

**Sicherheit und Effektivität
eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus
bei Frühgeborenen**

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

vorgelegt von Estreich, Vanessa
aus Gießen

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Gutachter: Prof. Dr. Harald Ehrhardt

Gutachter: Prof. Dr. Jan de Laffolie

Tag der Disputation: 29. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition und Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit.....	1
1.2	Risiken und Komplikationen im klinischen Alltag.....	2
1.2.1	Zentrales und peripheres Nervensystem.....	3
1.2.2	Lunge.....	4
1.2.3	Gastrointestinaltrakt.....	7
1.3	Bedeutung des enteralen Nahrungsaufbaus.....	9
1.3.1	Parenterale und enterale Ernährung.....	9
1.3.2	Ernährungsformen.....	10
1.3.3	Standardisierter enteraler Nahrungsaufbau.....	11
2	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	12
3	Methodik.....	13
3.1	Studiendesign.....	13
3.2	Kollektiv.....	13
3.3	Zielparameter.....	16
3.4	Datenerhebung.....	16
3.5	STENA-Protokoll.....	20
3.6	Statistik.....	21
4	Ergebnisse.....	22
4.1	Basisdaten.....	22
4.2	Untersuchungsergebnisse.....	23
4.2.1	Ergebnisse Zielparameter.....	23
4.2.2	Ergebnisse Beatmungsdaten.....	28
4.2.3	Ergebnisse Subgruppenanalyse.....	29

4.2.4	Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls.....	30
4.2.5	Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren	34
4.2.5.1	Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Subgruppenanalyse.....	39
5	Diskussion.....	41
5.1	Zusammenfassung	41
5.2	Diskussion der Ergebnisse	42
5.2.1	Stärken und Limitationen	42
5.2.2	Basisdaten.....	44
5.2.3	Zielparamater	46
5.2.3.1	Vollenterale Ernährung	46
5.2.3.2	Überschreitung des Geburtsgewichtes	47
5.2.3.3	Somatisches Wachstum.....	47
5.2.3.4	Sicherheit eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus	48
5.2.4	Beatmungsdaten	50
5.2.5	Subgruppenanalyse.....	52
5.2.6	Follow-up mit korrigiert zwei Jahren.....	54
5.2.6.1	Follow-up mit korrigiert zwei Jahren – Subgruppenanalyse	57
5.3	Diskussion STENA-Protokoll	59
5.4	Schlussfolgerung	62
5.5	Ausblick	63
6	Zusammenfassung	64
7	Summary	65
8	Literaturverzeichnis	66
9	Anhang.....	84
9.1	Abkürzungsverzeichnis	84

9.2	Abbildungsverzeichnis	86
9.3	Tabellenverzeichnis.....	86
9.4	Publikationsverzeichnis.....	87
9.5	Tabellen.....	88
10	Ehrenwörtliche Erklärung	106
11	Danksagung	107

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit

Die Frühgeburt ist nach Kriterien der *World Health Organization* (WHO) als Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) definiert und auf eine multifaktorielle Genese zurückzuführen (World Health Organization [WHO], 2020). Prädisponierende Faktoren sind bereits stattgehabte Frühgeburten der Mutter, ein kurzer Zeitraum zwischen zwei Schwangerschaften, Mehrlingsschwangerschaften und In-Vitro-Fertilisationen (Conde-Agudelo et al., 2006; Jackson et al., 2004; Mercer et al., 1999). Ein maternales Alter über 35, ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) und Tabakkonsum während der Schwangerschaft sind weitere Risikofaktoren (Andres & Day, 2000; Cnattingius, 2004; Glick et al., 2021; Hendler et al., 2005). Neben somatischen Ursachen wie einer prädisponierenden Genetik, intrauterinen Infektionen oder immunologisch vermittelten Prozessen begünstigen auch psychosoziale Faktoren wie Stress oder ein niedriger sozioökonomischer Status eine Frühgeburtlichkeit (Copper et al., 1996; Goldenberg et al., 2008; Romero et al., 2006; L. K. Smith et al., 2007; Winkvist et al., 1998).

In den letzten Jahren war die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit in Deutschland weitestgehend konstant. Im Jahr 2022 kam es laut Angaben des *Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen* zu etwa 55.137 Frühgeburten in Deutschland, was einem Anteil von etwa 7,7 % der Lebendgeburten entspricht. Etwa 1,1 % der Lebendgeborenen waren Frühgeborene mit einem sehr niedrigem Geburtsgewicht (GG) unter 1500 g (VLBW = *very low birth weight*) (IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2023; WHO, 2020). Etwa 0,5 % der Lebendgeburten waren Frühgeborene mit einem extrem niedrigen GG unter 1000 g (ELBW = *extremely low birth weight*) (IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2023; WHO, 2020).

Neben dem GG ist das Gestationsalter (GA) ein wichtiger Indikator für die gesundheitliche Entwicklung des Patienten. Hierbei wird zwischen einer frühen Frühgeburt in der 28. bis 32. SSW und einer sehr frühen bzw. extremen Frühgeburt vor der 28. SSW unterschieden (Uhl, 2013). Ab der 23.-24. SSW ist eine Überlebenschance

gegeben, welche sich mit zunehmendem medizinischem Fortschritt in den letzten Jahren insbesondere für extrem unreife Frühgeborene mit niedrigem GA verbessert hat (Santhakumaran et al., 2018). Diese Überlebenschance ist jedoch von medizinischen Behandlungsstrategien abhängig und weist regionale Unterschiede innerhalb Europas auf (Lucy K. Smith et al., 2017). Insgesamt ist von einer sinkenden Mortalität mit steigendem GA bei Geburt auszugehen, was durch die Daten des *Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen in Deutschland* bestätigt wird (IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2023; Uhl, 2013). So lag die perinatale Mortalität, also die Mortalität im Zeitraum zwischen einer Geburt ab der 22. SSW und dem 7. postnatalen Lebenstag (LT), im Jahr 2021 bei einer Geburt vor der 28. SSW bei 38,5 %, zwischen der 28. und 31. SSW bei 9,8 % und zwischen der 32. und 36. SSW bei 1,8 % (IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2022; WHO, 2020).

1.2 Risiken und Komplikationen im klinischen Alltag

Betrachtet man die Haupttodesursachen bei Kindern unter fünf Jahren weltweit zeigt sich die klinische Relevanz der Frühgeburtlichkeit. Laut Schätzungen kam es im Jahr 2019 weltweit zu etwa 5,3 Millionen Todesfällen bei Kindern unter fünf Jahren (Perin et al., 2022). Frühgeburtlichkeit und die damit einhergehenden Komorbiditäten und Komplikationen machten hierbei mit 17,7 % den größten Anteil der Todesursachen aus und spielten vor allem in der Neonatalperiode, in den ersten 28 LT, eine wichtige Rolle (Perin et al., 2022). Eine Hauptursache für die entstehenden Komplikationen und Komorbiditäten ist neben den eher seltenen angeborenen Fehlbildungen die Unreife der Organsysteme. Hierbei sind vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS) und das periphere Nervensystem (PNS), die Lunge und der Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) betroffen. Trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten sind die Organsysteme besonders in der Neonatalperiode vulnerabel und haben einen großen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes (C. Speer et al., 2019). Die entsprechenden Komplikationen und Risiken der Organsysteme werden im Folgenden genauer erläutert.

1.2.1 Zentrales und peripheres Nervensystem

Die Entwicklung des ZNS und PNS beginnt bereits mit Ausbildung der Keimblätter in der 1. bis 2. SSW mit nachfolgender Differenzierung in der 3. bis 4. SSW im Rahmen der Neurulation (Ausbildung der Neuralplatte, -wülste und -rinne) (Boltshauser et al., 2019). Die Weiterentwicklung erfolgt über den gesamten Schwangerschaftszeitraum und setzt sich postnatal bis in das zweite Lebensjahr fort (Boltshauser et al., 2019). Eine Frühgeburt kann somit wesentliche Auswirkungen auf die Entwicklung des ZNS und PNS haben.

Eine Hauptkomplikation der Frühgeburt, welche das ZNS betrifft, ist die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH). Hierbei kommt es aufgrund der Unreife zur Fragilität der vaskulären Strukturen in der germinalen Matrix, einer Entwicklungszone von Neuronen und Gliazellen lateral der Seitenventrikel, was zu einer erhöhten Blutungsneigung in diesem Bereich führen kann (Ballabh, 2010). Die IVH kann mittels Schädelsonographie diagnostiziert und je nach Ausmaß der Blutung in vier Grade eingeteilt werden (Starr et al., 2023). **Tabelle 1: Einteilung der IVH.**

Tabelle 1: Einteilung der IVH

Grad I	Subependymale Blutung
Grad II	< 50 % des Ventrikelvolumens ohne Dilatation des Ventrikels
Grad III	> 50 % des Ventrikelvolumens mit Dilatation des Ventrikels
Grad IV	Beteiligung des Hirnparenchyms

Einteilung der IVH nach Star et al. (Starr et al., 2023)

IVH – Intraventrikuläre Hämorrhagie.

Während eine milde IVH asymptomatisch verlaufen kann, können schwere IVH (Grad III und Grad IV) zu großen neurologischen Defiziten oder Komplikationen wie Krampfanfällen führen und potentiell letal verlaufen (Starr et al., 2023). Die Inzidenz und der Schweregrad der IVH korrelieren mit dem GG und dem GA. Mit zunehmendem GG und zunehmendem GA sinkt das Risiko auf eine schwere IVH (Ferreira et al., 2020). Die IVH tritt in der Regel innerhalb der ersten 3 bis 7 LT auf (Dolfin et al., 1983). In diesem Zeitraum sollte besonders darauf geachtet werden, Hypoxien und zerebrale Blutdruckschwankungen zu verhindern und somit das Risiko für eine IVH zu reduzieren

(Starr et al., 2023). Eine Hauptkomplikation der IVH ist der posthämorrhagische Hydrocephalus, welcher durch die inadäquate Liquorresorption aufgrund von Verklebungen entsteht (Flores et al., 2020).

Abseits von direkten Hirnschädigungen kann die strukturelle Unreife des ZNS auch zu Fehlregulationen des autonomen Nervensystems führen. Respiratorische Instabilitäten mit Apnoen, begleitenden Bradykardien und Hypoxien mit den entsprechenden Konsequenzen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Mortalität und das klinische Outcome der Frühgeborenen (C. P. Speer, 2019). Die Entwicklung der Sinnesorgane kann ebenfalls durch eine Frühgeburt beeinträchtigt werden. Postnatale Schwankungen der Sauerstoffpartialdrücke können zu Störungen der Netzhautvaskularisation mit narbigen Veränderungen führen und damit eine Frühgeborenen-Retinopathie (*Retinopathia praematurorum*, ROP) hervorrufen, welche eine Netzhautablösung mit konsekutiver Blindheit zur Folge haben kann (Strube & Wright, 2022). Des Weiteren kommt es bei Frühgeborenen häufiger zu Hörminderungen oder Hörverlusten als bei Reifgeborenen (Kral, 2022).

Extrem unreife Frühgeborene weisen häufig eine verzögerte neurologische Entwicklung mit kognitiven, sprachlichen und motorischen Behinderungen und Beeinträchtigungen auf (Voss et al., 2016). So treten motorische Einschränkungen, beispielweise im Rahmen einer Zerebralparese, bei Frühgeborenen häufiger als bei Reifgeborenen auf (Oskoui et al., 2013).

Untersuchungen fünfjähriger Kinder haben ergeben, dass der Anteil der Kinder mit Sprachentwicklungsauffälligkeiten und Verhaltensauffälligkeiten bei extrem unreifen Frühgeborenen fast doppelt so hoch ist wie bei reifgeborenen fünfjährigen Kindern und die Folgen der Beeinträchtigungen bis weit in das Erwachsenenalter reichen können (Damm et al., 2015; Döpfner M, Plück J, Bölte S, et al., 1998; Voss et al., 2016).

1.2.2 Lunge

Die Entwicklung der Lunge lässt sich in fünf Stadien gliedern: Dem embryonalen Stadium (3. bis 6. SSW), dem pseudoglandulären Stadium (5. bis 17. SSW), dem kanalikulären Stadium (16. bis 26. SSW), dem sakkulären Stadium (24. SSW bis Geburt) und dem alveolären Stadium (36. SSW bis 8. Lebensjahr) (Rehman & Bacha, 2024).

Klinisch relevant in Bezug auf Frühgeburtlichkeit sind somit vor allem das kanalikuläre und das sakkuläre Stadium.

Die Ausbildung der großen Luftwege und Bronchialbäume sowie Anlage der Acini vollzieht sich im embryonalen und pseudoglandulären Stadium (Burri, 1984; Tschanz & Burri, 2020). Darauf folgt im kanalikulären Stadium eine ausgeprägte Vaskularisierung mit beginnender Ausbildung der Blut-Luft-Schranke sowie zunehmender Differenzierung des Epithels mit Bildung von Typ-I-Pneumozyten und Typ-II-Pneumozyten mit geringer Surfactant-Produktion (Burri, 1984; Rehman & Bacha, 2024; Tschanz & Burri, 2020). Ab diesem Zeitpunkt ist ein Überleben bei Frühgeburt möglich (Elshazzly et al., 2024). Im sakkulären Stadium nimmt die Surfactant-Produktion zu und führt durch die Ausbildung der Sacculi zu einer Erweiterung der Gasaustauschfläche, was die Bildung der Alveolen im alveolären Stadium ermöglicht (Rehman & Bacha, 2024; Tschanz & Burri, 2020).

Aufgrund der Unreife sind Frühgeborene oft auf eine maschinelle Beatmung sowohl in invasiver als auch in nicht-invasiver Form angewiesen (C. Speer et al., 2019). Durch die maschinelle Beatmung können Barotraumata und die Sauerstofftoxizität der Atemluft das ohnehin schon unreife Lungenparenchym zusätzlich schädigen und inflammatorische Prozesse begünstigen, welche durch weitere Faktoren wie zum Beispiel Infektionen verstärkt werden können (Sahni & Mowes, 2023). Diese Prozesse behindern die weitere Lungenentwicklung und führen durch eine verminderte Alveolarisierung und Vaskularisierung sowie einen fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms zur sogenannten Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) (C. P. Speer, 2019). Hierbei handelt es sich um eine chronische Erkrankung multifaktorieller Genese, welche bis zu einem gewissen Grad potentiell reversibel verlaufen kann und mit einer Inzidenz von 15 bis 30 % vor allem Frühgeborene mit einem GG < 1000 g oder einem GA < 28. SSW betrifft (E. Herting, 2013; Shahzad et al., 2016; C. P. Speer, 2019). Bereits 1967 beschrieben *Northway et al.* die BPD und die damit verbundene Mortalität Frühgeborener (Northway et al., 1967). Die aktuelle Definition nach *Jobe und Bancalari* unterscheidet zwischen einem GA < 32. SSW und einem GA \geq 32. SSW und sieht drei verschiedene Ausprägungsgrade vor (Jobe & Bancalari, 2001). **Tabelle 2: Diagnosekriterien der BPD.**

Tabelle 2: Diagnosekriterien der BPD

Gestationsalter	< 32. SSW	≥ 32. SSW
Untersuchungszeitpunkt (erstes Ereignis)	Korrigiert 36. SSW oder Zeitpunkt der Entlassung	> 28. LT aber < 56. LT oder Zeitpunkt der Entlassung
Behandlung mit Sauerstoff (O ₂) > 21 %*	Mind. 28 LT	Mind. 28 LT
Milde BPD (Grad I)	O ₂ -Bedarf am 28. LT, aber kein O ₂ -Bedarf in der korrigiert 36. SSW oder bei Entlassung	O ₂ -Bedarf am 28. LT, aber kein O ₂ -Bedarf am 56. LT oder bei Entlassung
Moderate BPD (Grad II)	O ₂ -Bedarf < 30 % in der korrigiert 36. SSW oder bei Entlassung	O ₂ -Bedarf < 30 % am 56. LT oder bei Entlassung
Schwere BPD (Grad III)	O ₂ -Bedarf ≥ 30 % oder Notwendigkeit einer effektiven Beatmung in der korrigiert 36. SSW oder bei Entlassung	O ₂ -Bedarf ≥ 30 % oder Notwendigkeit einer effektiven Beatmung am 56. LT oder bei Entlassung

Diagnosekriterien der BPD nach Jobe und Bancalari (Jobe & Bancalari, 2001)

* *Behandlung mit Sauerstoff > 21 % für mindestens 12 Stunden am Behandlungstag. Akute Ereignisse mit kurzzeitiger Sauerstofftherapie oder Beatmung werden von der Wertung ausgenommen.*

BPD – Bronchopulmonale Dysplasie, SSW – Schwangerschaftswoche, Mind. – Mindestens, LT – Lebenstag, O₂-Bedarf – Sauerstoffbedarf.

Trotz verbesserter Behandlungsstrategien und einem stetigen medizinischen Fortschritt spielt die BPD heutzutage weiterhin eine wichtige Rolle in Bezug auf die Überlebenschancen und die weitere Entwicklung Frühgeborener. Neben einer erhöhten Infektanfälligkeit der Atemwege, einer vermehrten bronchialen Hyperreagibilität oder einer pulmonalen Hypertonie können sich Langzeitfolgen der BPD auch extrapulmonal, zum Beispiel durch Störungen in der somatischen oder neurologischen Entwicklung, äußern und einen Einfluss bis in das Erwachsenenalter haben (Davidson & Berkelhamer, 2017). Allgemeine Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung der Frühgeburtlichkeit sind zur Vorbeugung der BPD von großer Bedeutung, da sich die Therapie aufgrund der multifaktoriellen Genese kompliziert gestaltet (C. P. Speer, 2019). Eine Optimierung der Beatmungssituation und eine gezielte pharmakologische Intervention können dabei

helfen, die Lungenreifung voranzutreiben und entstandene Schäden zu minimieren oder zu kompensieren (Sahni & Mowes, 2023).

1.2.3 Gastrointestinaltrakt

Die Entwicklung des GI-Traktes beginnt in der 3. SSW im Rahmen der Gastrulation (Bildung der Keimblätter) mit Ausbildung des Verdauungsschlauches (Bhatia et al., 2024). Ab der 24. SSW entwickelt sich die intestinale Absorptionsfunktion und reift bis zur 32. SSW heran (Bhatia et al., 2024). Die bakterielle Kolonisation erfolgt erst postnatal und trägt wesentlich zur intestinalen Immunentwicklung bei (Lentze et al., 2012).

Betrachtet man Frühgeborene mit einem GG unter 1500 g sind im Hinblick auf den GI-Trakt vor allem die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und die fokale (Synonym: idiopathische oder singuläre) intestinale Perforation (FIP) relevant, da diese Erkrankungen die häufigsten Ursachen für gastrointestinale Notfallsituationen sind und mit einer hoher Mortalität einhergehen (Böhler et al., 2014; C. Speer et al., 2019; Stanford et al., 2002; Wadhawan et al., 2013). Etwa 5 % aller Frühgeborenen erkranken an einer NEC, sodass die Inzidenz bei Frühgeborenen im Vergleich zur Gesamtkohorte aller Lebendgeburten um etwa das zehnfache erhöht ist (Ginglen & Butki, 2023; Zani & Pierro, 2015). Die FIP betrifft vor allem Frühgeborene mit einem niedrigen GG und einem geringen GA und weist eine Inzidenz von 1 % bei VLBW-Neugeborenen und 7 % bei ELBW-Neugeborenen auf, zeigt im Vergleich zur NEC jedoch eine geringere Gesamtinzidenz (Tiwari et al., 2015).

Der genaue Pathomechanismus der NEC ist bis heute nicht hinreichend geklärt, wobei aktuelle Studien auf eine multifaktorielle Genese hinweisen. Durch eine dysregulierte Immunantwort oder eine erhöhte Anfälligkeit des GI-Traktes auf äußere Einflüsse wie Hypoxien oder Infektionen begünstigt Frühgeburtlichkeit als einer der Hauptfaktoren eine bakterielle Überwucherung der Darmschleimhaut (Böhler et al., 2014; Zani & Pierro, 2015). Dies führt zu Entzündungsreaktionen mit Destruktionen der Darmwand, die zu einfachen Schleimhautreizungen bis hin zu lebensbedrohlichen Darmperforationen führen können (Ginglen & Butki, 2023). Die Symptome der NEC sind unspezifisch. Ein geblähtes Abdomen, eine Nahrungsunverträglichkeit, galliges Erbrechen, blutiger Stuhlgang, Peritonismus oder ein auffälliges Labor können auf eine NEC hinweisen (Zani & Pierro, 2015). Pathognomonisch für eine NEC ist die Pneumatosis intestinalis, kleine

Lufteneinschlüsse innerhalb der Darmwand, welche mittels radiologischer Verfahren wie der Röntgenübersichtaufnahme des Abdomens diagnostiziert werden können (Zani & Pierro, 2015). Weitere Symptome und Anzeichen für eine NEC sind in **Tabelle 3: Stadieneinteilung der NEC** aufgeführt, welche die durch *Walsh und Kliegman modifizierte Stadieneinteilung nach Bell* darstellt.

Tabelle 3: Stadieneinteilung der NEC

Stadium	I	IIA	IIB	III (A und B)
Ausprägung	Unbestätigter Verdacht	Mild	Moderat	Schwer
Systemisch	Temperaturinstabilität; Apnoe; Bradykardie; Lethargie		Zusätzlich: Milde Azidose; Thrombozytopenie	Zusätzlich: Kombinierte Azidose; Hypotonie; Neutropenie; Sepsis
GI-Trakt	Vermehrte Magenreste; Erbrechen; Gering geblähtes Abdomen; Blutige Stühle	Zusätzlich: Fehlende Peristaltik; Abdominelle Schmerzen	Zusätzlich: Bauchwanderythem; Palpable Resistenzen	Zusätzlich: Generalisierte Peritonitis; Hochgradige abdominelle Distension und Verfärbung; Ausgeprägte Druckdolenz
Radiologie	Gering dilatierte Darmschlingen; Darmwandverdickung; Transportstörung	Zusätzlich: Pneumatisis intestinalis; Ileus	Zusätzlich: Portalvenöses Gas; Aszites	Zusätzlich: Pneumoperitoneum

Modifizierte Stadieneinteilung der NEC nach den Bell-Kriterien in Anlehnung an Walsh und Kliegman (M. C. Walsh & Kliegman, 1986).

