. Turner S (2018) Lung Function Tracking - Does It Wobble during Adolescence? *Am J Respir Crit Care Med*. doi:10.1164/rccm.201807-1244ED
182. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Lemons JA, Stevenson DK, Bauer CR, Korones SB, Fanaroff AA (1999) Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 340(25):1962–1968. doi:10.1056/NEJM199906243402505
183. Uberos J, Lardón-Fernández M, Machado-Casas I, Molina-Oya M, Narbona-López E (2016) Nutrition in extremely low birth weight infants: impact on bronchopulmonary dysplasia. *Impact on bronchopulmonary dysplasia. Minerva Pediatr* 68(6):419–426
184. Underwood MA, Wedgwood S, Lakshminrusimha S, Steinhorn RH (2019) Somatic growth and the risks of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Connecting epidemiology and physiology. Can. J. Physiol. Pharmacol.* 97(3):197–205. doi:10.1139/cjpp-2018-0386
185. van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC (1990) Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 116(6):942–949
186. van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A (2000) Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 105(6):1194–1201. doi:10.1542/peds.105.6.1194
187. van Marter LJ (2009) Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 14(6):358–366. doi:10.1016/j.siny.2009.08.007

188. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA (2009) Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics* 124(3):e439-e449. doi:10.1542/peds.2009-0434
189. Vogel ER, Britt RD, Trinidad MC, Faksh A, Martin RJ, MacFarlane PM, Pabelick CM, Prakash YS (2015) Perinatal oxygen in the developing lung. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 93(2):119–127. doi:10.1139/cjpp-2014-0387
190. Voigt M, Schneider KT, Jährig K (1996) Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermasse von Neugeborenen. *Geburtsh Frauenheilk* 56(10):550–558. doi:10.1055/s-2007-1023283
191. Wadhawan R, Oh W, Perritt R, Luptook AR, Poole K, Wright LL, Fanaroff AA, Duara S, Stoll BJ, Goldberg R (2007) Association between early postnatal weight loss and death or BPD in small and appropriate for gestational age extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 27(6):359–364. doi:10.1038/sj.jp.7211751
192. Wai KC, Kohn MA, Ballard RA, Truog WE, Black DM, Asselin JM, Ballard PL, Rogers EE, Keller RL (2016) Early Cumulative Supplemental Oxygen Predicts Bronchopulmonary Dysplasia in High Risk Extremely Low Gestational Age Newborns. *J Pediatr* 177:97-102.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2016.06.079
193. Walsh M, Engle W, Luptook A, Kazzi SNJ, Buchter S, Rasmussen M, Yao Q (2005) Oxygen delivery through nasal cannulae to preterm infants: can practice be improved? *Pediatrics* 116(4):857–861. doi:10.1542/peds.2004-2411
194. Walsh V, Brown JVE, Copperthwaite BR, Oddie SJ, McGuire W (2020) Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12):CD013542. doi:10.1002/14651858.CD013542.pub2
195. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G (2004) Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 114(5):1305–1311. doi:10.1542/peds.2004-0204
196. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A (2006) Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics* 118(5):e1328-35. doi:10.1542/peds.2006-0359

197. Wang H, St Julien KR, Stevenson DK, Hoffmann TJ, Witte JS, Lazzeroni LC, Krasnow MA, Quaintance CC, Oehlert JW, Jelliffe-Pawłowski LL, Gould JB, Shaw GM, O'Brodovich HM (2013) A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 132(2):290–297. doi:10.1542/peds.2013-0533
198. Waters TP, Mercer B (2009) Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22(4):311–314. doi:10.1080/14767050802559095
199. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M (2011) Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 11:7. doi:10.1186/1471-2466-11-7
200. Whitehead T (2002) The pulmonary physician in critical care \* 7. Ventilator induced lung injury. *Thorax* 57(7):635–642. doi:10.1136/thorax.57.7.635
201. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE (2015) Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annu Rev Pathol* 10:371–393. doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104644
202. Wilkinson DJ, Andersen CC, Smith K, Holberton J (2008) Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol* 28(1):42–47. doi:10.1038/sj.jp.7211879
203. Wood NS (2005) The EPICure study. Associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90(2):F134-F140. doi:10.1136/adc.2004.052407
204. World Health Organization (1977) WHO: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56(3):247–253
205. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK (1999) A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 181(4):773–779
206. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, Bell EF, Rysavy MA, Duncan AF, Vohr BR, Das A, Goldberg RN, Higgins RD, Cotten CM