NEC – Nekrotisierende Enterokolitis; GI-Trakt – Gastrointestinaltrakt.

Während die NEC den gesamten GI-Trakt betreffen kann und meist eine generalisierte Entzündungsreaktion hervorruft, begrenzt sich die FIP lediglich auf eine idiopathisch auftretende Perforation, häufig im terminalen Ileum, bei ansonsten unauffälligem Darm (Hyginus et al., 2013; Pumberger et al., 2002; Tiwari et al., 2015). Im direkten Vergleich betrifft die FIP unreifere Frühgeborene als die NEC und manifestiert sich bereits in der ersten Lebenswoche, hingegen die NEC in der zweiten oder dritten Lebenswoche auftritt (Böhler et al., 2014; Tiwari et al., 2015; Wadhawan et al., 2013). Eine endgültige Differenzierung zwischen NEC und FIP ist meist nur durch eine chirurgische Intervention

möglich, da beide Krankheitsbilder, insbesondere bei schwerer Ausprägung der NEC mit Darmperforation, präoperativ ähnliche Symptome hervorrufen können (Tiwari et al., 2015). Zu den chirurgischen Maßnahmen zählen unter anderem Darmresektionen mit oder ohne Anlage eines Stomas, Übernähtungen von Perforationen, Einlagen von Peritonealdrainagen und Spülungen des Bauchraumes (Hyginus et al., 2013; Tiwari et al., 2015). Bei nicht bestätigtem NEC-Verdacht oder einer milderer Ausprägung der NEC kann zunächst ein konservativer Therapieansatz angestrebt werden. Dieser umfasst in der Regel die Anlage einer Magenablaufsonde, Nahrungskarenz mit parenteraler Substitution und eine breite antibiotische Therapie (C. P. Speer, 2019). Die Komplikationen beider Krankheitsbilder sind weitreichend und können zu Gedeihstörungen und Entwicklungsverzögerungen bis hin zu einem Kurzdarmsyndrom oder intestinalen Verwachsungen führen (Gutierrez et al., 2011; Sparks et al., 2016).

1.3 Bedeutung des enteralen Nahrungsaufbaus

Die postnatale Ernährung hat einen großen Einfluss auf die Entwicklung Frühgeborener. Eine erhöhte Nährstoffzufuhr in der Neonatalperiode soll einen positiven Einfluss auf das somatische Wachstum Frühgeborener haben und zu verbesserten Langzeitergebnissen in der neurologischen Entwicklung führen (Cormack et al., 2019; Ehrenkranz et al., 2006). Zudem reduziert eine hochkalorische Ernährung innerhalb der ersten Lebenswochen nachweislich das Risiko auf eine höhergradige BPD und trägt somit zur respiratorischen Stabilisierung bei (Malikiwi et al., 2019; Thiess et al., 2021).

1.3.1 Parenterale und enterale Ernährung

Geringe Energiereserven zum Zeitpunkt der Geburt durch beispielweise verminderte Glykogenspeicher in der Leber oder reduziertes subkutanes Fettgewebe erhöhen das Risiko auf Hypoglykämien und einen Nährstoffmangel (Jochum et al., 2014). Um dem entgegenzuwirken, erhalten Frühgeborene in der Regel direkt postnatal zusätzliche parenterale Ernährung mit den entsprechenden Makro- und Mikronährstoffen sowie den benötigten Flüssigkeitsmengen (Hüppi, 2008; Rodeck & Zimmer, 2012). Diese ist notwendig, da die enterale Nahrungsaufnahme aufgrund der Unreife des GI-Traktes eingeschränkt ist und der erhöhte Nährstoffbedarf nicht vollkommen durch eine enterale Ernährung gedeckt werden kann (J. Hoffmann et al., 2022).

Nachteile der parenteralen Ernährung sind Komplikationen durch die eingebrachten Kathetersysteme, insbesondere ein erhöhtes Infektions- und Sepsisrisiko, Komplikationen infolge von Paravasaten wie Schmerzen oder Nekrosen und ein erhöhter Kostenaufwand durch teure parenterale Ernährung (Rodeck & Zimmer, 2012). Durch einen direkt postnatalen enteralen Nahrungsbeginn können diese Nachteile reduziert werden (Rodeck & Zimmer, 2012).

Weitere Vorteile eines frühen enteralen Nahrungsbeginns sind eine verbesserte Reifung und Funktionalität des GI-Traktes, eine schnellere vollständig enterale Ernährung, eine gesteigerte Gewichtszunahme, eine verbesserte Nahrungstoleranz mit weniger Unverträglichkeiten und kürzere Krankenhausaufenthalte (C. L. Berseth, 1992; Dong et al., 2003; Dunn et al., 1988; Liu et al., 2023; Meetze et al., 1992; Troche et al., 1995). Diesen Vorteilen steht entgegen, dass 90 % der NEC-Fälle nach Beginn der enteralen Ernährung auftreten, was dazu veranlassen könnte, den enteralen Nahrungsbeginn hinauszuzögern (Carol Lynn Berseth et al., 2003a; Salas & Travers, 2023a). Die aktuelle Datenlage zeigt jedoch kein erhöhtes NEC-Risiko bei einem frühen enteralen Nahrungsbeginn (Morgan et al., 2013; Salas & Travers, 2023a). In Anbetracht dessen und der aufgeführten Vorteile ist, laut Empfehlungen der *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)*, ein früher enteraler Nahrungsaufbau direkt postnatal anzustreben (N. D. Embleton et al., 2023). Im klinischen Alltag ergibt sich somit die Frage, auf welche Weise der enterale Nahrungsaufbau vollzogen werden sollte.

1.3.2 Ernährungsformen

Die Unreife der Frühgeborenen führt durch einen unkoordinierten Saug- und Schluckakt, zu Fütterungsschwierigkeiten, welche durch oro- oder nasogastrale Sonden umgangen werden können (Watson & McGuire, 2013). Die Nahrung kann entweder kontinuierlich oder in Form eines Bolus in einem zeitlichen Abstand von zwei bis drei Stunden verabreicht werden. Die derzeitigen Empfehlungen der *ESPGHAN* tendieren zu einer Bolus-Verabreichung mit möglichen positiven Auswirkungen auf die Darmreifung und die Verträglichkeit, wobei eindeutigen Äußerungen und zuverlässige Empfehlungen aufgrund der aktuellen Studienlage nicht möglich sind (N. D. Embleton et al., 2023; Premji & Chessell, 2011). Wenn möglich sollte die Ernährung direkt postnatal in Form von angereicherter Muttermilch erfolgen, um den Nährstoffbedarf zu decken und die

positiven Effekte der Muttermilch zu nutzen (N. D. Embleton et al., 2023). Zu diesen positiven Effekten zählen unter anderem eine verbesserter Funktionalität und Reifung des GI-Traktes mit gesteigerter Nahrungstoleranz, eine positive immunmodulierende Wirkung mit Protektion in Bezug auf die NEC und Sepsis sowie eine verbesserte neurologische Entwicklung (Meek & Noble, 2022; Ziegler, 2011).

Es existieren verschiedene Konzepte bezüglich der enteralen Nahrungsmenge und der Nahrungssteigerung.

Das Konzept der *minimalen enteralen Ernährung* (MEN; Synonym: *trophic feeding*) sieht eine geringe enterale Nahrungsmenge von etwa 12 bis maximal 24 ml/kg Körpergewicht/Tag (ml/kg KG/Tag) ohne wesentliche Steigerung in den ersten 3 bis 7 LT bzw. mit langsamer Steigerung zwischen 10 bis maximal 20 ml/kg KG/Tag vor (N. D. Embleton et al., 2023; McClure, 2001; Mishra et al., 2008). Dadurch sollen die Vorteile eines frühen enteralen Nahrungsbeginns erzielt werden, ohne das Risiko auf Nahrungsunverträglichkeiten mit den entsprechenden Komplikationen oder eine NEC zu erhöhen (Mishra et al., 2008). Aus diesen Gründen wurde das Konzept der minimalen enteralen Ernährung lange Zeit präferiert. Aktuelle Studien konnten jedoch keine Vorteile des langsamen enteralen Nahrungsaufbaus gegenüber dem schnellen enteralen Nahrungsaufbau mit höheren Steigerungsraten zwischen 20 bis 40 ml/kg KG/Tag zeigen (N. D. Embleton et al., 2023; Maas et al., 2013; Oddie et al., 2017). Dies führte zu einer zunehmenden Etablierung des Konzeptes des schnellen enteralen Nahrungsaufbaus. Die aktuelle Studienlage sowie mögliche Vor- und Nachteile werden ausführlicher im Kapitel **5 Diskussion** aufgeführt.

1.3.3 Standardisierter enteraler Nahrungsaufbau

Im Jahr 2017 erfolgte an der Universitätsklinik Gießen die Implementierung eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus von Frühgeborenen mit einem GG unter 1500 g gemäß dem STENA-Protokoll (Sandardisierter enteraler Nahrungsaufbau: **STENA**). Durch eine standardisierte Handlungsanweisung soll der Nahrungsaufbau von Frühgeborenen im Sinne eines schnellen enteralen Nahrungsaufbaus mit erhöhten Steigerungsraten der enteralen Nahrungsmenge, verglichen mit den Vorjahren, vollzogen werden. Eine detaillierte Erklärung des STENA-Protokolls befindet sich in Kapitel **3.5 STENA-Protokoll**.

2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Studie ist es, einen standardisierten enteralen Nahrungsaufbau anhand des STENA-Protokolls bei Frühgeborenen mit einem GG unter 1500 g auf seinen Nutzen, seine Effektivität und seine Sicherheit zu prüfen. Hierfür werden Patienten der STENA-Kohorte aus den Jahren 2017 und 2018 nach der Etablierung von STENA und Patienten der Basis-Kohorte aus den Jahren 2015 und 2016 vor der Etablierung von STENA miteinander verglichen. Um die Effektivität und den Nutzen zu bestimmen, sollen folgende Fragen geklärt werden:

- Bewirkt die Durchführung eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus eine Verkürzung des Zeitraums der parenteralen Ernährung sowie eine schnellere Überschreitung des Geburtsgewichtes?
- Hat die Durchführung eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus positive Auswirkungen auf das somatische Gedeihen des Kindes?

Zudem soll die Sicherheit von STENA bewertet werden, indem das Auftreten relevanter Erkrankungen wie der BPD, IVH, NEC und der FIP im Vergleich zur Basis-Kohorte analysiert werden. Klinische Einflussfaktoren wie die Beatmungssituation sollen weitere Informationen über die Sicherheit von STENA vermitteln. Neben der Auswertung der Ergebnisse der Gesamtkohorte soll eine Subgruppenanalyse nach Gewichtsstrata zusätzliche Hinweise über die Effektivität und Sicherheit in den jeweiligen Subgruppen liefern. Anhand der Ergebnisse einer Nachsorgeuntersuchung mit korrigiert zwei Jahren werden das somatische Gedeihen und die neuropsychologische Entwicklung in beiden Kohorten miteinander verglichen, um einen möglichen anhaltenden Effekt und die Sicherheit von STENA zu prüfen.

Eine genauere Untersuchung der STENA-Kohorte im Hinblick auf die Gründe für die Nichteinhaltung des Protokolls soll eine zusätzliche Bewertung der Umsetzung ermöglichen. Dadurch können in der Zukunft gegebenenfalls Verbesserungen des STENA-Protokolls vorgenommen werden und eine zunehmende Etablierung erreicht werden.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse der elektronischen Patientenakten anhand der klinischen Dateninformationssysteme Meona® (Mesalvo Freiburg GmbH, 2018), KAOS-MED (Geschäftsbereich Informationstechnologie UKGM - Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen) und ICUData (IMESO-IT GmbH), dem Dateninformationssystem der Intensivstation und der Station Moro. Hierbei wurden die Patienten aus den Geburtsjahren 2015 und 2016 vor der Einführung von STENA mit den Patienten aus den Geburtsjahren 2017 und 2018 nach der Etablierung von STENA anhand verschiedener klinischer Parameter miteinander verglichen. Die erfassten Daten bezogen sich lediglich auf den Erstaufenthalt des Patienten bis zu seiner Entlassung nach Hause. Erfolgte beispielsweise eine Operation nicht innerhalb des primären Aufenthaltes, so wurde diese nicht aufgeführt.

Am 12.06.2014 wurde die Studie *„Einfluss der Ernährung Frühgeborener während des stationären Aufenthaltes auf die Entstehung und den Schweregrad der chronischen Lungenerkrankung (BPD) - eine retrospektive Analyse über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren“* von der Ethikkommission Gießen beurteilt und erhielt ein positives Ethikvotum mit dem AZ 98/14. Am 06.01.2018 erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission eine weitere Ausdehnung der Kohorte und des Studienzeitraumes bis 2020. Weitere Voraussetzungen zur Studienteilnahme waren eine vollständige stationäre Behandlung am Universitätsklinikum Gießen sowie eine vollständige Aktendokumentation.

3.2 Kollektiv

Das Kollektiv umfasste alle Frühgeborenen mit einem GG unter 1500 g, welche in der Universitätsklinik Gießen im Zeitraum vom 01. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2018 geboren wurden. Die Einführung von STENA im Jahr 2017 definierte die Zuordnung zur jeweiligen Kohorte, sodass Frühgeborene aus den Geburtsjahren 2015 und 2016 der Basis-Kohorte und Frühgeborene aus den Geburtsjahren 2017 und 2018 nach der Einführung des STENA-Protokolls der STENA-Kohorte zugeordnet

wurden **Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv**. Je nach GG erfolgte eine weitere Einteilung in die Subgruppen ≤ 500 g, > 500 g bis ≤ 1000 g und > 1000 g bis < 1500 g.

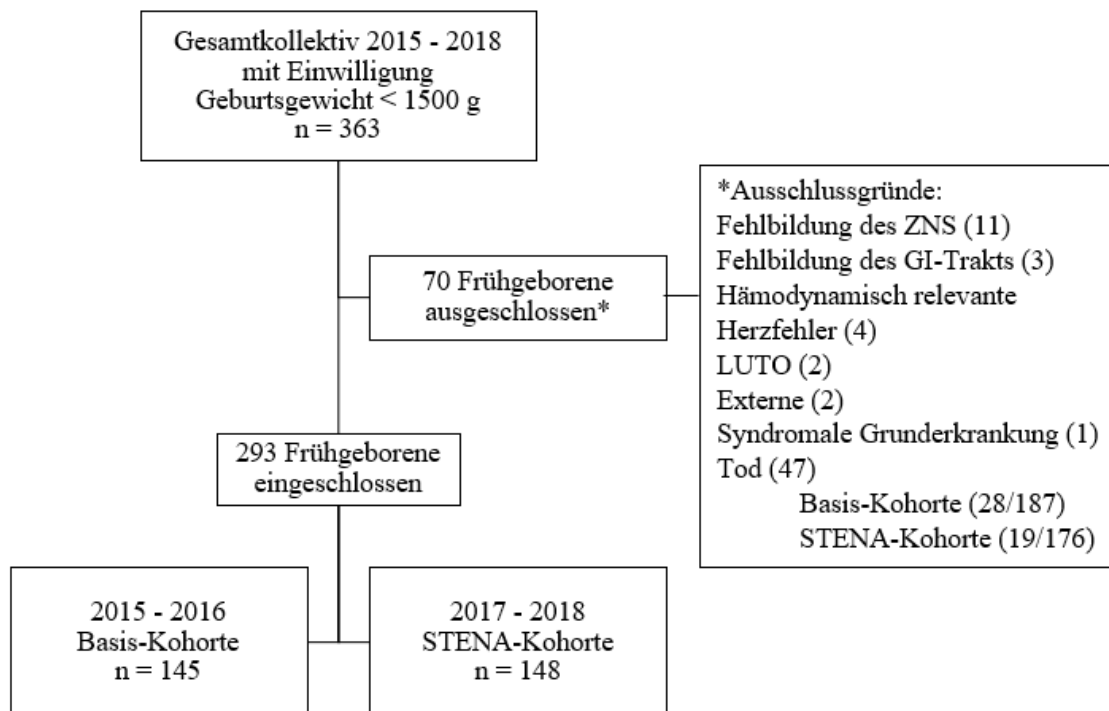


Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv

Übersetzte Abbildung nach Behnke et al. (Behnke et al., 2022).

ZNS – Zentrales Nervensystem, GI-Trakt – Gastrointestinal-Trakt, LUTO – Lower urinary tract obstruction.

Eine besondere Risikogruppe unter den Frühgeborenen bilden diejenigen, welche zu klein oder zu leicht für das entsprechende GA geboren wurden. Diese werden als *hypotrophe Frühgeborene* oder als *Small for Gestational Age* (SGA) bezeichnet. In dieser Studie wurde der SGA-Status mit einem GG unter der zehnten Perzentile definiert und eine genauere Untersuchung dieser Risikopopulation vorgenommen. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V [DGGG], 2017).

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 363 Frühgeborene, von denen 187 Patienten in den Jahren 2015 und 2016 geboren wurden und 176 Patienten in den Jahren 2017 und 2018 geboren wurden. 70 Patienten wurden aufgrund klar definierter Kriterien ausgeschlossen. Die Auswahl aus mehreren Gründen war möglich, wie in **Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv** aufgeführt. Die Ausschlusskriterien beinhalteten

Fehlbildungen der Lunge oder der Atemhilfsmuskulatur, hämodynamisch relevante Herzfehler sowie Anomalien der Herzklappen, Fehlbildungen des GI-Traktes, schwerwiegende Fehlbildungen des ZNS, Verengung der unteren ableitenden Harnwege (Lower Urinary Tract Obstruction, LUTO), Stoffwechseldefekte mit metabolischer Entgleisung oder Erfordernis einer Spezialdiät, schwere syndromale Grunderkrankungen mit schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen, Verlegung in eine externe Klinik, palliatives Vorgehen und den Tod des Patienten innerhalb der ersten 21 LT. Gründe für die Auswahl der Ausschlusskriterien waren für das Kriterium Tod beispielweise ein mangelndes Follow-Up in Bezug auf Daten wie das somatische Gedeihen oder das pulmonale Outcome in der korrigiert 36. SSW.

Keine Ausschlusskriterien waren Fehlbildungen oder Fehlstellungen der Extremitäten, Fehlbildungen der Nieren und der ableitenden Harnwege ohne funktionelle Relevanz, durch Hormontherapie behandelbare endokrinologische Störungen sowie Fehlbildungen des ZNS, die keine Auswirkungen auf die Mortalität, die spontane Atemaktivität oder die Nahrungsmittelverträglichkeit hatten.

Beide Kohorten erhielten, wenn verfügbar, gemäß den Empfehlungen der *ESPGHAN* die Nahrung bevorzugt in Form von angereicherter Muttermilch (Agostoni et al., 2010; N. D. Embleton et al., 2023). Mithilfe einer nasogastralen Magensonde wurde die Säuglingsnahrung im Abstand von zwei bis drei Stunden als Bolus verabreicht. Es erfolgten keine Änderungen während des Studienzeitraumes von 2015 bis 2018 in Bezug auf Zusammensetzung sowie Art und Weise der Fütterung oder der parenteralen Substitution.

Die Basis-Kohorte erhielt zu Beginn ein Fütterungsvolumen von etwa 10 ml/kg KG/Tag und wurde mit einem Volumen von 10 bis 15 ml/kg KG/Tag gesteigert. Die STENA-Kohorte erhielt eine protokollkonforme Steigerung gemäß dem STENA-Protokoll im Sinne eines schnellen enteralen Nahrungsaufbaus mit Steigerungen von 20 bis 30 ml/kg KG/Tag (**3.5 STENA-Protokoll**). Ziel der Steigerung war in beiden Gruppen das Erreichen einer vollenteralen Ernährung mit einem Volumen von etwa 140 bis 160 ml/kg KG/Tag ohne die Notwendigkeit einer parenteralen Substitution.

3.3 Zielparameter

Als primäre Zielparameter wurden folgende Variablen definiert: LT bis zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung und LT bis das GG überschritten wurde. Das somatische Wachstum wurde mithilfe der Perzentilen und z-Scores des Gewichtes, der Länge und des Kopfumfanges in der korrigiert 36. SSW sowie mit korrigiert zwei Jahren erfasst. Zudem wurden die Inzidenzen der NEC, der FIP und der BPD ermittelt. Weitere Analysen der Beatmungsparameter und der Ergebnisse der entwicklungsneurologischen Tests im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen mit korrigiert zwei Jahren sollten weitere Erkenntnisse bezüglich der Sicherheit von STENA liefern. Darüber hinaus wurden in der STENA-Kohorte die Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls untersucht.

3.4 Datenerhebung

Die primäre Datenerhebung der Jahre 2015 bis 2018 erfolgte mittels SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Die Informationen wurden den elektronischen Patientenakten in den jeweiligen Klinikdatensystemen entnommen. Ab dem 01.01.2018 erfolgte ein Wechsel des Klinikdatensystems von KAOS (Geschäftsbereich Informationstechnologie UKGM - Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen) auf Meona® (Mesalvo Freiburg GmbH, 2018), welches die Patienteninformationen der neonatologischen Normalstation verwaltete. Die Datenverwaltung der neonatologischen Intensivstation erfolgte über das Dateninformationssystem ICUData (IMESO-IT GmbH), welches nicht vom Wechsel betroffen war. Die Patientendaten wurden anonymisiert eingegeben.