- (2017) Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med* 376(7):617–628. doi:10.1056/NEJMoa1605566
207. Zibadi S (2013) Handbook of dietary and nutritional aspects of human breast milk, 1. Aufl. Human health handbooks, Bd 5. Wageningen Acad. Publ, Wageningen
208. Zile MH (2001) Function of vitamin A in vertebrate embryonic development. *J Nutr* 131(3):705–708. doi:10.1093/jn/131.3.705

## 11 Anhang

### 11.1 SPSS-Befehl zur Durchführung der partiellen Korrelation

Anbei wird exemplarisch der SPSS-Befehl zur Durchführung der partiellen Korrelation aufgeführt. Das Vorgehen wurde, wie von IBM® SPSS empfohlen durchgeführt. [90]

**Formel 1: SPSS-Befehl zur Durchführung der partiellen Korrelation.** Diese Formel wurde während der statischen Auswertung der Daten mittels SPSS zur Ausführung der partiellen Korrelation verwendet.

**DATASET NAME corr.**

**NONPAR CORR VARIABLES= BPD01.23**

Fettme\_sum14      KHme\_sum14      EWme\_sum14      kcal\_summe\_sum14  
 SummeGesamt\_sum14 Na\_Summe14 Fe\_Summe14 Zn\_Summe14 VitA\_Summe14  
 VitE\_Summe14

Geburtsgewicht    Gestationsalter    Geschlecht    Mehrling2    Steroid.Beginn.kat1  
 Steroid.Beginn.kat2

**/MATRIX=OUT(\*)**.

**DATASET NAME pcorr WINDOW=FRONT.**

**IF ROWTYPE\_ eq 'RHO' ROWTYPE\_ eq 'CORR'.**

**PARTIAL CORR**

**/VARIABLES= BPD01.23 WITH**

Fettme\_sum14      KHme\_sum14      EWme\_sum14      kcal\_summe\_sum14  
 SummeGesamt\_sum14 Na\_Summe14 Fe\_Summe14 Zn\_Summe14 VitA\_Summe14  
 VitE\_Summe14 BY    Geburtsgewicht    Gestationsalter    Geschlecht    Mehrling2  
 Steroid.Beginn.kat1 Steroid.Beginn.kat2

**/MISSING=analysis**

**/MATRIX=IN(\*)**.

**DATASET ACTIVATE corr.**

**DATASET CLOSE pcorr.**

## 11.2 Erfasste Parameter in den Erhebungstabellen

### Erfasste Grunddaten der Patienten

- Patienten-Identifikationsnummer
- Geburtsdatum, Geburtsgewicht, Gestationsalter in SSW + Tag
- Ausschlusskriterien ja/nein, welche
- Fehlbildungen ja/nein, welche
- Geschlecht, Mehrling
- NEC ja/nein, NEC Datum, NEC Lebenstag, NEC Stadium, NEC Operation ja/nein
- FIP ja/nein, FIP Datum
- Antenatale Steroide ja/nein, Beginn der antenatalen Steroide vor Geburt (< 24 h oder Anzahl der Tage)
- Surfactant ja/nein, jeweils 4 Gaben in den ersten 96 h postnatal mit Datum und Dosis
- Volumenboli 1-5, jeweils mit Datum und Dosierung in ml/kg
- PDA offen: ja/nein, Spontanverschluss ja/nein, Therapie 1 und 2 ja/nein mit Datum, PDA Ligatur ja/nein und Datum
- Mütterliche Anamnese: vorzeitige Wehen ja/nein, vorzeitiger Blasensprung ja/nein und Tage vor Geburt, Schmerzen im Abdomen ja/nein, andere Symptome, Anzahl der Tage der stationären Aufnahme vor Geburt, Tokolyse ja/nein, Tokolyse Dauer in Tagen, Wehen unter Tokolyse ja/nein, mütterliches Fieber ja/nein, vaginale Blutung ja/nein, gynäkologischer Grund der Entbindung, Entbindungsart Spontanpartus/Sectio