Die erfassten Grunddaten sowie zusätzliche Daten über weitere Komorbiditäten und spezifische Daten zur Beatmung oder Folgendaten im Rahmen einer Untersuchung mit korrigiert zwei Lebensjahren wurden in **Tabelle 4: Erhobene Patientendaten** zusammengefasst:

Tabelle 4: Erhobene Patientendaten

Patienteninformationen	<ul style="list-style-type: none">– Ausschlusskriterien– Fehlbildungen
Deskriptive Informationen	<ul style="list-style-type: none">– Antenatale Steroide– Geschlecht– Mehrling– Entbindungsmodus– Geburtsgewicht– Gestationsalter– Geburtsperzentile (Gewicht, Länge, Kopfumfang)– z-Score bei Geburt (Gewicht, Länge, Kopfumfang)– PDA
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none">– LT bis zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung– LT bis zur Überschreitung des Geburtsgewichtes– Perzentile in der korrigiert 36. SSW (Gewicht, Länge, Kopfumfang)– z-Score in der korrigiert 36. SSW (Gewicht, Länge, Kopfumfang)– NEC– FIP
Medikamente, Infusionen und Transfusionen	<ul style="list-style-type: none">– Postnatale Steroide (intravenös, inhalativ)– Surfactant– Transfusionen von Blutprodukten (Erythrozyten-, Thrombozyten- und FFP)– Intravenöser Volumenbolus– Coffein– Doxapram– Erythrozin– Diuretika (Furosemid Hydrochlorothiazid, Spironolacton)– Inhalative Betamimetika– Antibiotika

Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> – Blutwerte nach der Geburt – Mekoniumabgang – Arterielle Hypotension – Operationen – Nosokomiale Infektionen – Diagnostische Röntgenbilder innerhalb der ersten 21 LT – Diagnostische Blutabnahmen innerhalb der ersten 21 LT
Maternale Informationen	<ul style="list-style-type: none"> – Entbindungsindikation – Blasensprung, vorzeitige Wehen, Tokolyse – Schmerzen, Blutungen, Fieber – Infektionen – Plazentahistologie – Maternale Blutwerte
Komorbiditäten	<ul style="list-style-type: none"> – ROP – ANS – IVH – Hydrozephalus
Beatmung	<ul style="list-style-type: none"> – Dauer der invasiven Beatmung – Dauer der nicht-invasiven Beatmung – Sauerstoffbedarf – BPD
Folgedaten im Alter von korrigiert 24 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> – Entwicklungsneurologische Daten (MDI, PDI, GMFCS) – Schwerhörigkeit (Notwendigkeit einer technischen Hörunterstützung) – Erblindung (reduzierte Reaktion auf optische Reize) – Perzentilen mit korrigiert zwei Lebensjahren (Gewicht, Länge, Kopfumfang) – z-Scores mit korrigiert zwei Lebensjahren (Gewicht, Länge, Kopfumfang)

Erhobene Patientendaten vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2018.

PDA – Persistierender Ductus arteriosus, LT – Lebensstage, SSW – Schwangerschaftswoche, NEC – Nekrotisierende Enterokolitis, FIP – Fokale intestinale Perforation, FFP – Freshfrozenplasma, ANS – Atemnotsyndrom, ROP – Retinopathia praematurorum, BPD – Bronchopulmonale Dysplasie, MDI – Mentaler Entwicklungsindex, PDI – Psychomotorischer Entwicklungsindex, GMFCS – Grobmotorisches Klassifizierungssystem.

Die entwicklungsneurologischen Daten wurden im Rahmen einer abschließenden Verlaufsuntersuchung mit korrigiert zwei Jahren in einem Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) erhoben. Diese Untersuchung wird vom *Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA)* zur Qualitätssicherung in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem GG unter 1500 g gefordert und ist somit Teil der Standardbehandlung (Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin DGSPJ; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Einschlusskriterien zur Begutachtung der Follow-up-Kohorte waren neben den zuvor genannten Kriterien eine vollständige Aktendokumentation zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung. Mithilfe der *Bayley Scales of Infant Development III*, wurden die sensomotorische und die mentale Entwicklung anhand des *psychomotorischen Entwicklungsindex (PDI)* und des *mentalen Entwicklungsindex (MDI)* erfasst (Bayley, 2009). Eine Beurteilung der grobmotorischen Funktionsfähigkeit erfolgte anhand des *gross motor function classification system (GMFCS)* (Palisano et al., 1997). Zudem wurden weitere Angaben zur Erblindung oder zur Schwerhörigkeit bei Patienten gesammelt. Blindheit wurde hierbei gemäß den Angaben des *GBA* als fehlende Reaktion auf optische Reize bzw. lediglich vorhandene Reaktion auf Lichtreize und Schwerhörigkeit als Notwendigkeit eines Hörgerätes oder eines Cochlea-Implantates definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Die Daten zur somatischen Entwicklung (Gewicht, Länge und Kopfumfang) mit korrigiert zwei Jahren wurden mithilfe der jeweiligen z-Scores erfasst. Hierzu wurden die entsprechenden z-Scores des Gewichts, der Länge und des Kopfumfanges unter Angabe des entsprechenden Alters zum Untersuchungszeitpunkt mithilfe eines Rechners ermittelt ("Ped(Z) Kinderarzt Rechner," 2008 - 2023). Anschließend wurden die Differenzen (Δ z-Score) zwischen den z-Scores zum Zeitpunkt der Geburt und der korrigiert 36. SSW bzw. mit korrigiert zwei Lebensjahren berechnet.

Daten ab dem Jahr 2017, die sich speziell auf die Etablierung von STENA bezogen, wurden gesondert erhoben. Hierfür wurden die Einhaltung der STENA-Vorgaben an den ersten 21 LT und die Gründe für eine Nichteinhaltung dokumentiert (**3.5 STENA-Protokoll**).

3.5 STENA-Protokoll

Bei STENA handelt es sich um ein standardisiertes, stufenförmiges Ernährungskonzept zum schnellen enteralen Nahrungsaufbau von Frühgeborenen. Ziel ist es, den Patienten innerhalb von 7 bis 8 LT vollständig enteral aufzubauen und damit die Dauer der parenteralen Substitution zu verkürzen. In dieser Studie wurden die Frühgeborenen je nach GG einer bestimmten Gruppe zugeordnet und erhielten ab dem 1. LT eine klar definierte Nahrungsmenge, welche im Verlauf täglich gesteigert werden sollte. **Tabelle 5: STENA-Protokoll.**

Tabelle 5: STENA-Protokoll

STENA-Protokoll					
GG	< 500g	500-749g	750-999g	1000-1249g	1250-1499g
LT 1*	12 x 0,5	12 x 1	12 x 1,5	10 x 2,5	10 x 3,5
LT 2*	12 x 1	12 x 2	12 x 3	10 x 4	10 x 5
LT 3*	12 x 1,5	12 x 3	12 x 5	10 x 7	10 x 8
LT 4*	12 x 2	12 x 4	12 x 7	10 x 10	10 x 11
LT 5*	12 x 3	12 x 5	12 x 9	10 x 13	10 x 14
LT 6*	12 x 4	12 x 6	12 x 11	10 x 16	10 x 17
LT 7*	12 x 5	12 x 7	12 x 11 - 13	10 x 16 - 18	10 x 17 - 22
LT 8*	12 x 6 - 7	12 x 7 - 9	-	-	-

* Anzahl der Fütterungen x Menge in ml.

GG – Geburtsgewicht; LT – Lebenstag.

Erhielt der Patient die vollständige, laut Protokoll vorgesehene Gesamttages-Nahrungsmenge, so galt das STENA-Protokoll an diesem Tag als erfüllt. Wurde die vorgesehene Nahrungsmenge nicht erreicht, musste dies begründet werden. Bei Nichteinhaltung des Protokolls wurden die Nahrungsmengen entweder reduziert, beibehalten oder in geringerem Ausmaß, nicht dem Protokoll entsprechend, gesteigert. Das Vorgehen bei Nichteinhaltung wurde durch den behandelnden Arzt individuell festgelegt und erfolgte nicht standardisiert.

Das STENA-Protokoll galt erst wieder als eingehalten, sobald der Patient die vollständige Nahrungsmenge der nächsten Stufe erhielt. Gründe für die Nichteinhaltung des Protokolls waren Magenreste (> 5 ml/kg KG pro Mahlzeit bei zwei aufeinanderfolgenden Mahlzeiten bzw. > 50 % aller Nahrungsgaben/Tag), ein klinisch auffälliges Abdomen, galliges oder rezidivierendes Erbrechen ($>$ viermal pro Tag), eine Sepsis, operative Eingriffe, eine respiratorische Instabilität und der Verdacht auf eine FIP oder eine NEC. Hierbei wurde der Fokus auf die Hauptursache der Nicht-Steigerung gelegt, welche anhand von Visitennotizen und ärztlichen Anordnungen bestimmt wurde. Konnte keine eindeutige Ursache für eine Nicht-Steigerung zugeordnet werden, so wurde dies als *kein objektivierbares Kriterium* gewertet.

3.6 Statistik

Nach Übertragung der Daten wurde die statistische Auswertung mithilfe des Programms R, Version 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der demographischen und der perinatalen Daten in beiden Kohorten, sodass keine Korrektur von Störfaktoren erforderlich war. Die statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von $< 0,05$ definiert. Metrische Daten wurden tabellarisch als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zähldaten als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Vergleiche zwischen der Basis-Kohorte und der STENA-Kohorte wurden entweder mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für metrische Daten oder mit dem Pearson-Test oder exaktem Fisher-Test für kategorische Daten vorgenommen. Zur Berechnung eines Cut-off-Wertes des Gewichtes für die stärkste Wirksamkeit in beiden Kohorten wurde eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analyse mit R-package optimalCutpoints (Version 1.1-4) durchgeführt, wobei die Konfidenzintervalle der ROC-Analyse anhand der Wald Statistik berechnet wurden. Die statistischen Analysen wurden von Frau Dr. Anita Windhorst, Institut für Medizinische Informatik, Justus-Liebig-Universität Gießen, durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Die demographischen und perinatalen Daten wurden in **Tabelle 6: Demographische und perinatale Daten** zusammengefasst. Beide Kohorten unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf GG, GA, Geschlechterverteilung, die Anzahl an Spontangeburt oder die Anzahl an Mehrlingsgeburten sowie die antenatale Kortikosteroidgabe. Die z-Scores des Gewichtes, der Länge und des Kopfumfanges zum Geburtszeitpunkt unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. SGA-Patienten waren in beiden Kohorten gleichermaßen vertreten.

Tabelle 6: Demographische und perinatale Daten

	Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 145	STENA-Kohorte 2017 - 2018* n = 148	p-Wert
GG in g	1100 (800 - 1390)	1065 (850 - 1383)	0,896 ¹
GA in Wochen	29.00 (27.00 - 31.14)	29.00 (27.00 - 31.36)	0,869 ¹
Männlich, n (%)	68 (47)	81 (55)	0,180 ²
Antenatale Steroide	134 (94)	137 (93)	0,861 ²
Mehrling, n (%)	60 (31)	58 (39)	0,702 ²
Spontangeburt, n (%)	11 (8)	4 (3)	0,056 ²
SGA, n (%)	41 (28)	45 (30)	0,689 ²
z-Score bei Geburt			
Gewicht	-0,73 (-1,29 - -0,14)	-0,73 (-1,41 - -0,17)	0,518 ¹
Länge	-0,60 (-1,09 - -0,27)	-0,63 (-1,20 - -0,19)	0,819 ¹
Kopfumfang	-0,77 (-1,22 - -0,33)	-0,81 (-1,24 - -0,28)	0,936 ¹

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zählraten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

GG – Geburtsgewicht, GA – Gestationsalter, SGA – Small for Gestational Age.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der postnatalen Gabe von Antibiotika, Kortikosteroiden, Diuretika oder von Medikamenten zur Stabilisierung der Atmung (Surfactant, Coffein, Doxapram oder inhalative Medikamente wie Betamimetika oder Kortikosteroide). Auch die Anzahl an Operationen sowie die Art der Operation, unterteilt nach verschiedenen Körperregionen, unterschieden sich nicht signifikant in beiden Kohorten während des Studienzeitraumes. Die Patienten der STENA-Kohorte erhielten innerhalb der ersten 21 LT seltener eine diagnostische Bildgebung ($p < 0,001$) im Sinne einer Röntgenaufnahme des Thorax ($p < 0,001$) hingegen die Röntgenaufnahmen des Abdomens gleichermaßen durchgeführt wurden ($p = 0,915$). Außerdem wurden weniger diagnostische Blutuntersuchungen außerhalb der Routineuntersuchungen vorgenommen ($p = 0,013$). **Tabelle 11: Perinatale Behandlung (Anhang).**

4.2 Untersuchungsergebnisse

4.2.1 Ergebnisse Zielparameter

Eine zusammenfassende Übersicht der Untersuchungsergebnisse wurde in **Tabelle 7: Ergebnisse Zielparameter** dargestellt. Die Patienten der STENA-Kohorte benötigten im Median 7 LT für einen vollenteralen Nahrungsaufbau und somit 4 LT weniger als die Patienten der Basis-Kohorte, welche im Median nach 11 LT eine vollständig enterale Ernährung erhielten ($p < 0,001$). **Abbildung 2: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte vollenterale Ernährung.**

Die Patienten der STENA-Kohorte überschritten im Median nach 7 LT ihr GG, hingegen die Patienten der Basis-Kohorte im Median 8 LT für die Überschreitung des GG benötigten ($p = 0,009$). **Abbildung 3: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Überschreitung des Geburtsgewichtes.**

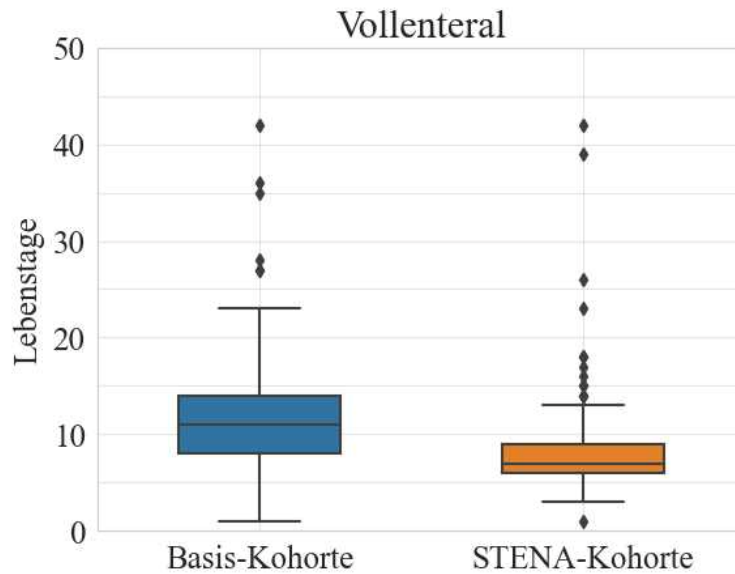


Abbildung 2: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte vollentérale Ernährung

**Zur besseren Übersicht wurde ein Ausreißer (135 LT) in der STENA-Kohorte nicht abgebildet.*

Die STENA-Kohorte erreichte früher eine vollentérale Ernährung als die Basis-Kohorte ($p < 0,001$).

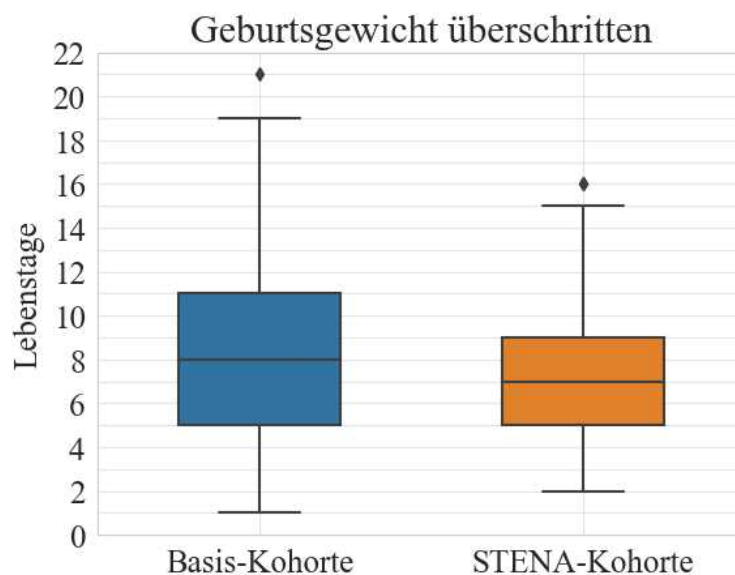


Abbildung 3: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Überschreitung des Geburtsgewichtes

Die STENA-Kohorte überschritt früher das GG als die Basis-Kohorte ($p = 0,009$).

Patienten der STENA-Kohorte wiesen zudem ein besseres somatisches Gedeihen in der korrigiert 36. SSW betreffend das Gewicht ($p = 0,04$), die Körperlänge ($p = 0,015$) und den Kopfumfang ($p < 0,001$) auf. Die Werte für das somatische Gedeihen wurden anhand der z-Scores zwischen der Geburt und der 36. + 0 SSW ermittelt. **Abbildung 4: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Gewicht in der korrigiert 36. SSW.** **Abbildung 5: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Länge in der korrigiert 36. SSW.** **Abbildung 6: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Kopfumfang in der korrigiert 36. SSW.**

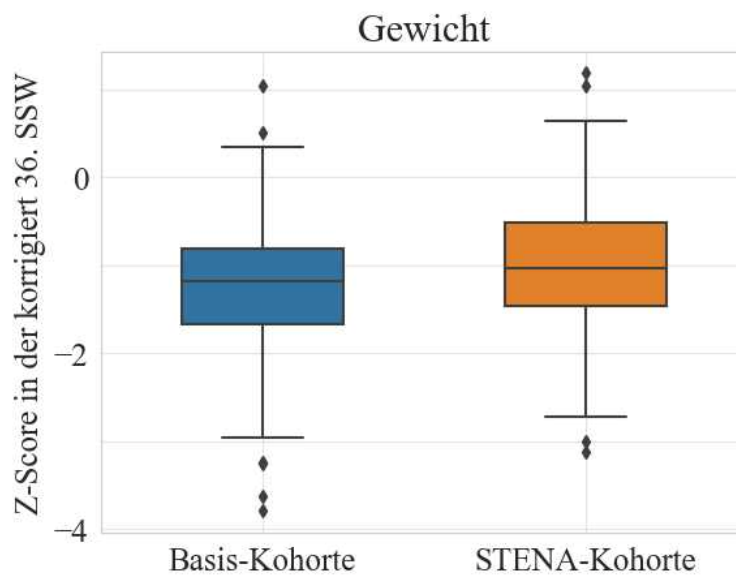


Abbildung 4: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Gewicht in der korrigiert 36. SSW

Die Patienten der STENA-Kohorte wiesen in der korrigiert 36. SSW ein höheres Gewicht als die Patienten der Basis-Kohorte auf ($p = 0,04$).

SSW – Schwangerschaftswoche.

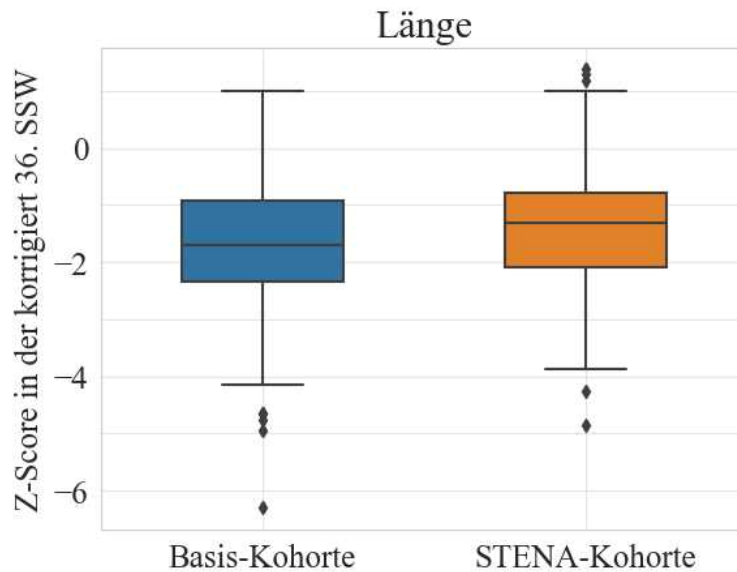


Abbildung 5: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Länge in der korrigiert 36. SSW

Die Patienten der STENA-Kohorte wiesen in der korrigiert 36. SSW eine größere Körperlänge als die Patienten der Basis-Kohorte auf ($p = 0,015$).

SSW – Schwangerschaftswoche.

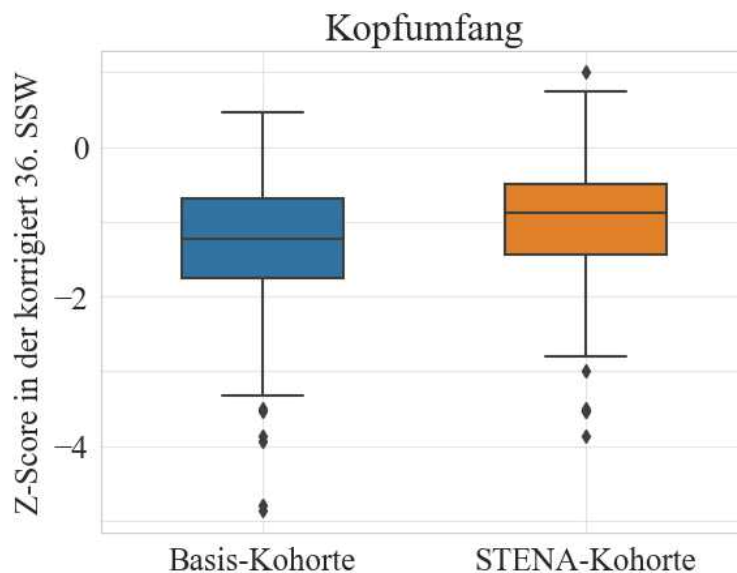


Abbildung 6: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Kopfumfang in der korrigiert 36. SSW

Die Patienten der STENA-Kohorte wiesen in der korrigiert 36. SSW einen größeren Kopfumfang als die Patienten der Basis-Kohorte auf ($p < 0,001$).