### Erfasste Ernährungsparameter

- Entlassen ja/nein
- Geburtsgewicht
- Tatsächliches Gewicht und Rechengewicht
- Tag der Erfassung

- Länge und Kopfumfang
- Nahrung 1 mit Anzahl und Menge und Nahrung 2 mit Anzahl und Menge
- Tee mit Anzahl und Menge
- Aptamil Eiweiß Plus<sup>®</sup>: ja/nein, Anzahl, Dosierung, Summe
- Orale Nahrungszusammensetzung: Gesamtflüssigkeitsmenge, KH, EW, Fett, kcal, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Phosphat, Magnesium, Mangan, Eisen, Iod, Kupfer, Zink, Selen, Vitamin A/D/E/K/C/B1/B2/B6/B12, Niacin, Folsäure, Pantothensäure, Biotin, Cholin, Taurin, Osmolarität
- Medikamente: Vitamin A, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin K, Eisen
- Orale Zusätze: Natrium, Kalium, Calciumgluconat, Calciumglycerophosphat, Natriumglycerophosphat, Kaliumchlorid, Magnesiumsulfat und Natriumchlorid jeweils mit Menge pro Gabe, Anzahl und Gesamtmenge
- Nahrungsunverträglichkeit? Ja/nein, Menge der Magenreste insgesamt, Anzahl der Magenreste, grüne Magenreste? ja/ nein, Anzahl der grünen Magenreste, blutige Magenreste? ja/ nein, Anzahl der blutigen Magenreste, Erbrechen ja/nein, Anzahl Erbrechen, Blut im Stuhl ja/nein, Nahrung reduziert ja/nein, Nahrung pausiert ja/nein, distendiertes Abdomen ja/nein
- Standardinfusion 1: welche?, Menge; Standardinfusion 2: welche?, Menge: KH, EW, Calcium, Natrium, Chlorid, Phosphat, Kalium, Magnesium, Peditrace<sup>®</sup>, Zink, Kupfer, Magnesium, Selen, Iod
- Individuelle Infusion 1 und Individuelle Infusion 2: ja/nein, Menge, KH, EW, Calciumgluconat, Zink, Phosphat, Aqua, Peditrace<sup>®</sup>, Kaliumchlorid, Magnesium, Natriumchlorid, Natrium, Kalium, Calciumglycerophosphat, Natriumglycerophosphat, Magnesiumsulfat.
- SMOFlipid<sup>®</sup>? ja/nein mit Menge, Sojaöl, Olivenöl, Fischöl, Triacylglycerine
- Intralipid<sup>®</sup>? ja/nein mit Menge, Sojaöl, kcal, Osmolarität, Phosphat
- Soluvit<sup>®</sup>? Ja/nein Menge, Vitamin B1, Vitamin B2, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Vitamin C, Pantothensäure, Fettsäuren, Biotin
- Vitalipid<sup>®</sup>: Menge, Vitamin A, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin K
- Aminopäd<sup>®</sup>: ja/nein, Menge, Phosphat

- Peditrace<sup>®</sup>: Summe, Zink, Kupfer, Magnesium, Selen, Iod, Chlorid, Kalium, Natrium
- Arterienspülung: Anteil Aqua, Anteil Natriumchlorid 0,9 %
- Andere Volumina und Menge