SSW – Schwangerschaftswoche.

In den Gesamtkohorten ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Erkrankungen wie die NEC ($p = 0,619$), FIP ($p = 0,501$), IVH ($p = 0,134$), ROP ($p = 0,197$) oder die BPD ($p = 0,405$) erkennen. In Bezug auf nosokomiale Infektionen zeigte sich eine Tendenz zum verminderten Auftreten, dies war jedoch nicht signifikant ($p = 0,079$).

Tabelle 7: Ergebnisse Zielparameter

	Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 145	STENA-Kohorte 2017 - 2018 * n = 148	p-Wert
LT bis zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung	11 (8 - 14)	7 (6 - 9)	< 0,001 ¹
LT bis zur Überschreitung des GG	8 (5 - 11)	7 (5 - 9)	0,009 ¹
z-Score in der korrigiert 36. SSW			
Gewicht	-1,19 (-1,67 - -0,81)	-1,03 (-1,46 - -0,52)	0,004 ¹
Länge	-1,69 (-2,35 - -0,92)	-1,31 (-2,08 - -0,79)	0,015 ¹
Kopfumfang	-1,24 (-1,75 - -0,69)	-0,87 (-1,44 - -0,50)	< 0,001 ¹
Δ z-Score (Gewicht bei Geburt – Gewicht in der korrigiert 36. SSW)	-0,54 (-0,92 - -0,24)	-0,24 (-0,58 - 0,11)	< 0,001 ¹
NEC, n (%)	2 (1)	1 (1)	0,619 ³
FIP, n (%)	3 (2)	6 (4)	0,501 ³
IVH, n (%)	23 (16)	14 (9)	0,134 ²
Hydrocephalus, n (%)	3 (2)	4 (3)	1,000 ³
ROP, n (%)	42 (29)	54 (37)	0,197 ²

BPD in der korrigiert 36. SSW, n (%)	60 (42)	54 (36)	0,405 ²
Mild	34 (24)	35 (23)	0,655 ³
Moderat	3 (2)	2 (1)	0,655 ³
Schwer	23 (16)	17 (11)	0,655 ³
Nosokomiale Infektionen, n (%)	16 (11)	8 (5)	0,079 ²

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zähldaten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test. ³ Exakter Fisher-Test.

LT – Lebenstag, GG – Geburtsgewicht, SSW – Schwangerschaftswoche, NEC – Nekrotisierende Enterokolitis, FIP – Fokale intestinale Perforation, IVH – Intraventrikuläre Hämorrhagie, ROP – Retinopathia praematurorum, BPD – Bronchopulmonale Dysplasie.

Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse, welche lediglich die STENA-Kohorte betreffen in Kapitel **4.2.4 Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls** präsentiert.

4.2.2 Ergebnisse Beatmungsdaten

Nach der Einführung von STENA wurden signifikant ($p < 0,001$) mehr Patienten mittels nicht-invasiver Beatmung erfolgreich therapiert ($n = 112$ (75 %)) als vor der Einführung von STENA ($n = 78$ (54 %)). Nach der Einführung von STENA benötigten weniger Patienten eine invasive Beatmung (Basis-Kohorte $n = 66$ (46 %); STENA-Kohorte $n = 37$ (25 %); $p < 0,001$). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer der invasiven oder nicht-invasiven Beatmung sowie der Dauer der Sauerstofftherapie.

Tabelle 8: Ergebnisse Beatmungsdaten.

Tabelle 8: Ergebnisse Beatmungsdaten

	Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 145	STENA-Kohorte 2017 - 2018* n = 148	p-Wert
Invasive Beatmung, n (%)	66 (46)	37 (25)	< 0,001 ²
Dauer, LT	2 (1 - 10)	4 (1 - 14)	0,226 ¹
Beginn, LT	1 (0 - 1)	1 (1 - 3)	< 0,001 ¹
Nicht-invasive Beatmung, n (%)	78 (54)	112 (75)	< 0,001 ²
Dauer, LT	25 (6 - 57)	29 (7,5 - 54,5)	0,465 ¹
Ende der Sauerstofftherapie, LT	5 (1 - 45)	5 (1 - 36)	0,451 ¹

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zählraten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

LT – Lebensstage.

4.2.3 Ergebnisse Subgruppenanalyse

Nach der Analyse der Gesamtkohorte erfolgte eine Analyse der drei Subgruppen je nach GG. Aufgrund der geringen Patientenzahl (n = 11) in der Subgruppe mit einem GG ≤ 500 g ist die Effektstärke der statistischen Analyse zu gering, sodass die Ergebnisse nicht verwertet werden können.

Die Ergebnisse der Subgruppen mit einem GG > 500 g bis ≤ 1000 g und einem GG > 1000 g bis < 1500 g waren in Bezug auf den Zeitpunkt des vollständig enteralen Nahrungsaufbaus, das somatische Wachstum mit korrigiert 36 SSW, die Inzidenz der NEC, FIP und BPD sowie die Beatmungsdaten ähnlich zu den Ergebnissen der Gesamtkohorte. Eine Ausnahme bildete die Überschreitung des GG. Hier zeigte sich im Gegenzug zur Gesamtkohorte in der Subgruppe mit einem GG > 500 g und ≤ 1000 g kein signifikanter Unterschied, sodass die Patienten in beiden Kohorten im Median 7 LT bis zur Überschreitung des GG benötigten (p = 0,249).

Neben der Subgruppenanalyse erfolgte auch eine Analyse der SGA-Patienten in beiden Kohorten. Auch hier zeigte sich, dass die Patienten nach der Etablierung von STENA im

Median nur 6 LT und somit 4 LT weniger als die Patienten der Basis-Kohorte für einen vollenteralen Nahrungsaufbau benötigten ($p = 0,006$). Außerdem zeigte sich auch eine signifikant höhere Differenz des z-Scores in Bezug auf das Gewicht mit korrigiert 36 SSW verglichen mit dem GG und somit eine Gewichtszunahme innerhalb des Aufenthaltes ($p < 0,001$).

Eine genaue Darstellung der Ergebnisse findet sich in **Tabelle 12: Subgruppenanalysen der Zielparameter nach Geburtsgewichtskategorie (Anhang)**.

Es wurde eine ROC-Analyse zur Berechnung eines Cut-off-Wertes durchgeführt, um zu bestimmen ab welchem GG der stärkste Effekt in Bezug auf das Erreichen einer vollständig enteralen Ernährung innerhalb der ersten Woche gegeben ist (Positiver prädiktiver Wert (PPV) 100 %). In der Basis-Kohorte lag der Cut-off-Wert bei 910 g, in der STENA-Kohorte sank dieser Wert auf 530 g (Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) 0,841). **Tabelle 13: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für einen erfolgreichen Nahrungsaufbau in der Basiskohorte (2015-2016) (Anhang)**. **Tabelle 14: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für einen erfolgreichen Nahrungsaufbau in der STENA-Kohorte (2017-2018) (Anhang)**.

4.2.4 Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls

Die STENA-Kohorte umfasste 148 Patienten. Die Auswertung des Protokolls erfolgte für jeden Patienten gesondert für jeden Tag der ersten 21 LT, sodass die Auswertung insgesamt 3108 Messungen beinhaltete. Die Messungen ergaben 739 Ereignisse, in denen das Protokoll eingehalten wurde, und 2025 Messungen mit dem Ergebnis *vollenteral*, sodass es insgesamt zu 244 Protokollabweichungen kam. Erhielt ein Patient bereits vor Abschluss des STENA-Protokolls eine vollständig enterale Ernährung ohne den Bedarf der parenteralen Substitution, so wurde dies ab dem Tag der vollständig enteralen Ernährung als vollenterale Ernährung gewertet. Somit war es möglich, dass Patienten bereits vor dem 7. oder 8. LT dem Ergebnis *vollenteral* zugeordnet werden konnten. Wie bereits in Kapitel **4.2.1 Ergebnisse Zielparameter** beschrieben, benötigten die Patienten im Median 7 LT für einen vollenteralen Nahrungsaufbau. **Abbildung 7: STENA-Protokoll erfüllt**.

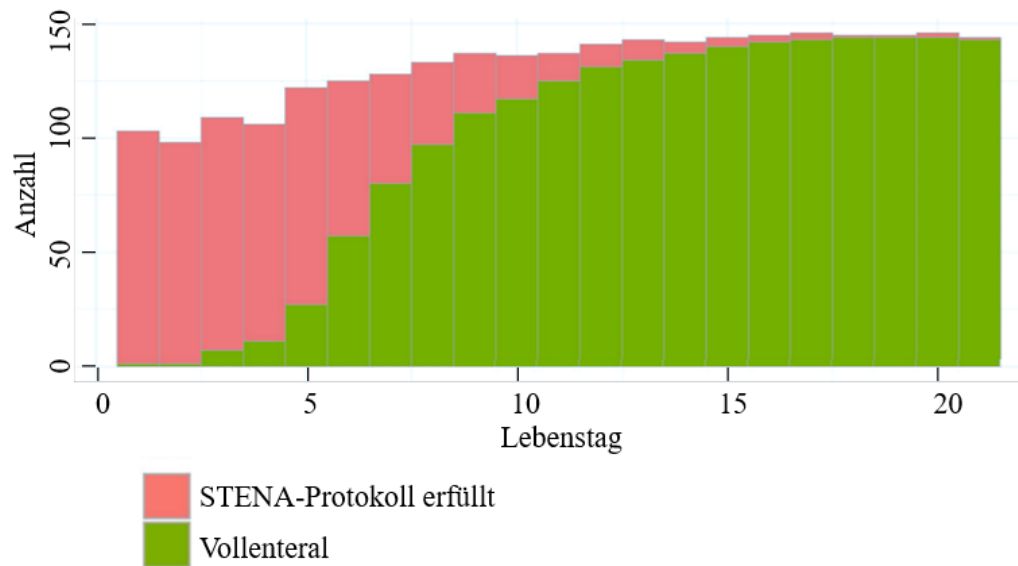


Abbildung 7: STENA-Protokoll erfüllt

Anzahl der Patienten je nach LT, die das STENA-Protokoll erfüllt haben oder vollenteral waren.

Von insgesamt 148 Patienten der STENA-Kohorte erfüllte 60 Patienten (40,5 %) das STENA-Protokoll ohne Abweichungen oder Unterbrechungen und konnten innerhalb von maximal 7 oder 8 LT vollenteral aufgebaut werden. Die anderen 88 Patienten wiesen an mindestens einem Tag der ersten 21 LT eine Protokollabweichung auf. Insgesamt ergaben sich 337 Protokollabweichungen. **Abbildung 8: Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls.** Die häufigsten ermittelbaren Ursachen waren ein klinisch auffälliges Abdomen (n = 75) mit Druckschmerz, Ileuszeichen, Blut im Stuhl oder Verfärbungen der Bauchwand, gefolgt von rezidivierendem Erbrechen (> viermal/Tag) (n = 58), der FIP (n = 41) und einer respiratorischen Instabilität (n = 28). Weitere Gründe waren Operationen/Interventionen (n = 11) mit der Notwendigkeit zur Nüchternheit, Magenreste (> 5 ml/kg KG pro Mahlzeit bei zwei aufeinanderfolgenden Mahlzeiten bzw. > 50 % aller Nahrungsgaben/Tag) (n = 10), projektilförmiges oder galliges Erbrechen (n = 4), Sepsis (n = 2) oder der Verdacht auf bzw. eine gesicherte NEC. Die weiteren Protokollabweichungen konnten auf keine objektivierbaren Kriterien zurückgeführt werden (n = 106), sodass 31,5 % der Protokollabweichungen laut offiziellen bzw. objektivierbaren Vorgaben nicht gerechtfertigt waren.

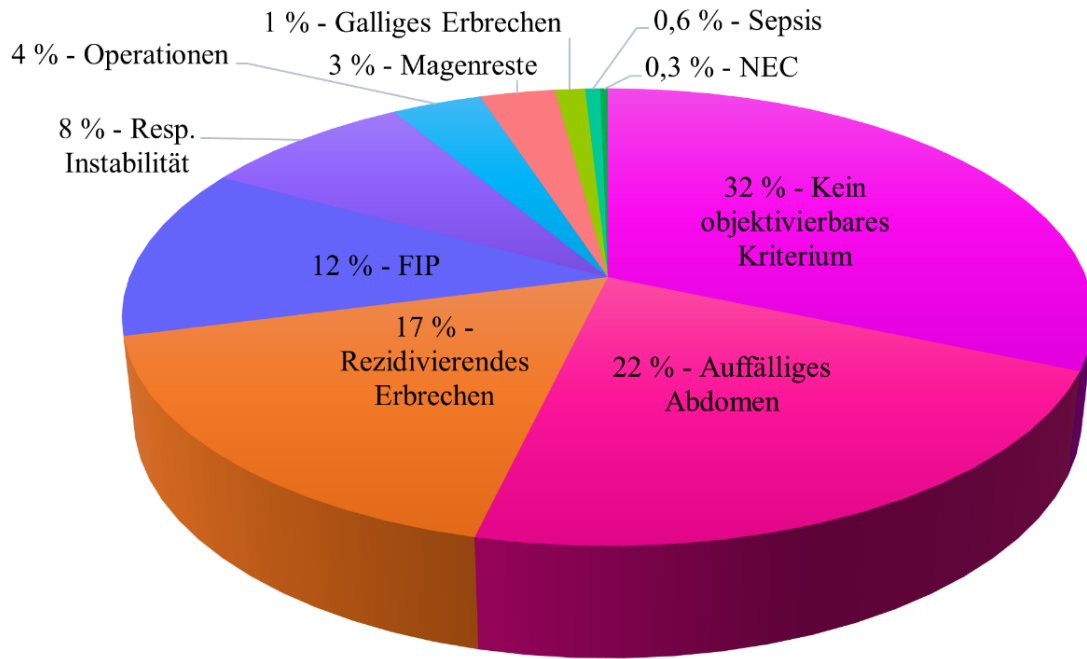


Abbildung 8: Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls

Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls als Anteil der gesamten Protokollabweichungen innerhalb der ersten 21 LT (n = 337) in Prozent.

Resp. Instabilität – Respiratorische Instabilität, NEC – Nekrotisierende Enterokolitis, FIP – Fokale intestinale Perforation.

In **Abbildung 9: Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls je nach Lebensstag** ist die Anzahl der Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls je nach LT aufgeführt. Die meisten Protokollabweichungen erfolgten in den ersten 4 LT mit einem Maximum mit bis zu 50 Protokollabweichungen am 2. LT. Ab dem 7. LT hatten weniger als 20 Patienten pro Tag und ab dem 12. LT weniger als 10 Patienten pro Tag eine Protokollabweichung.

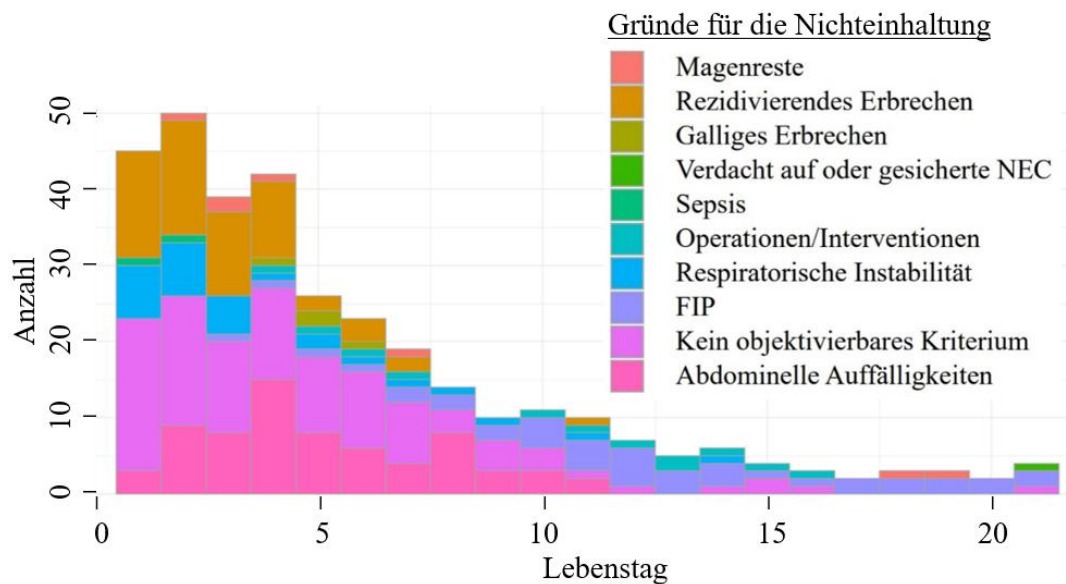


Abbildung 9: Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls je nach Lebenstag

Übersetzte Abbildung nach Behnke et al. (Behnke et al., 2022). Anzahl der Ergebnisse der ermittelbaren Hauptgründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls je nach LT innerhalb der ersten 21 LT.

NEC – Nekrotisierende Enterokolitis, FIP – Fokale intestinale Perforation.

Rezidivierendes Erbrechen, eine respiratorische Instabilität, ein klinisch auffälliges Abdomen sowie keine objektivierbaren Kriterien zählten in den ersten 4 LT zu den häufigsten Gründen für eine Protokollabweichung. Im Verlauf waren ein klinisch auffälliges Abdomen sowie keine objektivierbaren Kriterien vor allem in den ersten 10 LT von Bedeutung. Rezidivierendes Erbrechen und eine respiratorische Instabilität zeigten sich vor allem in den ersten 7 LT. In den darauffolgenden Tagen kam es nur zu vereinzelt Protokollabweichungen aufgrund dieser Gründe. Die FIP zeigte die größte Bandbreite an LT mit einem Beginn an LT 3 und einem Ende an LT 21. Die NEC präsentierte sich ein einziges Mal an LT 21, passend zum typischen Zeitfenster bei besonders unreifen Frühgeborenen in der Literatur. (Gortner et al., 1995).

Wenige der Patienten waren trotz vollständig erfülltem STENA-Protokoll noch auf eine parenterale Ernährung angewiesen, sodass sie zwar die maximale Nahrungsmenge nach Protokoll erhielten, jedoch nicht vollenteral ernährt wurden. Dies war in 7 der 3108 Messungen der Fall und präsentierte sich nach den ersten 7 oder 8 LT.

4.2.5 Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren

Die zuvor beschriebenen Ergebnisse bezogen sich lediglich auf den Erstaufenthalt der Patienten. Im Rahmen der routinemäßigen Follow-up-Untersuchungen mit korrigiert zwei Lebensjahren im Rahmen der *GBA*-Vorgaben wurden weitere Ergebnisse bezüglich des somatischen Wachstums und der mentalen und psychomotorische Entwicklung ermittelt, welche im folgenden Abschnitt dargestellt werden (Behnke et al., 2023).

Einschlusskriterien der Follow-up-Kohorte waren eine vollständige Aktendokumentation des somatischen Wachstums, der entwicklungsneurologischen Tests mithilfe der *Bayley Scales of Infant Development III* und des GMFCS sowie Angaben über Blindheit und Schwerhörigkeit zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung mit korrigiert zwei Lebensjahren (Bayley, 2009; Palisano et al., 1997). Nach Ausschluss der Patienten mit unvollständigen Follow-up-Daten beinhaltete das Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Lebensjahren insgesamt 218 Patienten und somit 74,4 % des ursprünglichen Gesamtkollektivs. Die Basis-Kohorte aus den Geburtsjahren 2015 und 2016 umfasste 99 Patienten und die STENA-Kohorte aus den Geburtsjahren 2017 und 2018 umfasste 119 Patienten des Follow-up-Kollektivs. **Abbildung 10: Flowchart Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Jahren.**

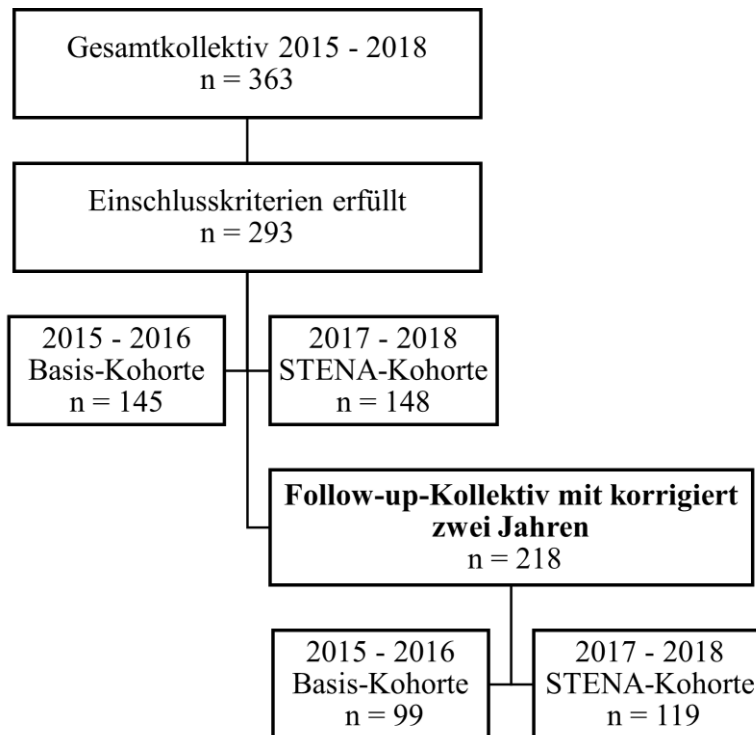


Abbildung 10: Flowchart Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Jahren

Innerhalb des Follow-up-Kollektivs gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Basis-Kohorte und der STENA-Kohorte in Bezug auf demographische Daten wie das GG, das Gestationsalter, das Geschlecht, Mehrlingsgeburten oder den SGA-Status. Auch die perinatale Behandlung unterschied sich nicht signifikant. **Tabelle 15: Demographische und perinatale Daten Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Jahren (Anhang).**

Verglichen mit dem Lost-to-follow-up-Kollektiv hatten die Patienten des Follow-up-Kollektivs sowohl in der Basis-Kohorte als auch in der STENA-Kohorte im Median ein niedrigeres GG (Basis-Kohorte $p = 0,089$; STENA-Kohorte $p = 0,003$) und ein geringeres GA (Basis-Kohorte $p = 0,013$; STENA-Kohorte $p = 0,001$). Ansonsten zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die demographischen und perinatalen Daten, welche in **Tabelle 16: Demographische und perinatale Daten Follow-up-Kollektiv und Lost-to-follow-up-Kollektiv (Anhang)** dargestellt werden.

Das somatische Wachstum wurde durch die z-Scores ermittelt. In der Nachuntersuchung mit korrigiert zwei Lebensjahren zeigten sich in der STENA-Kohorte, anders als in der Nachuntersuchung in der korrigiert 36. SSW, keine signifikanten Unterschiede in Bezug

auf das Gewicht und die Körperlänge, wenn sowohl die absoluten z-Score-Werte (Gewicht $p = 0,256$; Körperlänge $p = 0,259$) als auch die Veränderung des z-Scores bezogen auf die Werte bei Geburt (Gewicht $p = 0,243$; Körperlänge $p = 0,291$) verglichen wurden. Der Kopfumfang in der STENA-Kohorte war jedoch weiterhin größer als in der Basis-Kohorte ($p = 0,03$), wobei kein signifikanter Wachstumsgewinn seit der korrigiert 36. SSW erfolgte ($p = 0,827$). **Tabelle 9: Ergebnisse somatisches Wachstum mit korrigiert zwei Jahren.**

Tabelle 9: Ergebnisse somatisches Wachstum mit korrigiert zwei Jahren

	Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 99	STENA-Kohorte 2017 - 2018* n = 119	p-Wert
z-Score Gewicht mit korrigiert zwei Jahren	-0,74 (-1,43 - -0,05)	-0,53 (-1,24 - 0,09)	0,256 ¹
z-Score Länge mit korrigiert zwei Jahren	-0,54 (-1,39 - 0,19)	-0,45 (-1,31 - 0,47)	0,259 ¹
z-Score Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren	-0,94 (-2,15--0,10)	-0,55 (-1,38 - 0,20)	0,034 ¹
Δ z-Score (Gewicht mit zwei Jahren – Gewicht bei Geburt)	0,07 (-0,79 - 0,61)	0,07 (-0,54 - 0,80)	0,243 ¹
Δ z-Score (Gewicht mit zwei Jahren – Gewicht mit korrigiert 36 SSW)	0,49 (-0,29 - 1,16)	0,39 (-0,23 - 0,98)	0,591 ¹
Δ z-Score (Länge mit zwei Jahren – Länge bei Geburt)	-0,01 (-0,68 - 0,65)	0,26 (-0,75 - 0,97)	0,291 ¹
Δ z-Score (Länge mit zwei Jahren – Länge mit korrigiert 36 SSW)	1,21 (0,251 - 1,83)	-0,93 (-0,13 - 1,77)	0,183 ¹
Δ z-Score (Kopfumfang mit zwei Jahren – Kopfumfang bei Geburt)	-0,40 (-1,15 - 0,58)	0,26 (-0,73 - 1,15)	0,007 ¹
Δ z-Score (Kopfumfang mit zwei Jahren – Kopfumfang mit korrigiert 36 SSW)	0,43 (-0,80 - 1,08)	0,32 (-0,47 - 1,07)	0,827 ¹

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zähldaten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

SSW – Schwangerschaftswoche.

Die Analyse der entwicklungsneurologischen Daten mit korrigiert zwei Jahren ergab keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die mentale und psychomotorische Entwicklung zwischen der Basis-Kohorte und der STENA-Kohorte. Beide Kohorten erhielten bei der Testung der mentalen Entwicklung einen ähnlichen MDI, welcher im Median bei 95 lag ($p = 0,738$) (Bayley, 2009). Die Testung der psychomotorischen Entwicklung zeigte einen ähnlichen PDI ($p = 0,122$) in beiden Kohorten (Bayley, 2009). Die Werte zur Erfassung der Zerebralparese mit dem GMFCS waren in beiden Gruppen identisch ($p = 0,170$) (Palisano et al., 1997). Patienten mit Schwerhörigkeit oder Blindheit waren in beiden Kohorten gleichermaßen verteilt (Schwerhörigkeit $p = 0,638$; Blindheit $p = 1,000$). Die genaueren Ergebnisse werden in der nachfolgenden **Tabelle 10: Ergebnisse entwicklungsneurologische Daten mit korrigiert zwei Jahren** abgebildet.

Tabelle 10: Ergebnisse entwicklungsneurologische Daten mit korrigiert zwei Jahren

	Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 99	STENA-Kohorte 2017 - 2018* n = 119	p-Wert
MDI	95 (85 - 105)	95 (80 - 105)	0,783 ¹
PDI	109 (89 - 125)	103 (85 - 119)	0,122 ¹
GMFCS	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,170 ¹
Schwerhörigkeit, n (%)	2 (2)	5 (4)	0,638 ²
Blindheit, n (%)	0 (0)	1 (1)	1,000 ²

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zählraten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

MDI – Mentaler Entwicklungsindex, PDI – Psychomotorischer Entwicklungsindex, GMFCS – Grobmotorisches Klassifizierungssystem.

4.2.5.1 Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Subgruppenanalyse

Zusätzlich zur Analyse des gesamten Follow-up-Kollektivs erfolgte eine Auswertung der drei Subgruppen je nach GG mit korrigiert zwei Jahren (Behnke et al., 2023). Die Subgruppe mit einem GG ≤ 500 g wies jedoch eine zu geringe Patientenzahl auf (Basis-Kohorte n = 4; STENA-Kohorte n = 7), sodass die Ergebnisse aufgrund der geringen Effektstärke nicht repräsentativ waren. Analog zu den Ergebnissen der Gesamtkohorte zeigten sich auch in den jeweiligen Subgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der mentalen und psychomotorischen Entwicklung oder des Vorhandenseins von Blindheit und Schwerhörigkeit. Die Auswertungen der somatischen Parameter anhand der z-Scores zeigten, dass die Subgruppe mit einem GG > 500 g bis ≤ 1000 g nach der Etablierung von STENA einen größeren Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren aufwies (p = 0,004) sowie eine größere Umfangszunahme des Kopfes von der Geburt bis zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung hatte (p < 0,001), verglichen mit der Basis-Kohorte. Auch hier gab es ähnlich wie im Gesamtkollektiv keine wesentliche Umfangszunahme zwischen der korrigiert 36. SSW und der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren (p = 0,277). In Bezug auf die Körperlänge wies die Subgruppe mit einem GG > 500 g bis ≤ 1000 g in der Basis-Kohorte ein größeres Längenwachstum zwischen der korrigiert 36. SSW und der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren als die STENA-Kohorte auf (p = 0,012). Die Analyse des Gewichtes ergab keine Unterschiede in den Subgruppen beider Kohorten. **Tabelle 17: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Subgruppenanalyse nach Geburtsgewicht (Anhang).**

Zusätzlich zu den Subgruppenanalysen erfolgte ein Vergleich zwischen SGA-Patienten und Nicht-SGA-Patienten im Rahmen der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren, da SGA-Patienten ein besonders hohes Risiko für eine Entwicklungsstörung aufweisen und sich hier Effekte zeigen könnten, die in der Gesamtkohorte nicht nachweisbar sind (van Wassenaer, 2005). SGA-Patienten hatten sowohl in der Basis-Kohorte als auch in der STENA-Kohorte im Vergleich zu den Nicht-SGA-Patienten ein niedrigeres Gewicht (Basis-Kohorte p = 0,012; STENA-Kohorte p = 0,005), eine geringere Körperlänge (Basis-Kohorte p < 0,001; STENA-Kohorte p = 0,030) und einen kleineren Kopfumfang (Basis-Kohorte p = 0,004; STENA-Kohorte p = 0,012). In beiden

Kohorten zeigten SGA-Patienten eine größere Gewichtszunahme zwischen der Geburt und der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren verglichen mit den Nicht-SGA-Patienten (Basis-Kohorte $p = 0,008$; STENA-Kohorte $p < 0,001$). Unterschiede zwischen SGA-Patienten und Nicht-SGA-Patienten in der mentalen und psychomotorischen Entwicklung zeigten sich sowohl in der Basis-Kohorte als auch in der STENA-Kohorte nicht. **Tabelle 18: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Vergleich zwischen SGA-Patienten und Nicht-SGA-Patienten in beiden Kohorten (Anhang).**

Es konnten keine Unterschiede bezüglich der mentalen und psychomotorischen Entwicklung sowie des somatischen Wachstums der SGA-Patienten zwischen der Basis-Kohorte vor der Implementierung von STENA und der STENA-Kohorte nach der Implementierung von STENA gefunden werden, wobei beide Kohorten eine geringe Probandenzahl hatten (Basis-Kohorte $n = 24$; STENA-Kohorte $n = 35$). **Tabelle 19: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Vergleich zwischen SGA-Patienten beider Kohorten miteinander (Anhang).**

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Gemäß Empfehlungen der *ESPGHAN* ist ein früher enteraler Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen unmittelbar postnatal anzustreben, da dieser die weitere Entwicklung maßgeblich beeinflusst (N. D. Embleton et al., 2023). Unterschiedliche Ernährungsstrategien werfen hierbei die Frage auf, welches Konzept im klinischen Alltag etabliert werden sollte. Ziel dieser Studie war es, ergänzende Informationen im Hinblick auf einen standardisierten enteralen Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen zu gewinnen und mögliche Verbesserungen der derzeit vorherrschenden Ernährungsstrategien zu erarbeiten.

Anhand des STENA-Protokolls sollte ein standardisierter enteraler Nahrungsaufbau im Sinne eines schnelleren enteralen Nahrungsaufbaus bei Frühgeborenen mit einem GG unter 1500 g auf seinen Nutzen, seine Effektivität und seine Sicherheit geprüft werden. Eine retrospektive Datenanalyse am Universitätsklinikum Gießen ergab, dass die Patienten der STENA-Kohorte nach der Etablierung des STENA-Protokolls im Median 7 LT für einen vollenteralen Nahrungsaufbau und für die Überschreitung ihres GG benötigten, hingegen die Patienten der Basis-Kohorte vor der Etablierung des STENA-Protokolls im Median 11 LT für einen vollenteralen Nahrungsaufbau und 8 LT für die Überschreitung ihres GG benötigten. Außerdem wiesen die Patienten der STENA-Kohorte ein besseres somatisches Gedeihen in der korrigiert 36. SSW betreffend den Kopfumfang, das Gewicht und die Körperlänge auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Erkrankungen wie die NEC, FIP, IVH, ROP oder BPD in beiden Kohorten. Zudem konnten mehr Patienten der STENA-Kohorte mittels nicht-invasiver Beatmung therapiert werden und benötigten weniger invasive Beatmung als die Patienten der Basis-Kohorte. Eine weitere Analyse der STENA-Kohorte lieferte die wesentlichen Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls (**4.2.4 Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls. 5.3 Diskussion STENA-Protokoll**).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Stärken und Limitationen

Die Gestaltung des enteralen Nahrungsaufbaus bei Frühgeborenen gewann im klinischen Alltag zunehmend an Relevanz und wurde bereits in einigen Studien diskutiert. Hierbei rückte vor allem der Vergleich zwischen einem langsamen enteralen Nahrungsaufbau mit Steigerungsraten von 15 bis maximal 20 ml/kg KG/Tag und einem schnellen enteralen Nahrungsaufbau mit Steigerungsraten von 20 bis 40 ml/kg KG/Tag in den Fokus wissenschaftlicher Diskussionen (Caple et al., 2004; Dorling et al., 2019; N. D. Embleton et al., 2023; Karagol et al., 2013; Krishnamurthy et al., 2010; Oddie et al., 2017; Salhotra & Ramji, 2004; Tahir et al., 2020).

Diese Thematik wurde durch die vorliegende Studie indirekt bearbeitet, da das eingeführte STENA-Protokoll in Anlehnung an einen schnellen enteralen Nahrungsaufbau (Steigerungsraten: 20 bis 30 ml/kg KG/Tag) erstellt worden ist und die zuvor individuell gestaltete Ernährungsform im Sinne eines zurückhaltenden, langsamen enteralen Nahrungsaufbaus (Steigerungsraten: 10 bis 15 ml/kg KG/Tag) erfolgte. Der direkte Vergleich zwischen einem standardisierten und einem nicht-standardisierten enteralen Nahrungsaufbau wurde bisher nur in wenigen Studien bearbeitet (Butler et al., 2013; Sergeev et al., 2011), was die Bedeutung dieser Studie und der hieraus resultierenden Ergebnisse hervorhebt.

Die zuvor erwähnten Studien, die sich mit dem Vergleich zwischen einem schnellen und einem langsamen enteralen Nahrungsaufbau befassten, waren größtenteils randomisiert kontrollierte monozentrische oder multizentrische Studien (Caple et al., 2004; Dorling et al., 2019; Härtel et al., 2009; Jain et al., 2016; Karagol et al., 2013; Krishnamurthy et al., 2010; Modi et al., 2019; Raban et al., 2016; Rayyis et al., 1999; Salhotra & Ramji, 2004; Tahir et al., 2020). Des Weiteren wurden zusätzliche Ergebnisse anhand von umfassenden Reviews randomisiert kontrollierter Studien im Zeitraum von 1999 bis 2016 (Oddie et al., 2021) und im Zeitraum von 1979 bis 2017 (V. Walsh et al., 2020) ermittelt.

Im Gegenzug dazu handelt es sich bei dieser Studie um eine monozentrische retrospektive Kohortenanalyse anhand der klinischen Dateninformationssysteme des Universitätsklinikums Gießen, woraus sich Limitationen dieser Arbeit ergeben. Die

monozentrische Durchführung führt im Gegensatz zu multizentrischen Studien zu einer reduzierten externen Validität, da die Ergebnisse möglicherweise nicht vollständig auf andere Behandlungszentren übertragbar sind.

Weitere Limitationen ergeben sich aus dem retrospektiven Studiendesign, sodass mögliche Kausalzusammenhänge zwar beobachtet, jedoch nicht endgültig nachgewiesen werden können (Sessler & Imrey, 2015).

Die Patientendaten wurden bereits vor Studienbeginn von unterschiedlichen Personen und Berufsgruppen in den entsprechenden klinischen Dateninformationssystemen erfasst, was zu Verzerrungen geführt haben könnte. Diese Verzerrungen könnten durch unterschiedliche klinischen Dateninformationssysteme auf Normalstation und Intensivstation sowie die Einführung eines neuen klinischen Dateninformationssystems im Jahr 2018 zusätzlich begünstigt worden sein. Ein Vorteil der retrospektiven Datenanalyse ist jedoch, dass die Daten unabhängig von zu erwartenden Ergebnissen dokumentiert wurden, was Beeinflussungen aufgrund bestimmter Erwartungshaltungen reduzieren könnte (Sessler & Imrey, 2015).

Relevante Limitationen zeigen sich vor allem in der Auswertung der Patientendaten der Basis-Kohorte vor Einführung des STENA-Protokolls 2015 und 2016. Durch eine unvollständige Dokumentation, unter anderem bedingt durch das individuelle Vorgehen und das Fehlen standardisierter Handlungsanweisungen, war eine genaue Analyse der zugeführten Nahrungsmengen oder auch der Gründe für eine verlängerte parenterale Ernährung nicht möglich. Die Analyse der STENA-Kohorte stellt im Gegenzug dazu eine Stärke dieser Studie dar. Aufgrund des standardisierten Vorgehens erfolgte eine systematische Auswertung der Einhaltung des STENA-Protokolls durch einen einzigen Untersucher.

Eine wesentliche Stärke dieser Studie liegt in der großen Fallzahl. Im Vergleich zu anderen monozentrischen Studien mit Probandenzahlen zwischen 53 (Salhotra & Ramji, 2004) bis 223 Probanden (Butler et al., 2013) wies die vorliegende Studie mit $n = 293$ Probanden (nach Ausschluss von 70 Probanden) ein großes Gesamtkollektiv und damit eine hohe statistische Aussagekraft auf. Höhere Probandenzahlen fanden sich lediglich in multizentrischen Studien und Reviews mit 1430 (Härtel et al., 2009) bis 3742 Probanden (Oddie et al., 2021).

Die Auswahl der Ausschlusskriterien erfolgte, um mögliche Verzerrungen durch mangelnde Follow-up-Daten oder schwerwiegende Erkrankungen zu reduzieren (**3.2 Kollektiv**). Da ansonsten keine Vorselektion vorgenommen wurde und die Probanden der gesamten Bandbreite einer neonatologischen Intensiv- oder Normalstation entsprachen, ist eine hohe Repräsentativität gegeben, soweit dies für eine monozentrische Studie möglich ist.

Ein kurzer Beobachtungszeitraum zwischen 2015 und 2018 sollte zu einer Reduktion von Störfaktoren führen, da aufgrund des kurzen Zeitraumes weniger Änderungen im Routinemanagement zu erwarten waren.

Eine weitere Stärke dieser Studie ergibt sich durch die weitreichende Erhebung der Patientendaten. Neben deskriptiven Perinataldaten und den gewählten Zielparametern wurden zusätzliche Daten in Bezug auf maternale Parameter, Komorbiditäten, verabreichte Medikamente, Infusionen oder Transfusionen, besondere Ereignisse oder diagnostische Maßnahmen, Beatmungparameter sowie Folgedaten in der korrigiert 36. SSW oder mit korrigiert zwei Lebensjahren erhoben. Hierdurch konnten umfassende Informationen zu beiden Kohorten gesammelt und relevante Ergebnisse ermittelt werden.

5.2.2 Basisdaten

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die gleiche Zusammensetzung beider Kohorten in Bezug auf die demographischen und perinatalen Daten sowie die gleiche Anzahl an Probanden in beiden Kohorten (Basis-Kohorte $n = 145$; STENA-Kohorte $n = 148$) (**4.1 Basisdaten**). Die z-Scores des Gewichtes, der Körperlänge und des Kopfumfanges bei Geburt unterschieden sich in beiden Kohorten nicht signifikant, was einen Vergleich in der korrigiert 36. SSW und mit korrigiert zwei Lebensjahren ermöglichte. Die Werte für das mediane GG (Basis-Kohorte 1100 g; STENA-Kohorte 1065 g) und das mediane GA (Basiskohorte und STENA-Kohorte 29 Wochen) waren ähnlich zu den Werten der bisher veröffentlichten Studien (Dorling et al., 2019; Härtel et al., 2009; Karagol et al., 2013; Krishnamurthy et al., 2010; Modi et al., 2019; Salhotra & Ramji, 2004; Sergeev et al., 2011).

Es gab keine Änderungen in der Zusammensetzung oder in der Verabreichungsform der zugeführten enteralen oder parenteralen Ernährung. Es zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede in der postnatalen Gabe von Medikamenten, in der

Bereitstellung von Muttermilch oder in der Durchführung von Operationen in beiden Kohorten. Zudem wurden nach der Etablierung von STENA weniger diagnostische Röntgenaufnahmen des Thorax und diagnostische Blutuntersuchungen durchgeführt als vor der Einführung von STENA. Die Anzahl an Röntgenuntersuchungen des Abdomens war gleichbleibend. Die positiven Ergebnisse nach Einführung des STENA-Protokolls waren somit nicht auf eine erhöhte Aufmerksamkeit oder ein gezielteres Monitoring, beispielweise zur Detektion einer Sepsis, zurückzuführen. Andererseits konnte nicht bestätigt werden, dass der kürzere Zeitraum der parenteralen Ernährung der Grund für die reduzierte Anzahl an Untersuchungen war. Alternativ könnte eine vermehrte Einhaltung des „*Minimal-Handling-Konzepts*“ zur Reduktion der Untersuchungen geführt haben, da dieses Konzept einen möglichst schonenden, auf das Nötigste reduzierten Umgang vorsieht (Cabral & Velloso, 2014; Meek & Noble, 2022; C. P. Speer, 2019).

Dieses Beispiel demonstriert, dass ein endgültiger Ausschluss von beeinflussenden Faktoren trotz der gleichen Kohortenstruktur und ähnlicher Behandlungsstrategien nicht möglich ist. Dies liegt zum einen daran, dass die mit einer Frühgeburt einhergehenden Risiken und Komplikationen auf eine multifaktorielle Genese zurückzuführen sind. Zum anderen liegt es daran, dass bereits marginale Veränderungen im klinischen Alltag einen Effekt auf die Weiterentwicklung der Patienten haben können. Diese Veränderungen können auf eine zunehmende Sensibilisierung des Personals oder auch auf eine veränderte Haltung beispielsweise im Zuge des *Minimal-Handling-Konzepts*, zurückgeführt werden (Cabral & Velloso, 2014; C. P. Speer, 2019). Durch den retrospektiven Studiencharakter war es nicht möglich individuelle Veränderungen zu erfassen und genauen Ursachen zuzuordnen. Trotz dessen lieferte die vorliegende Studie wichtige Erkenntnisse in Bezug auf einen standardisierten bzw. schnellen enteralen Nahrungsaufbau, welche im Folgenden diskutiert werden.

5.2.3 Zielparamater

5.2.3.1 Vollenterale Ernährung

Die Patienten der STENA-Kohorte benötigten im Median 7 LT bis zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung, was zu einer Verkürzung des Zeitraumes der parenteralen Ernährung um 4 LT im Vergleich zur Basis-Kohorte führte ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis stimmte größtenteils mit den bisherigen Ergebnissen der anderen Studien überein. Die Kohorten mit der schnellen enteralen Nahrungssteigerung benötigten 2 bis 4 LT weniger zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung als die Kohorten mit der langsamen enteralen Nahrungssteigerung (7 bis 11 LT bei schneller enteraler Steigerung; 9 bis 15 LT bei langsamer enteraler Steigerung) (Caple et al., 2004; Dorling et al., 2019; Krishnamurthy et al., 2010; Modi et al., 2019; Rayyis et al., 1999; Salhotra & Ramji, 2004). Betrachtet man die Studien, welche sich mit einem Vergleich zwischen einem standardisierten enteralen Nahrungsaufbau und einem nicht-standardisierten enteralen Nahrungsaufbau beschäftigten, so konnte das Ergebnis einer früheren vollenteralen Ernährung bei *Butler et al.* für VLBW-Frühgeborene bestätigt werden (Butler et al., 2013).