#### **Erfasste Parameter zu „Beatmung und BPD“**

- Geburtsdatum
- Datum und Lebenstag des Starts, des Endes und die Dauer der invasiven Beatmung
- Datum und Lebenstag des Starts, des Endes und die Dauer der nicht-invasiven Beatmung, Lebenstag Start nicht-invasive Beatmung
- Datum des Endes und Lebenstag und die Dauer der O<sub>2</sub>-Therapie
- Therapie mit 36 + 0 SSW ja/nein
- BPD ja/ nein und Grad der BPD

#### **Erfasste Parameter zu „Komorbiditäten und Outcome“**

- ANS ja/nein und Schweregrad
- IVH ja/nein und Schweregrad
- Parenchymlutung ja/nein
- Hydrocephalus ja/nein, Rickham- oder Ommaya-Reservoir ja/nein, Ventrikuloperitonealer-Shunt ja/nein
- ROP ja/nein und Schweregrad, Avastin<sup>®</sup>-Therapie ja/nein, Lasertherapie ja/nein, Kryotherapie ja/nein

## Publikationsverzeichnis

### A Publikationen in akademischen Fachzeitschriften

**T. Thiess**, T. Lauer, A. Woesler, J. Neusius, S. Stehle, K.-P. Zimmer, G. P. Eckert, H. Ehrhardt: Correlation of Early Nutritional Supply and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants <1,000 g. *Front Pediatr.* **2021** Oct 7;9:741365. doi: 10.3389/fped.2021.741365

### B Veröffentlichungen von Abstracts

**T. Thiess**, A. Woesler, S. Stehle, K.-P. Zimmer, G. P. Eckert, M. Krawinkel, H. Ehrhardt: Der Einfluss von früher hochkalorischer Ernährung auf den Schweregrad der BPD. 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Rostock **2018**

**T. Thiess**, A. Woesler, S. Stehle, K.-P. Zimmer, G. P. Eckert, M. Krawinkel, H. Ehrhardt: Impact of early nutrition on severity of BPD. DZL Annual Meeting, Bad Nauheim **2018**

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde um Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt oder indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch ein Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

München, den 9. Oktober 2023

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Harald Ehrhardt, ehemals leitender Oberarzt der Abteilung für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin des Universitätsklinikums Gießen für die Überlassung des Promotionsthemas, seiner Hilfsbereitschaft und ausdauernden wissenschaftlichen Förderung bedanken. Vielen Dank für all Ihren wertvollen Input und die anhaltende Betreuung „bis zum Schluss“.

Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. med. i. R. Klaus-Peter Zimmer, ehemals Abteilungsleiter der Allgemeinpädiatrie und Neonatologie des Universitätsklinikums Gießen für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung schreiben zu können und erste Vorträge und Kongressbeiträge abhalten zu können.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Johannes Herrmann, der mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und Beantwortung tausender Fragen immer zur Seite stand und mit größter Geduld immer gerne half.

Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Gunter P. Eckert und Prof. i. R. Dr. Michael B. Krawinkel vom Institut für Ernährungswissenschaften der Justus-Liebig-Universität Gießen für die Zusammenarbeit und die Unterstützung bei dieser Arbeit.

Das vorliegende umfassende Studienkollektiv wäre ohne die Hilfe von Annika Woesler, Sandro Stehle und Janine Neusius niemals zu Stande gekommen. Vielen Dank für all Eure Hilfe, Eure Disziplin und vielen, vielen Dank für die gute Zusammenarbeit als Team. Ohne Euch hätten all die Stunden, die wir in „unserem kleinen Arztzimmer“ verbracht haben, nie so viel Spaß gemacht.

Ich danke dem kompletten Team der Abteilung für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin für all ihre tolle Arbeit, die sie täglich mit Leidenschaft durchführen.

Und zum Schluss möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden, meinem Mann Simon und meinen Schwiegereltern bedanken, die mich alle in guten, wie in schlechten Momenten immer wieder motiviert und unterstützt haben, sich all meine Sorgen und Zweifel anhörten und mich immer wieder ermutigten.