Eine aktuelle *Cochrane-Analyse* bekräftigt diese Ergebnisse durch eine Metaanalyse von 10 randomisiert kontrollierten Studien (RCT), in denen ein langsamer enteraler Nahrungsaufbau den Zeitraum bis zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung um etwa 1 bis 5 Tage verzögerte, was das Risiko einer invasiven Infektion erhöhen könnte (Oddie et al., 2021).

Trotz der Verkürzung des Zeitraumes der parenteralen Ernährung konnte in der vorliegenden Studie lediglich eine verminderte Tendenz in Bezug auf nosokomiale Infektionen festgestellt werden (Basis-Kohorte $n = 16$ (11 %); STENA-Kohorte $n = 8$ (5 %)). Eine signifikante Reduktion nosokomialer Infektionen oder eine Senkung der Mortalitätsrate (Basis-Kohorte $n = 28$; STENA-Kohorte $n = 19$) war nicht nachweisbar. Mögliche Erklärungen hierfür wären die multifaktorielle Genese dieser Komplikationen und die Tatsache, dass die Änderung einzelner Faktoren nicht isoliert ein komplexes Gesamtergebnis beeinflussen kann (Behnke et al., 2022). Zudem könnte die statistische Aussagekraft aufgrund der Kohortengröße eingeschränkt sein, was die fehlende Signifikanz erklären könnte.

5.2.3.2 Überschreitung des Geburtsgewichtes

Die Reduktion der Flüssigkeit in den Extrazellularräumen bewirkt im Rahmen der postnatalen Adaption einen Gewichtsverlust bis etwa 10 % des GG (C. P. Speer, 2019). Ein wichtiger Indikator für die frühe postnatale Entwicklung ist somit die Überschreitung des GG. Die Patienten der STENA-Kohorte benötigten im Median 1 LT weniger für die Überschreitung des GG als die Patienten der Basis-Kohorte (Basis-Kohorte 8 LT; STENA-Kohorte 7 LT; $p = 0,009$). Dieses Ergebnis ließ sich durch andere Studien bestätigen, indem die Kohorten mit einem schnellen enteralen Nahrungsaufbau ebenfalls weniger Tage zur Überschreitung des GG benötigten, wobei die Werte mit mindestens 11 LT (geringster Wert einer Interventionskohorte) und maximal 23 LT (höchster Wert einer Standardkohorte) über den Werten dieser Studie lagen (Caple et al., 2004; Karagol et al., 2013; Krishnamurthy et al., 2010; Rayyis et al., 1999; Salhotra & Ramji, 2004).

5.2.3.3 Somatisches Wachstum

Das somatische Wachstum wurde durch die Erfassung der Perzentilen und anschließende Berechnung der z-Scores ermittelt. Dabei geben die z-Scores an, um wie viele Standardabweichungen die gemessenen Werte von den Mittelwerten der Referenzpopulation abweichen (Andrade, 2021). Die Patienten der STENA-Kohorte wiesen in der korrigiert 36. SSW im Gewicht, der Körperlänge und dem Kopfumfang höhere z-Scores und somit geringere Abweichungen im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation als die Patienten der Basis-Kohorte auf, was für ein besseres somatisches Wachstum nach Einführung des STENA-Protokolls spricht. Dies ist von klinischer Relevanz, da Frühgeborene nach Entlassung häufig Wachstumsdefizite aufweisen, welche bis in das Jugendalter bestehen bleiben (Clark et al., 2003; N. E. Embleton et al., 2001).

Eine denkbare Begründung für die höheren z-Scores in der korrigiert 36. SSW könnte das frühere Erreichen einer vollenteralen Ernährung mit möglicherweise gesteigerter Gesamtkalorienzufuhr sein (Thiess et al., 2021). Diese Annahme konnte durch die vorliegende Studie nicht bewiesen werden, da weder Daten zur Gesamtkalorienzufuhr noch zur weiteren Ernährung in der STENA-Kohorte nach dem 21. LT vorlagen. Zudem fehlten Ernährungsdaten vor der Einführung des STENA-Protokolls, sodass ein Vergleich zwischen beiden Kohorten nicht möglich war. Eine weitere Erklärung für die

höheren z-Scores ergibt sich durch die verbesserte Beatmungssituation, welche unterstützend zu dem gesteigerten Wachstum beigetragen haben könnte, aber auch diese Annahme ist rein hypothetisch und konnte nicht bewiesen werden.

Betrachtet man die generelle Entwicklung der z-Scores des Gewichtes mit anderen Studien, so zeigte sich, dass die vorliegenden z-Scores in der korrigiert 36. SSW in beiden Kohorten geringer waren als die von *Rochow et al.* dokumentierten z-Scores, obwohl diese bereits am 21. LT erfasst wurden (Rochow et al. z-Score: -0,8; **Tabelle 7: Ergebnisse Zielparameter**) (Rochow et al., 2016). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass bei *Rochow et al.* vor allem gesunde Frühgeborene ohne beeinträchtigende Komorbiditäten eingeschlossen wurden (Rochow et al., 2016). Eine Gemeinsamkeit beider Studien lag darin, dass unreifere Frühgeborene größere Abweichungen als reifere Frühgeborene aufwiesen (Rochow et al., 2016).

5.2.3.4 Sicherheit eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus

Diese Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz relevanter Komorbiditäten wie der NEC, der FIP, der IVH, der ROP oder der BPD in beiden Kohorten, was im Hinblick auf die Sicherheit eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus von großer Bedeutung ist.

Mit einer Inzidenz von 5 % und einer Letalität von 20 bis 30 % ist die NEC eine gefürchtete Komplikation bei Frühgeborenen (Ginglen & Butki, 2023; Neu & Walker, 2011). In dieser Studie lag die NEC-Inzidenz bei 1 % (Basis-Kohorte n = 2; STENA-Kohorte n = 1) und war somit geringer als in der allgemeinen Literatur. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Kohorten. Das Ziel einer Studie von *Moss et al.*, Prädiktoren für die NEC und den anschließenden Verlauf zu erfassen, blieb ergebnislos (Moss et al., 2008). Wie bereits in Kapitel **1.2.3 Gastrointestinaltrakt** erwähnt, treten 90 % der NEC-Fälle nach Beginn der enteralen Ernährung auf, sodass der enterale Nahrungsaufbau zu Beginn zurückhaltend vorgenommen wurde, um das Risiko auf eine NEC gering zu halten (Carol Lynn Berseth et al., 2003b). Ein früher enteraler Nahrungsbeginn als Risikofaktor für eine NEC konnte jedoch widerlegt werden (Morgan et al., 2014; Salas & Travers, 2023b). Entgegen gängiger Erwartungen führte die Studie von *Moss et al.* zu der Annahme, dass das Ausbleiben der enteralen Nahrungsaufnahme sogar zu einer Erhöhung des Schweregrades der NEC führen könnte (Abdullah, 2008;

Moss et al., 2008). Dies konnte bislang in keiner weiteren Studie bestätigt werden. Aufgrund vieler Vorteile eines frühen enteralen Nahrungsbeginns (**1.3.2 Ernährungsformen**) wurde zunächst das Konzept der minimalen enteralen Ernährung präferiert, da hierdurch das NEC-Risiko nicht erhöht werden sollte (Carol Lynn Berseth et al., 2003b; McClure, 2001; Mishra et al., 2008). Die vorliegende Studie bestätigte jedoch das Ergebnis weiterer Studien, in denen kein Unterschied bezüglich der NEC-Inzidenz bei einem langsamen oder schnellen enteralen Nahrungsaufbau gefunden wurde (Caple et al., 2004; Dorling et al., 2019; Jain et al., 2016; Karagol et al., 2013; Krishnamurthy et al., 2010; Modi et al., 2019; Morgan et al., 2014; Rayyis et al., 1999; Salhotra & Ramji, 2004). Gestützt werden diese Ergebnisse durch eine aktuelle *Cochrane-Analyse* mit 10 RCT (n = 3753 Probanden), welche ebenfalls bestätigte, dass ein schneller enteraler Nahrungsaufbau das NEC-Risiko nicht erhöhte (Oddie et al., 2021).

Die Inzidenz der FIP lag, übereinstimmend mit der Literatur (Tiwari et al., 2015), bei 2 % (n = 3) vor der Etablierung des STENA-Protokolls und bei 4 % (n = 6) nach der Etablierung des STENA-Protokolls. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Kohorten. Ein systematisches Review von *Olaloye et al.* über 19 Studien berichtete über eine potentiell protektive Wirkung eines frühen enteralen Nahrungsaufbaus zur Vermeidung einer FIP ohne Erhöhung der Mortalität (Olaloye et al., 2020). Ein Vergleich zwischen einem langsamen und einem schnellen bzw. einem nicht-standardisierten und einem standardisierten enteralen Nahrungsaufbau wurde in dem Review nicht vorgenommen (Olaloye et al., 2020).

Auch die Inzidenzen der IVH und der ROP waren in beiden Kohorten ähnlich, übereinstimmend mit einer Studie von *Modi et al.*, in der ebenfalls keine Unterschiede in den Kohorten mit einem langsamen und einem schnellen enteralen Nahrungsaufbau ermittelt wurden (Modi et al., 2019).

Eine genaue Betrachtung der BPD erfolgt in Kapitel **5.2.4 Beatmungsdaten**.

Die Studien von *Butler et al.* und *Sergeyev et al.* bekräftigten die bisherigen Ergebnisse, indem sie ebenfalls keine Hinweise auf eine erhöhte Sepsisrate oder Mortalität sowie eine erhöhte NEC-Inzidenz lieferten und die Sicherheit eines standardisierten Nahrungsaufbaus dokumentierten (Butler et al., 2013; Sergeyev et al., 2011).

Ein wichtiger Punkt bezüglich der Sicherheit des STENA-Protokolls ist die Ernährung mit Muttermilch. Wie bereits in Kapitel **1.3.2 Ernährungsformen** erwähnt, führt Muttermilch laut aktueller Studien zu einer verbesserten Entwicklung des GI-Traktes und des ZNS sowie zu einer Reduktion des Sepsis- und NEC-Risikos (Meek & Noble, 2022; Ziegler, 2011). Zudem soll Muttermilch einen positiven Einfluss auf weitere Erkrankungen wie die BPD und die ROP haben und zu einem schnelleren Erreichen einer vollständig enteralen Ernährung führen sowie das somatische Wachstum verbessern (Meek & Noble, 2022; M. G. Parker et al., 2021; Spiegler et al., 2016). Sowohl die Basis-Kohorte als auch die STENA-Kohorte erhielten, wenn möglich, die Nahrung gemäß Empfehlungen der *ESPGHAN* in Form von angereicherter Muttermilch (N. D. Embleton et al., 2023). Hervorzuheben ist jedoch, dass die Patienten der STENA-Kohorte aufgrund des schnellen enteralen Nahrungsaufbaus zu einem früheren Zeitpunkt größere Mengen an Muttermilch erhielten als die Patienten der Basis-Kohorte. Somit könnte die STENA-Kohorte zu einem früheren Zeitpunkt von den positiven Effekten der Muttermilch profitieren. Diese positiven Effekte könnten zusätzlich einen Erklärungsansatz für die frühere vollenterale Ernährung, das schnellere Überschreiten des GG und das verbesserte somatische Wachstum der STENA-Kohorte liefern und die Sicherheit des STENA-Protokolls untermauern.

Zusammenfassend ergänzt die vorliegende Studie den bisherigen Wissensstand bezüglich der Sicherheit eines schnellen bzw. standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus, indem keine signifikanten Unterschiede bezüglich relevanter Komorbiditäten nach Einführung des STENA-Protokolls auftraten.

5.2.4 Beatmungsdaten

Ein weiterer Beleg für die Sicherheit eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus ist die Tatsache, dass nach Einführung des STENA-Protokolls mehr Patienten mittels nicht-invasiver Beatmung therapiert werden konnten und weniger Patienten auf eine invasive Beatmung angewiesen waren. Die Dauer der Beatmung oder der Sauerstofftherapie wurde hierbei nicht beeinflusst (**Tabelle 8: Ergebnisse Beatmungsdaten**).

Es gab im Studienzeitraum keine Änderung des Beatmungsmanagements, insbesondere in der Verwendung von Surfactant (**Tabelle 11: Perinatale Behandlung**).

Die nicht-invasive Beatmung erfolgte unter anderem in Form von nasalem kontinuierlichem Atemwegsüberdruck (*nasal continuous positive airway pressure*; nCPAP) oder in Form von einem nasalen intermittierenden Atemwegsüberdruck (*nasal intermittent positive pressure ventilation*; NIPPV) (Behnke et al., 2022).

Eine Beatmung mittels nCPAP kann eine übermäßige abdominellen Blähung bewirken und Auswirkungen auf den prä- und postprandialen intestinalen Blutfluss haben und somit die Toleranz der enteralen Ernährung beeinflussen (Havranek et al., 2007; Jaile et al., 1992). Die übermäßige abdominelle Blähung kann zu einem „*CPAP belly syndrome*“ führen und Bedenken hinsichtlich abdomineller Komorbiditäten wie der NEC oder der FIP verursachen (Behnke et al., 2022; Jaile et al., 1992). Unsere Studie belegte, dass die Verwendung nicht-invasiver Beatmungsformen nicht zu einer Erhöhung der Komorbiditäten wie der NEC oder der FIP führte und zeitgleich mit einem standardisierten enteralen Nahrungsaufbau möglich war. Es gab keine Hinweise auf eine Gefährdung nicht-invasiver Beatmungsstrategien durch einen schnellen enteralen Nahrungsaufbau (Behnke et al., 2022).

Ein wesentlicher Risikofaktor der BPD ist die invasive maschinelle Beatmung (Sahni & Mowes, 2023). Trotz einer Reduktion der invasiven Beatmung nach Etablierung des STENA-Protokolls, blieb die Inzidenz der BPD und der schweren BPD unverändert. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in einer Studie von Göpel et al. mit ähnlicher Probandenanzahl, in der eine Stabilisierung auf nicht-invasive Beatmungsverfahren keine signifikante Reduktion der BPD-Inzidenz bewirkte (Göpel et al., 2011; Egbert Herting et al., 2020). Größere Studien von Göpel et al. (n = 1103) oder eine Metaanalyse von Isayama et al. (n = 5598) konnten jedoch eine statistisch signifikante reduzierte BPD-Inzidenz bei reduzierter invasiver Beatmung feststellen (Göpel et al., 2015; Egbert Herting et al., 2020; Isayama et al., 2016). Dies deutet darauf hin, dass die geringere Probandenanzahl in dieser Studie ein möglicher Grund für die fehlende statistische Signifikanz der Reduktion der BPD-Inzidenz nach Etablierung des STENA-Protokolls sein könnte.

Betrachtet man die Kohorte mit einem GG > 500 g und ≤ 1000 g, so zeigte sich in der STENA-Kohorte eine Tendenz zur verminderten Inzidenz der BPD (Basis-Kohorte 79 %; STENA-Kohorte 67 %; $p = 0,160$) und der schweren BPD (Basis-Kohorte 29 %; STENA-Kohorte 17 %; $p = 0,152$) (**Tabelle 12: Subgruppenanalysen der Zielparameter nach Geburtsgewichtskategorie**). Ein Zusammenhang mit der Tendenz zur reduzierten Inzidenz nosokomialer Infektionen ist möglich, da Infektionen bekanntermaßen einen weiteren Risikofaktor der BPD darstellen (Sahni & Mowes, 2023).

Eine endgültige Antwort, warum eine Reduktion der invasiven Beatmung nicht zu einer Reduktion der BPD-Inzidenz führte, ergab sich aus der vorliegenden Studie nicht. Auch am Beispiel der BPD liefert die multifaktorielle Genese einen möglichen Erklärungsansatz (Behnke et al., 2022). Ähnlich wie bei der ausbleibenden Reduktion der Sepsisrate oder der gleichbleibenden Mortalität, ist auch die Entwicklung einer BPD nicht von einzelnen Faktoren abhängig (E. Herting, 2013). Diese Studie ergänzt den Wissensstand, indem gezeigt wurde, dass ein schneller enteraler Nahrungsaufbau gemäß dem STENA-Protokoll keinen negativen Einfluss auf das Risiko einer BPD hat und eine grundsätzliche nicht-invasive Beatmungsform mit einem solchen Ernährungsregime kompatibel ist. Es ist bekannt, dass eine frühzeitige, hohe Gesamtkalorienaufnahme, welche in Abhängigkeit zum enteralen Nahrungsaufbau steht, mit einem besseren Outcome der Lunge korreliert (Thiess et al., 2021). Größere, weitreichendere Studien wären möglicherweise in der Lage eine statistisch signifikante Reduktion der BPD-Inzidenz zu dokumentieren, wobei angemerkt werden muss, dass die zu erwartende Effektstärke eines schnellen enteralen Nahrungsaufbaus hinsichtlich der Komplexität der BPD begrenzt ist (Behnke et al., 2022).

5.2.5 Subgruppenanalyse

Die statistische Auswertung der Subgruppen mit einem GG ≤ 500 g war aufgrund der geringen Probandenanzahl (Basis-Kohorte $n = 4$; STENA-Kohorte $n = 7$) und einer damit verminderten Effektstärke nicht verwertbar. Beide Kohorten der Subgruppe mit einem GG ≤ 500 g benötigten im Median mehr LT für einen vollenteralen Nahrungsaufbau (Basis-Kohorte 16,5 LT; STENA-Kohorte 17 LT, $p = 0,478$) verglichen mit der Gesamtkohorte. Zudem wiesen alle 11 Patienten eine BPD und eine ROP auf. Dies verdeutlicht, dass es sich hierbei um ein besonderes Patientenkollektiv mit hohem Risiko für schwere Morbiditäten und Komplikationen handelt. Erwähnenswert ist, dass selbst

die multizentrische *SIFT-Studie* mit über 55 beteiligten Zentren und insgesamt 2804 Probanden lediglich 17 Probanden mit einem GG < 500 g aufweisen konnte (slower feed increment group n = 7; faster feed increment group n = 10) (Behnke et al., 2022; Dorling et al., 2019; Tahir et al., 2020).

Die statistischen Analysen der Subgruppen mit einem GG > 500 g bis ≤ 1000 g und einem GG > 1000 g bis < 1500 g führten zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf die Zielparameter wie die statistischen Analysen der Gesamtkohorte, mit Ausnahme der Überschreitung des GG. Hier zeigte sich in der Subgruppe mit einem GG > 500 g bis ≤ 1000 g mit jeweils 7 LT kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten ($p = 0,249$). Die genaue Ursache für die Abweichung im Vergleich zur Gesamtkohorte ist unklar.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden durch eine *Cochrane-Analyse* bekräftigt, welche bestätigte, dass ein schneller enteraler Nahrungsaufbau gleichermaßen auf ein GG von 1000 g bis 1499 g als auch auf ein GG < 1000 g angewendet werden kann (Oddie et al., 2017).

Zusätzlich zur Subgruppenanalyse erfolgte ein Vergleich zwischen den SGA-Patienten in beiden Kohorten. Diese waren in der vorliegenden Studie in beiden Kohorten gleichermaßen verteilt (Basis-Kohorte n = 41 (28 %); STENA-Kohorte n = 45 (30 %)). Verglichen mit der *SIFT-Studie* war der prozentuale Anteil an SGA-Patienten jedoch größer (slower feed increment group n = 295 (21,2 %); faster feed increment group n = 291 (20,8 %)) (Dorling et al., 2019; Tahir et al., 2020). Ähnlich zu den Ergebnissen der Gesamtkohorte, benötigten die SGA-Patienten der STENA-Kohorte weniger LT bis zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung als die SGA-Patienten der Basis-Kohorte (Basis-Kohorte 10 LT; STENA-Kohorte 6 LT; $p = 0,006$). Dieses Ergebnis wird durch eine Studie von *Sergeyev et al.* bekräftigt und bestätigt die Durchführbarkeit eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus innerhalb dieses Risikokollektivs (Sergeyev et al., 2011).

SGA-Patienten der STENA-Kohorte wiesen im Vergleich zur Basis-Kohorte zudem eine signifikante Gewichtszunahme zwischen der Geburt und der korrigiert 36. SSW auf (Basis-Kohorte Δ z-Score - 0,29; STENA-Kohorte Δ z-Score 0,04; $p < 0,001$). SGA-Patienten haben ebenso wie ELBW-Patienten ein erhöhtes Risiko für

Wachstumsstörungen und könnten somit durch eine verbesserte Gewichtszunahme durch STENA profitieren (Behnke et al., 2022; Obiyo O. Osuchukwu & Danielle J. Reed., 2022).

In der vorliegenden Studie wurde mittels ROC-Analyse ein Cut-off-Wert bestimmt, ab welchem GG ein vollenteraler Nahrungsaufbau innerhalb der ersten Woche mit einem PPV von 100 % erreicht werden kann. Während der Cut-off-Wert in der Basis-Kohorte bei 910 g lag, wies die STENA-Kohorte einen niedrigeren Cut-off-Wert von 530 g auf. Die ROC-Analyse bekräftigt somit die Durchführbarkeit und den Erfolg eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus gemäß dem STENA-Protokoll bei Patienten mit niedrigem GG. Aufgrund der geringen Kohortengröße sind die Ergebnisse der ROC-Analyse allerdings nur eingeschränkt auf die Allgemeinheit anwendbar, sodass die berechneten Cut-off-Werte eher als Tendenz und nicht als absolute Werte betrachtet werden sollten.

5.2.6 Follow-up mit korrigiert zwei Jahren

Die ermittelten Daten der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Lebensjahren lieferten zusätzliche Erkenntnisse über den Erfolg und die Sicherheit eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus. Nach Ausschluss von Patienten mit unvollständigen Daten beinhaltete das Follow-up-Kollektiv 74,4 % des ursprünglichen Gesamtkollektivs. Verglichen mit der *SIFT-Studie*, bei der das Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Lebensjahren 88 % des ursprünglichen Gesamtkollektivs beinhaltete, war der Prozentsatz geringer, was möglicherweise auf das prospektive Studiendesign der *SIFT-Studie* mit vorheriger Aufklärung über den genauen Studienablauf zurückzuführen ist (Dorling et al., 2019).

Die Patienten des Follow-up-Kollektivs hatten im Vergleich zu den Patienten des Lost-to-follow-up-Kollektivs ein niedrigeres GA und ein niedrigeres GG. Die insgesamt reiferen Patienten des Lost-to-follow-up Kollektivs könnten zum Zeitpunkt der Entlassung robuster gewirkt haben, sodass weniger Nachsorgeuntersuchungen bei subjektiv fehlender Notwendigkeit durch die Eltern oder Kinderärzte wahrgenommen wurden. Diese Annahme ist spekulativ, wird jedoch durch Daten der *EPICE-Kohortenstudie* gestützt, welche sich mit der Auswertung routinemäßiger Nachsorgeuntersuchungen von Frühgeborenen mit einem GA < 32. SSW befasste

(Seppänen et al., 2024). Ergebnisse der *EPICE-Kohortenstudie* waren, dass eine fehlende Teilnahme an Nachsorgeuntersuchungen mit einem höheren GA und einem geringeren perinatalen Risiko sowie mit soziodemographischen Merkmalen der Mutter (jüngeres Alter, niedrigeres Bildungsniveau, Geburt außerhalb von Europa) verbunden waren (Seppänen et al., 2024).

Eine Stärke des Follow-up-Kollektivs der vorliegenden Studie war die ähnliche Zusammensetzung der Basis-Kohorte und der STENA-Kohorte im Hinblick auf die demographischen und perinatalen Daten (**Tabelle 15: Demographische und perinatale Daten Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Jahren**).

Die Auswertung des somatischen Wachstums mit korrigiert zwei Lebensjahren ergab in beiden Kohorten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Körpergewicht und die Körperlänge. Wobei anzumerken ist, dass die medianen Werte in beiden Kohorten weniger als eine Standardabweichung unterhalb der physiologischen Norm lagen und sich ein nicht-signifikanter Trend zugunsten der STENA-Kohorte ergab. Es zeigte sich ein fortbestehender, größerer Kopfumfang in der STENA-Kohorte, verglichen mit der Basis-Kohorte ($p = 0,03$), jedoch ohne einen signifikanten Wachstumszugewinn zwischen der 36. SSW und der Follow-up-Untersuchung ($p = 0,827$).

Aktuelle Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen einem größeren Kopfumfang und einem verbesserten Gehirnwachstum hin (Sicard et al., 2017). Dies konnte durch die vorliegende Studie nicht belegt werden, da die entwicklungsneurologischen Tests keine Unterschiede zwischen der Basis-Kohorte und der STENA-Kohorten ergaben.

Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass die psychomotorische Entwicklung ein komplexer Prozess ist, für den nicht nur eine Zunahme des Gehirnvolumens relevant ist, sondern auch Veränderungen wie die Reifung und Differenzierung der neuronalen Strukturen mit Ausbildung funktionaler Netzwerke bedeutend sind (Gao et al., 2015). Mögliche Auswirkungen auf die Reifung des Gehirns und die Ausbildung funktionaler Netzwerke konnten durch die vorliegende Studie nicht erfasst werden. Eine reine Zunahme des Kopfumfanges als Zeichen einer Volumenzunahme des Gehirns ist vermutlich nicht ausreichend, um bessere Ergebnisse in den entwicklungsneurologischen Tests zu erzielen.

Eine weitere Erklärung für einen ähnlichen MDI mit einem Medianwert von 95 ($p = 0,783$) in beiden Kohorten könnte die geringe Differenz zur gesunden Normalpopulation mit einem erwarteten MDI-Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 sein (Hack et al., 2005). Ein MDI von 95 deutet somit auf eine gute mentale Entwicklung hin, welche bereits in der Basis-Kohorte gegeben war und nicht durch STENA oder einen größeren Kopfumfang beeinflusst werden konnte. Auch die Werte zur Erfassung der motorischen Entwicklung (PDI) und zur Ermittlung einer Zerebralparese (GMFCS) waren in beiden Kohorten ähnlich, ebenso die Inzidenz der Erblindung und der Schwerhörigkeit. Mithilfe des MDI, des PDI und des GMFCS ist es möglich die psychomotorische Entwicklung zu objektivieren, letzten Endes hängt die genaue Auswertung jedoch vom Untersucher ab, sodass es bei verschiedenen Untersuchern zu Verzerrungen kommen könnte.

Die multizentrische *SIFT-Studie* konnte ebenfalls bestätigen, dass ein schneller enteraler Nahrungsaufbau keinen Einfluss auf das Überleben ohne mittelschwere oder schwere neurologische Entwicklungsstörung mit korrigiert zwei Lebensjahren hat (Dorling et al., 2019). Die mittelschweren oder schweren neurologischen Entwicklungsstörungen bezogen sich dabei auf eine Seh- oder Hörbehinderung, eine grobmotorische Beeinträchtigung oder eine kognitive Beeinträchtigung (Dorling et al., 2019). Die *SIFT-Studie* lieferte allerdings auch Hinweise, dass ein schneller enteraler Nahrungsaufbau das Risiko für mittelschwere oder schwere motorische Beeinträchtigungen mit korrigiert zwei Lebensjahren gering erhöhen könnte (Dorling et al., 2019). Die genaue Ursache hierfür ist unklar, biologisch plausible Erklärungen könnten vermehrte kardiorespiratorische Schwierigkeiten aufgrund eines erhöhten intraabdominellen Druckes aber auch eine geringere Nährstoffresorption im Zuge des schnellen enteralen Nahrungsaufbaus sein (Dorling et al., 2019). Diese Annahmen sind jedoch rein spekulativ und die Autoren schließen die Möglichkeit nicht aus, dass ein Zufallsbefund vorliegt, zumal es sich hierbei nur um ein sekundäres Ergebnis und nicht um ein primär festgelegtes Studienergebnis handelt (Dorling et al., 2019).

Die vorliegende Studie schließt sich somit den Beobachtungen vorheriger Studien an und bestätigt die Sicherheit eines schnellen enteralen Nahrungsaufbaus im Hinblick auf das somatische Wachstum sowie die mentale und psychomotorische Entwicklung. Trotz dessen sollte eine Interpretation der vorliegenden Daten mit Vorsicht vorgenommen

werden. Das retrospektive Studiendesign verhinderte eine vollständige Auswertung des Zeitraums zwischen Entlassung und Nachsorgeuntersuchung mit korrigiert zwei Lebensjahren, sodass wichtige Faktoren wie die Ernährung aber auch medizinische Maßnahmen in diesem Zeitraum nicht bewertet werden konnten. Eine verbesserte Beatmungs- und Ernährungssituation sowie ein besseres somatisches Wachstum während des primären Krankenhausaufenthaltes könnten möglicherweise dazu führen, dass dem weiteren Wachstum und der weiteren Entwicklung weniger Aufmerksamkeit gewidmet wurde, da die Patienten insgesamt gesünder erschienen. Die weitere Ernährungssituation, inklusive der Gesamtkalorienaufnahme und der Aufnahme von Muttermilch, sowie die Inanspruchnahme von Förderungen und Hilfeleistungen zur neuropsychologischen Entwicklung konnten nicht ermittelt werden. Des Weiteren lagen keine Daten nach der gesetzlich vorgeschriebenen Nachsorgeuntersuchung mit korrigiert zwei Lebensjahren vor, sodass die weitere Entwicklung und die Testung höherer Fertigkeiten zu einem späteren Zeitpunkt nicht beurteilt werden konnten (Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin DGSPJ; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

5.2.6.1 Follow-up mit korrigiert zwei Jahren – Subgruppenanalyse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Gewichtskategorien waren auch in der Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren ähnlich zu den Ergebnissen der Gesamtkohorte.

In der Subgruppe mit einem GG > 500 g bis ≤ 1000 g zeigte sich in der STENA-Kohorte, ähnlich zur Gesamtkohorte, ein anhaltender größerer Kopfumfang mit korrigiert zwei Lebensjahren ($p = 0,004$), ohne Wachstumzugewinn seit der korrigiert 36. SSW. Entgegen den Erwartungen hatten die Patienten der Basis-Kohorte in der gleichen Subgruppe ein signifikant besseres Längenwachstum zwischen der korrigiert 36. SSW und dem korrigiert zweiten Lebensjahr ($p = 0,012$) sowie einen nicht-signifikanten Trend zu einer größeren Körperlänge (Basis-Kohorte z-Score $-0,48$; STENA-Kohorte z-Score $-0,84$; $p = 0,985$). Die genauen Ursachen hierfür sind unklar. Abgesehen davon zeigte sich in der STENA-Kohorte in allen Gewichtskategorien der Trend zur kleineren Abweichung zur gesunden Normalpopulation in Bezug auf Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang mit Ausnahme des Kopfumfanges in der Subgruppe mit einem GG > 1000 g bis < 1500 g, wobei alle Unterschiede nicht signifikant waren. Eine

mögliche Erklärung für die fehlende statistische Signifikanz könnte die geringe Stichprobengröße der jeweiligen Subgruppen sein.

Insgesamt betont die Subgruppenanalyse die Anwendbarkeit und den Nutzen für die Risikopopulation der ELBW-Frühgeborenen, welche ein erhöhtes Risiko auf postnatale Wachstumsdefizite hat (Perrin et al., 2023).

Ähnlich zu den Ergebnissen in der korrigiert 36. SSW hatten die SGA-Patienten sowohl in der Basis-Kohorte als auch in der STENA-Kohorte mit korrigiert zwei Lebensjahren ein niedrigeres Körpergewicht, eine geringere Körperlänge und einen kleineren Kopfumfang verglichen mit den Nicht-SGA-Patienten, zeigten allerdings in beiden Kohorten eine höhere Gewichtszunahme zwischen Geburt und dem korrigiert zweiten Lebensjahr als Nicht-SGA-Patienten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte zum einen die erhöhte Aufmerksamkeit aufgrund des geringen GG sein, zum anderen die Tatsache, dass Nicht-SGA-Patienten eine geringere Gewichtszunahme aufgrund des bereits höheren Ausgangsgewichtes hatten.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die mentale und psychomotorische Entwicklung sowie auf das somatische Wachstum der SGA-Patienten zwischen der Basis-Kohorte und der STENA-Kohorte. Eine mögliche Ursache für den fehlenden Nachweis signifikanter Unterschiede könnte die geringe Kohortengröße sein (Basis-Kohorte $n = 24$; STENA-Kohorte $n = 35$), aber auch die bereits mehrfach erwähnte Tatsache, dass ein einzelner Faktor oder eine einzelne Intervention nicht allein für die Beeinflussung eines komplexen Gesamtergebnisses verantwortlich gemacht werden kann.

5.3 Diskussion STENA-Protokoll

Das STENA-Protokoll wurde von 40,5 % der Patienten ohne Abweichungen oder Unterbrechungen erfüllt. Die anderen Patienten wiesen an mindestens einem Tag der ersten 21 LT eine Protokollabweichung auf, welche im Rahmen der retrospektiven Auswertung objektivierbaren Gründen zugeordnet wurde. Konnten keine eindeutigen Gründe für die Nichteinhaltung ermittelt werden, so wurde dies als *kein objektivierbares Kriterium* gewertet. Im Folgendem sollen die Gründe für eine Nichteinhaltung des Protokolls diskutiert werden.

Insgesamt konnten 68,5 % der Protokollabweichungen auf ein objektivierbares Kriterium zurückgeführt werden (**Abbildung 8: Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls**).

Zu den häufigsten objektivierbaren Kriterien zählten ein klinisch auffälliges Abdomen (22 %), rezidivierendes Erbrechen (> viermal/Tag) (17 %) und eine FIP (12 %). Hierbei ist hervorzuheben, dass die FIP nur insgesamt 6 Patienten (4 %) betraf, allerdings die größte Bandbreite an LT in Anspruch nahm (LT 3 bis 21) und dadurch zu den häufigsten Gründen für die Nichteinhaltung zählte.

Die respiratorische Instabilität (8 %) war neben dem rezidivierenden Erbrechen vor allem in den ersten 7 LT von großer Bedeutung, sodass auf die Einhaltung des Protokolls verzichtet wurde, um sowohl eine Gefährdung der Beatmungssituation als auch Komplikationen wie die NEC oder die FIP zu verhindern (Havranek et al., 2007; Jaile et al., 1992). Weitere Protokollabweichungen konnten auf bestehende Operationen (4 %) mit der Notwendigkeit zur Nüchternheit zurückgeführt werden.

Magenreste (> 5 ml/kg KG pro Mahlzeit bei zwei aufeinanderfolgenden Mahlzeiten bzw. > 50 % aller Nahrungsgaben/Tag) verursachten lediglich einen geringen Anteil der Protokollabweichungen (3 %). Die Beurteilung der Magenreste zur Evaluation von Fütterungsunverträglichkeiten oder zur Prävention von Komplikationen wie der NEC war lange Zeit eine gängige Praxis im klinischen Alltag, geriet jedoch zunehmend durch neuste Studienergebnisse in Kritik (Abiramalatha et al., 2019; Li et al., 2014). Eine *Cochrane-Analyse* konnte keine Vorteile in der routinemäßigen Aspiration von Magenresten vor der nächsten Mahlzeit erkennen, da das NEC-Risiko nicht minimiert wurde, die Zeit bis zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung allerdings verlängert

wurde (Abiramalatha et al., 2019). Eine weitere Studie durch *Parker et al.* zeigte, dass eine ausbleibende Beurteilung der Magenreste bei Frühgeborenen zu einer verbesserten enteralen Ernährung und einer erhöhten Gewichtszunahme sowie einer früheren Entlassung aus dem Krankenhaus führte (L. A. Parker et al., 2019). Eine weitere Studie durch *Li et al.* ergab ebenfalls keine Vorteile in der Bewertung von Magenresten, wobei anzumerken ist, dass die gewählten Volumina in der Studie mit 2 ml bis 3,5 ml/kg KG geringer als die gewählten Grenzwerte in der vorliegenden Studie waren (Li et al., 2014). Eine Ausnahme bildet hier nur der 1. LT im STENA-Protokoll bei einem GG < 500 g, da der Wert für > 50 % aller Nahrungsangaben/Tag hier bei > 3 ml/kg KG liegt (**Tabelle 5: STENA-Protokoll**). Die vorliegende Studie konnte somit die Sicherheit einer schnellen enteralen Nahrungssteigerung sowie das Tolerieren von Magenresten bis zu einem Grenzwert von 5 ml bestätigen. Auch wenn der Anteil an Protokollabweichungen durch Magenreste mit 3 % sehr gering war, sollte dieses Kriterium weiter überprüft und gegebenenfalls bearbeitet werden, um das STENA-Protokoll zu verbessern.

Ein sehr geringer Prozentsatz der Protokollabweichungen wurde durch projektilförmiges oder galliges Erbrechen (1 %), eine Sepsis (0,6 %) oder eine NEC (0,3 %) verursacht.

31,5 % der Protokollabweichungen waren nicht auf die zuvor beschriebenen Kriterien zurückzuführen. Diese Protokollabweichungen wurden als *kein objektivierbares Kriterium* gewertet und waren somit laut offiziellen bzw. objektivierbaren Vorgaben nicht gerechtfertigt. Mögliche Ursachen für die Pausierung des Protokolls oder für die fehlende Steigerungen könnten auf das subjektive Empfinden des zuständigen Personals zurückgeführt werden. Die Sorge vor möglichen Komplikationen und die fehlende Praxiserfahrung mit höheren enteralen Steigerungsraten könnten zu einem restriktiveren Verhalten geführt haben. Die genauen Ursachen sind jedoch unklar. Anzumerken ist an dieser Stelle auch, dass die Auswertung der Gründe für die Nichteinhaltung aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erst im Nachhinein anhand der Patientenakten erfolgte. Aufgrund dessen war eine genaue Aufarbeitung der Gründe nicht immer möglich. Fehlende oder unzureichende Dokumentationen in Bezug auf die Protokollabweichungen könnten Ursachen für eine fehlende Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen gewesen sein.

Eine genaue Dokumentation der Gründe für die Nichteinhaltung könnte in der Zukunft möglicherweise zu einer verbesserten Einhaltung des Protokolls führen, indem

Protokollabweichungen im Rahmen der Dokumentation kritisch hinterfragt werden. Eine andere Möglichkeit zur Verbesserung der Einhaltung des Protokolls wären interne Schulungen über die in dieser Studie berichteten Vorteile und die Sicherheit des STENA-Protokolls. Zudem sollten weitere Ausarbeitungen im Falle einer Nichteinhaltung des Protokolls erarbeitet werden. Hierbei sollte eine standardisierte Handlungsanweisung erfolgen, in welchem Maße eine Steigerung nach Nichteinhaltung des Protokolls vorgenommen werden sollte.

5.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte die Umsetzbarkeit eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus bei Frühgeborenen mit einem GG unter 1500 g anhand des STENA-Protokolls belegen. Die Einführung von STENA bewirkte nicht nur eine Verkürzung des Zeitraums der parenteralen Ernährung und ein schnelleres Überschreiten des GG, sondern auch ein verbessertes somatisches Wachstum in der korrigiert 36. SSW sowie eine anhaltende Verbesserung des Kopfumfanges mit korrigiert zwei Lebensjahren. Es ergaben sich keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von STENA und es konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der Beatmungssituation simultan zu einem schnellen enteralen Nahrungsaufbau möglich war. Zudem zeigten sich keine Hinweise auf eine Gefährdung der mentalen und psychomotorischen Entwicklung mit korrigiert zwei Lebensjahren nach Einführung von STENA. Das STENA-Protokoll war auf alle Gewichtsklassen unter 1500 g GG sowie auf SGA-Patienten ohne Bedenken anwendbar. Die Schwächen dieser Studie sind größtenteils auf das retrospektive Studiendesign zurückzuführen. Zudem muss beachtet werden, dass ein einzelner Faktor bzw. eine isolierte Intervention nicht allein ein komplexes Gesamtergebnis beeinflussen kann und die Entwicklung von Frühgeborenen von vielen verschiedenen Faktoren abhängig ist.

5.5 Ausblick

Die vorliegende Studie konnte ergänzende Informationen zum aktuellen Wissensstand liefern und die Umsetzbarkeit und Sicherheit eines schnellen bzw. standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus bekräftigen. Größer angelegte Studien mit höheren Probandenzahlen könnten möglicherweise gewisse Ergebnisse, welche sich in dieser Studie als nicht signifikant erwiesen, stützen und weitere Vor- und Nachteile des STENA-Protokolls erarbeiten. Es besteht die Notwendigkeit weiterer Studien und Forschungsarbeiten, um den enteralen Nahrungsaufbau zu verbessern und damit die Entwicklung Frühgeborener zu unterstützen.

Zum einen wäre es wichtig, weitere Ausarbeitungen und genaue Handlungsanweisungen im Falle einer Protokollabweichung von STENA zu erarbeiten und damit dem Personal Hilfestellungen zu liefern, um den enteralen Nahrungsaufbau optimal zu gestalten. Zum anderen wäre es interessant zu erforschen, ob eine zunehmende Sensibilisierung des Personals durch interne Schulungen und genaue Dokumentationsanweisungen zu einer verbesserten Einhaltung des Protokolls führen würden. Des Weiteren sollten aktuelle Protokoll-Vorgaben wie beispielweise die Nicht-Steigerung bei Magenresten kritisch hinterfragt und gegebenenfalls überarbeitet werden. Die Auswertung der Ernährungssituation nach Entlassung aus dem Krankenhaus sollte ebenso Bestandteil zukünftiger Forschungen sein, um beispielweise die Relevanz auf die weiterführende neurologische Entwicklung zu ermitteln. Im Hinblick auf das STENA-Protokoll können Follow-up-Daten nach dem zweiten Lebensjahr von großem Interesse sein, da hierbei möglicherweise positive Auswirkungen auf höhere kognitive und motorische Fähigkeiten erfasst werden könnten, welche im Alter von zwei Lebensjahren nicht bestimmbar waren.

6 Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit zählte im Jahr 2019 zu den Haupttodesursachen bei Kindern unter fünf Jahren (Perin et al., 2022). Die Komplikationen und Komorbiditäten einer Frühgeburt stehen schon lange im Fokus wissenschaftlicher Arbeiten. In den letzten Jahren gewannen vor allem der enterale Nahrungsaufbau und die Gestaltung dessen an Relevanz. Ziel dieser Studie war es, ergänzende Informationen über den Nutzen, die Sicherheit und die Effektivität eines standardisierten enteralen Nahrungsaufbaus gemäß dem STENA-Protokoll bei Frühgeborenen mit einem GG unter 1500 g zu ermitteln. Das STENA-Protokoll wurde in Anlehnung an einen schnellen enteralen Nahrungsaufbau erstellt. Durch eine retrospektive Datenanalyse wurden 293 Frühgeborene mit einem GG unter 1500 g, welche zwischen 2015 und 2018 am Universitätsklinikum Gießen geboren wurden, vor (n = 145) und nach (n = 148) der Etablierung des STENA-Protokolls miteinander verglichen. Die Einführung des STENA-Protokolls führte zu einer signifikanten Verkürzung des Zeitraumes der parenteralen Ernährung um 4 LT sowie zu einer schnelleren Überschreitung des GG um 1 LT. Zudem erzielte die STENA-Kohorte ein besseres Wachstum in der korrigiert 36. SSW mit einem anhaltenden, vergrößerten Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren. Die Sicherheit des STENA-Protokolls wurde bestätigt, da sich keine signifikanten Effekte auf relevante Komorbiditäten wie die NEC, die FIP, die IVH und die BPD zeigten. Eine erfolgreiche Stabilisierung auf eine nicht-invasive Beatmung war simultan zur Etablierung des STENA-Protokolls möglich, sodass weniger Patienten auf eine invasive Beatmung angewiesen waren. In der Nachsorgeuntersuchung mit korrigiert zwei Jahren zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede in der mentalen und psychomotorischen Entwicklung, was die Sicherheit zusätzlich betont. Das STENA-Protokoll war gleichermaßen auf die Gewichtsklassen unter 1000 g und 1500 g GG sowie auf SGA-Patienten anwendbar. Die Ergebnisse stimmen mit aktuellen Studienergebnissen überein und ergänzen den aktuellen Wissensstand. Eine Auswertung der Gründe für die Nichteinhaltung des Protokolls ergab, dass etwa ein Drittel der Protokollabweichungen nicht auf objektivierbare Kriterien zurückzuführen ist. Dies könnte in Zukunft interne Schulungen mit zunehmender Sensibilisierung sowie eine Ausarbeitung des STENA-Protokolls mit weiterführenden Handlungsanweisungen veranlassen.

7 Summary

Prematurity was one of the main causes of death in children under five in 2019 (Perin et al. 2022). The complications and comorbidities of prematurity have long been the focus of scientific work. In recent years, enteral nutrition and its design have become increasingly relevant. The aim of this study was to determine additional information about the benefit, safety and effectiveness of standardized enteral feeding according to the STENA protocol in preterm infants with a birthweight less than 1500 g. The STENA protocol was created based on rapid enteral feeding advancement. Through a retrospective data analysis, 293 preterm infants with a birthweight less than 1500 g, who were born between 2015 and 2018 at the Giessen University Hospital, were compared before ($n = 145$) and after ($n = 148$) the implementation of the STENA protocol. The implementation of the STENA protocol led to a significant reduction in the period of parenteral nutrition by 4 days and a faster regain of the birthweight by 1 day. In addition, the STENA group achieved better growth at corrected 36 weeks gestational age with a sustained, increased head circumference at corrected two years. The safety of the STENA protocol was confirmed by maintaining consistent incidences of relevant comorbidities such as NEC, FIP, IVH and BPD. Successful stabilization to non-invasive ventilation was possible simultaneously with the establishment of the STENA protocol, so that fewer patients were dependent on invasive ventilation. The follow-up examination with corrected two years of age also showed no differences in mental and psychomotor development, which further emphasizes safety. The STENA protocol was equally applicable to the weight classes below 1000 g and 1500 g birthweight as well as to SGA infants. The results agree with current study results and complement the current state of knowledge. An evaluation of the reasons for non-compliance with the protocol showed that almost one third of the protocol deviations could not be attributed to objective criteria. In the future, this could lead to internal training with increasing awareness as well as the development of the STENA protocol with further instructions.

8 Literaturverzeichnis

- Abdullah, F. (2008). Necrotizing enterocolitis: finding infants at highest risk. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 28(10), 655–656. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.134>
- Abiramalatha, T., Thanigainathan, S. & Ninan, B. (2019). Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD012937. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012937.pub2>
- Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V. P., Curtis, M. de, Darmaun, D., Decsi, T., Domellöf, M [M.], Embleton, N. D., Fusch, C [C.], Genzel-Boroviczeny, O., Goulet, O., Kalhan, S. C., Kolacek, S., Koletzko, B., Lapillonne, A [A.], Mihatsch, W [W.], Moreno, L., Neu, J [J.], Poindexter, B., . . . Ziegler, E. E [E. E.] (2010). Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 50(1), 85–91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
- Andrade, C. (2021). Z Scores, Standard Scores, and Composite Test Scores Explained. *Indian journal of psychological medicine*, 43(6), 555–557. <https://doi.org/10.1177/025371762111046525>
- Andres, R. L. & Day, M. C. (2000). Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Seminars in neonatology : SN*, 5(3), 231–241. <https://doi.org/10.1053/siny.2000.0025>
- Ballabh, P. (2010). Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric research*, 67(1), 1–8. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c1b176>
- Bayley, N. (2009). *Bayley-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. <https://doi.org/10.1037/t14978-000>
- Behnke, J., Estreich, V., Oehmke, F., Neubauer, B. A., 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). <https://doi.org/10.3390/nu15051292>

- 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. *Pediatric pulmonology*, 57(5), 1117–1126. <https://doi.org/10.1002/ppul.25868>
- Berseth, C. L [C. L.] (1992). Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *The Journal of Pediatrics*, 120(6), 947–953. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81969-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81969-9)
- Berseth, C. L [Carol Lynn], Bisquera, J. A. & Paje, V. U. (2003a). Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 111(3), 529–534. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.529>
- Berseth, C. L [Carol Lynn], Bisquera, J. A. & Paje, V. U. (2003b). Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 111(3), 529–534. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.529>
- Bhatia, A., Shatanof, R. A. & Bordoni, B. (2024). *StatPearls: Embryology, Gastrointestinal*.
- Böhler, T., Bruder, I., Ruef, P., Arand, J [Jörg], Teufel, M., Mohrmann, M. & Hentschel, R. (2014). Necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in neonatal intensive care units in the state of baden-württemberg, Germany. *Pediatric Reports*, 6(1), 5194. <https://doi.org/10.4081/pr.2014.5194>
- Boltshauser, E., Kaindl, A. M., Ipsiroglu, O., Krägeloh-Mann, I., Rostásy, K., Schöning, M., Stöckler-Ipsiroglu, S., Krauß, J. & Schweitzer, T. (2019). Nervensystem. In C. Speer, M. Gahr & J. Dötsch (Hrsg.), *Pädiatrie* (5., vollständig überarbeitete Auflage, S. 179–220). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57295-5_8
- Burri, P. H [P. H.] (1984). Fetal and postnatal development of the lung. *Annual review of physiology*, 46, 617–628. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.46.030184.003153>
- Butler, T. J., Szekely, L. J. & Grow, J. L. (2013). A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality.

- Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 33(11), 851–857. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.66>
- Cabral, L. A. & Velloso, M. (2014). Comparing the effects of minimal handling protocols on the physiological parameters of preterm infants receiving exogenous surfactant therapy. *Brazilian journal of physical therapy*, 18(2), 152–164. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552012005000154>
- Caple, J., Armentrout, D., Huseby, V., Halbardier, B., Garcia, J., Sparks, J. W. & Moya, F. R. (2004). Randomized, controlled trial of slow versus rapid feeding volume advancement in preterm infants. *Pediatrics*, 114(6), 1597–1600. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1232>
- Clark, R. H., Thomas, P. & Peabody, J. (2003). Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*, 111(5 Pt 1), 986–990. <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.986>
- Cnattingius, S. (2004). The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 6 Suppl 2, S125–40. <https://doi.org/10.1080/14622200410001669187>
- Conde-Agudelo, A., Rosas-Bermúdez, A. & Kafury-Goeta, A. C. (2006). Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA*, 295(15), 1809–1823. <https://doi.org/10.1001/jama.295.15.1809>
- Copper, R. L., Goldenberg, R. L. [R. L.], Das, A., Elder, N., Swain, M., Norman, G., Ramsey, R., Cotroneo, P., Collins, B. A., Johnson, F., Jones, P. & Meier, A. M. (1996). The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology*, 175(5), 1286–1292. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70042-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70042-x)
- Cormack, B. E., Harding, J. E., Miller, S. P. & Bloomfield, F. H. (2019). The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/nu11092029>
- Damm, G., Macha, T., Petermann, F., Voss, W. & Sens, B. (2015). Qualitätsanalysen zur Entwicklung Frühgeborener: Ergebnisse des Niedersächsischen

- Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekts und eines Vergleichskollektivs reif geborener Kinder [Quality analyses of the development of preterm infants: results of the Lower-Saxonian preterm infant follow-up project and a comparison group of term infants]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 109(1), 6–17.
<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.01.002>
- Davidson, L. M. & Berkelhamer, S. K. (2017). Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *Journal of clinical medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.3390/jcm6010004>
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (2017). S2k-Leitlinie Intrauterine Wachstumsrestriktion, 26.
https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-080l_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06-verlaengert.pdf
 (Version 1.0).
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin DGSPJ. Gemeinsame Stellungnahme zur vom GBA an Perinatalzentren Level I und II geforderten Verlaufsuntersuchung für ehemalige Frühgeborene < 1.500 Gramm im Alter von 24 Monaten. <https://www.dgspj.de/wp-content/uploads/service-archiv-stellungnahme-zweijahresuntersuchung-2007.pdf>
- Dolphin, T., Skidmore, M. B., Fong, K. W., Hoskins, E. M. & Shennan, A. T. (1983). Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics*, 71(4), 541–546.
- Dong, M., Wang, D., Ding, G., Liu, Y., Zhao, S. & Wang, Z. (2003). The enteral feeds in very low birthweight infants. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*, 41(2), 87–90.
- Döpfner M, Plück J, Bölte S, et al. (1998). *Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen: Deutsche Bearbeitung der Child Behaviour Checklist (CBCL/4–18)*. Arbeitsgruppe Kinder-, Jugendlichen- und Familiendiagnostik (KJFD).
- Dorling, J., Abbott, J., Berrington, J., Bosiak, B., Bowler, U., Boyle, E., Embleton, N., Hewer, O., Johnson, S., Juszczak, E [Edmund], Leaf, A., Linsell, L., McCormick, K., McGuire, W., Omar, O., Partlett, C., Patel, M., Roberts, T.,

- Stenson, B. & Townend, J. (2019). Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *The New England journal of medicine*, 381(15), 1434–1443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816654>
- Dunn, L., Hulman, S., Weiner, J. & Kliegman, R. (1988). Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *The Journal of Pediatrics*, 112(4), 622–629. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80185-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80185-9)
- Ehrenkranz, R. A [Richard A.], Dusick, A. M., Vohr, B. R., Wright, L. L., Wrage, L. A. & Poole, W. K. (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 117(4), 1253–1261. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1368>
- Elshazzly, M., Lopez, M. J., Reddy, V. & Caban, O. (2024). *StatPearls: Embryology, Central Nervous System*.
- Embleton, N. E., Pang, N. & Cooke, R. J. (2001). Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*, 107(2), 270–273. <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.270>
- Embleton, N. D., Moltu, S. J., Lapillonne, A [Alexandre], van den Akker, C. H. P., Carnielli, V., Fusch, C [Christoph], Gerasimidis, K., van Goudoever, J. B [Johannes B.], Haiden, N., Iacobelli, S., Johnson, M. J., Meyer, S., Mihatsch, W [Walter], Pipaon, M. S. de, Rigo, J [Jacques], Zachariassen, G., Bronsky, J., Indrio, F., Köglmeier, J., . . . Domellöf, M [Magnus] (2023). Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 76(2), 248–268. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>
- Ferreira, D. M., Girão, A. L. A., E Silva, A. V. S., Chaves, E. M. C., Almeida, P. C. de, Freire, V. S. & Carvalho, R. E. F. L. de (2020). Application of a Bundle in the Prevention of Peri-Intraventricular Hemorrhage in Preterm Newborns. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, 34(2), E5-E11. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000482>
- Flores, G., Amaral-Nieves, N., Jesús, O. de & Vigo, J. (2020). Risk Factors for Developing Hydrocephalus in Neonatal Intraventricular Hemorrhage. *Puerto Rico health sciences journal*, 39(1), 55–57.

- Gao, W., Alcauter, S., Smith, J. K., Gilmore, J. H. & Lin, W. (2015). Development of human brain cortical network architecture during infancy. *Brain structure & function*, 220(2), 1173–1186. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0710-3>
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 13 SGB V: (Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFRRL). *Bundesanzeiger*. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2681/QFR-RL_2021-12-02_iK-2021-12-02.pdf
- Geschäftsbereich Informationstechnologie UKGM - Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen. *KAOS-MED* (Version 5.9.1.4) [Computer software].
- Ginglen, J. G. & Butki, N. (2023). *StatPearls: Necrotizing Enterocolitis*.
- Glick, I., Kadish, E. & Rottenstreich, M. (2021). Management of Pregnancy in Women of Advanced Maternal Age: Improving Outcomes for Mother and Baby. *International journal of women's health*, 13, 751–759. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S283216>
- Goldenberg, R. L [Robert L.], Culhane, J. F., Iams, J. D [Jay D.] & Romero, R [Roberto] (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*, 371(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- 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 [Egbert] (2015). Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 104(3), 241–246. <https://doi.org/10.1111/apa.12883>
- 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 [Egbert] (2011). Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*, 378(9803), 1627–1634. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60986-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60986-0)

- Gortner, L., Limmer, J., Pohlandt, F., Bartmann, P. & Kelsch, G. (1995). Die nekrotisierende Enterokolitis: eine 12-Jahres-Retrospektive [Necrotizing enterocolitis: a 12-year retrospective study]. *Klinische Padiatrie*, 207(1), 28–33. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1046505>
- Gutierrez, I. M., Kang, K. H. & Jaksic, T [Tom] (2011). Neonatal short bowel syndrome. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 16(3), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.02.001>
- Hack, M., Taylor, H. G., Drotar, D., Schluchter, M., Cartar, L., Wilson-Costello, D., Klein, N., Friedman, H., Mercuri-Minich, N. & Morrow, M. (2005). Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics*, 116(2), 333–341. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0173>
- Härtel, C., Haase, B., Browning-Carmo, K., Gebauer, C [Corinna], Kattner, E., Kribs, A., Segerer, H., Teig, N., Wense, A. von der, Wieg, C., Herting, E [Egbert] & Göpel, W. (2009). Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 48(4), 464–470. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818c5fc3>
- Havranek, T., Madramootoo, C. & Carver, J. D. (2007). Nasal continuous positive airway pressure affects pre- and postprandial intestinal blood flow velocity in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 27(11), 704–708. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211808>
- Hendler, I., Goldenberg, R. L [Robert L.], Mercer, B. M [Brian M.], Iams, J. D [Jay D.], Meis, P. J [Paul J.], Moawad, A. H [Atef H.], MacPherson, C. A., Caritis, S. N [Steve N.], Miodovnik, M [Menachem], Menard, K. M., Thurnau, G. R [Gary R.] & Sorokin, Y. (2005). The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192(3), 882–886. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.09.021>
- Herting, E [E.] (2013). Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [Bronchopulmonary dysplasia (BPD)]. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 161(5), 417–424. <https://doi.org/10.1007/s00112-012-2800-8>

- Herting, E [Egbert], Kribs, A., Härtel, C., Wense, A. von der, Weller, U., Hoehn, T., Vochem, M., Möller, J., Wieg, C., Roth, B. & Göpel, W. (2020). Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study. *European journal of pediatrics*, 179(8), 1309–1313. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03572-0>
- Hoffmann, J., Haiden, N., Babl, J., Fusch, C [Christoph], Kostenzer, J., Piening, B., Schubert, S. & Mader, S. (2022). Prozess zur Implementierung Evidenzbasierter Parenteraler Ernährung in Deutschen Perinatalzentren – Ergebnisse eines Multidisziplinären Netzwerks [Process for the Implementation of Evidence-Based Parenteral Nutrition in German Perinatal Centres - Outcomes of a Multidisciplinary Network]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 226(4), 227–232. <https://doi.org/10.1055/a-1711-3281>
- Hüppi, P. S. (2008). Nutrition for the brain: commentary on the article by Isaacs et al. on page 308. *Pediatric research*, 63(3), 229–231. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318168c6d1>
- Hyginus, E. O., Jideoffor, U., Victor, M. & N, O. A. (2013). Gastrointestinal perforation in neonates: aetiology and risk factors. *Journal of Neonatal Surgery*, 2(3), 30.
- IMESO-IT GmbH. *ICUData [Computer software]*. IMESO-IT GmbH. <https://imeso.de/kontakt/>
- IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (2022). Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe Erfassungsjahr 2021. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2021/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2021_BUAW_V01_2022-06-30.pdf
- IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (2023). Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe Erfassungsjahr 2022. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2022/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2022_BUAW_Bund_2023-07-20.pdf
- Isayama, T., Iwami, H., McDonald, S. & Beyene, J. (2016). Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 316(6), 611–624. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10708>

- Jackson, R. A., Gibson, K. A., Wu, Y. W. & Croughan, M. S. (2004). Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, *103*(3), 551–563.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51>
- Jaile, J. C., Levin, T., Wung, J. T., Abramson, S. J., Ruzal-Shapiro, C. & Berdon, W. E. (1992). Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR. American journal of roentgenology*, *158*(1), 125–127.
<https://doi.org/10.2214/ajr.158.1.1727337>
- Jain, S., Mukhopadhyay, K., Jain, V. & Kumar, P [Praveen] (2016). Slow versus rapid enteral feed in preterm neonates with antenatal absent end diastolic flow. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *29*(17), 2828–2833.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1105954>
- Jobe, A. H. & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *163*(7), 1723–1729.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
- Jochum, F., Krohn, K., Kohl, M., Loui, A., Nomayo, A. & Koletzko, B. (2014). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). *Aktuelle Ernährungsmedizin*, *39*(04), e99-e147. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370222>
- Karagol, B. S., Zenciroglu, A., Okumus, N. & Polin, R. A. (2013). Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infants with birth weight 750-1250 g. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, *37*(2), 223–228.
<https://doi.org/10.1177/0148607112449482>

- Kral, A. (2022). Cochlear implantation in children born preterm. *Developmental medicine and child neurology*, 64(4), 408. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15095>
- Krishnamurthy, S., Gupta, P., Debnath, S. & Gomber, S. (2010). Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000-1499 g: a randomized controlled trial. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 99(1), 42–46. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01519.x>
- Lentze, M. J., Koletzko, S., Zimmer, K.-P. & Naim, H. Y. (2012). Embryologie und Physiologie. In B. Rodeck & K.-P. Zimmer (Hrsg.), *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* (2nd ed., S. 137–158). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-24710-1_4
- Li, Y.-F., Lin, H.-C., Torrazza, R. M., Parker, L., Talaga, E. & Neu, J [Josef] (2014). Gastric residual evaluation in preterm neonates: a useful monitoring technique or a hindrance? *Pediatrics and neonatology*, 55(5), 335–340. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.02.008>
- Liu, K [Kegin], Abudusalamu, A., Yang, J. & Su, Y. (2023). Effectiveness of early enteral feeding on health outcomes in preterm infants: an overview of systematic reviews. *European journal of clinical nutrition*, 77(6), 628–636. <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01223-1>
- Maas, C., Mitt, S., Full, A., Arand, J [J.], Bernhard, W., Poets, C. F. & Franz, A. R. (2013). A historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants. *Neonatology*, 103(1), 67–73. <https://doi.org/10.1159/000342223>
- Malikiwi, A. I., Lee, Y.-M., Davies-Tuck, M. & Wong, F. Y. (2019). Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation. *Early human development*, 131, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.02.005>
- McClure, R. J. (2001). Trophic feeding of the preterm infant. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, 90(436), 19–21. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb01623.x>
- Meek, J. Y. & Noble, L. (2022). Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*, 150(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057988>

- Meetze, W. H., Valentine, C., McGuigan, J. E., Conlon, M., Sacks, N. & Neu, J [J.] (1992). Gastrointestinal priming prior to full enteral nutrition in very low birth weight infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 15(2), 163–170. <https://doi.org/10.1097/00005176-199208000-00011>
- Mercer, B. M [B. M.], Goldenberg, R. L [R. L.], Moawad, A. H [A. H.], Meis, P. J [P. J.], Iams, J. D [J. D.], Das, A. F., Caritis, S. N [S. N.], Miodovnik, M [M.], Menard, M. K., Thurnau, G. R [G. R.], Dombrowski, M. P., Roberts, J. M. & McNellis, D. (1999). The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology*, 181(5 Pt 1), 1216–1221. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70111-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70111-0)
- Mesalvo Freiburg GmbH. (2018). *Meona® [Computer software]*. Mesalvo Freiburg GmbH. <https://www.meona.de/impressum/>
- Mishra, S., Agarwal, R., Jeevasankar, M., Deorari, A. K. & Paul, V. K. (2008). Minimal enteral nutrition. *Indian journal of pediatrics*, 75(3), 267–269. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0057-y>
- Modi, M., Ramji, S [Siddarth], Jain, A., Kumar, P [Pradeep] & Gupta, N. (2019). Early Aggressive Enteral Feeding in Neonates Weighing 750-1250 Grams: A Randomized Controlled Trial. *Indian pediatrics*, 56(4), 294–298.
- Morgan, J., Bombell, S. & McGuire, W. (2013). Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*(3), CD000504. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000504.pub4>
- Morgan, J., Young, L. & McGuire, W. (2014). Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(12), CD001970. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001970.pub5>
- Moss, R. L., Kalish, L. A., Duggan, C [C.], Johnston, P., Brandt, M. L., Dunn, J. C. Y., Ehrenkranz, R. A [R. A.], Jaksic, T [T.], Nobuhara, K., Simpson, B. J., McCarthy, M. C. & Sylvester, K. G. (2008). Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional

- study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 28(10), 665–674. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.119>
- Neu, J [Josef] & Walker, W. A. (2011). Necrotizing enterocolitis. *The New England journal of medicine*, 364(3), 255–264. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1005408>
- Northway, W. H., Rosan, R. C. & Porter, D. Y. (1967). Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England journal of medicine*, 276(7), 357–368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
- Obiyo O. Osuchukwu & Danielle J. Reed. (2022). *Small for Gestational Age*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563247/> <https://doi.org/10.32388/w4ypc4>
- Oddie, S. J., Young, L. & McGuire, W. (2017). Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8, CD001241. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001241.pub7>
- Oddie, S. J., Young, L. & McGuire, W. (2021). Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD001241. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001241.pub8>
- Olaloye, O., Swatski, M. & Konnikova, L. (2020). Role of Nutrition in Prevention of Neonatal Spontaneous Intestinal Perforation and Its Complications: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051347>
- Oskoui, M., Coutinho, F., Dykeman, J., Jetté, N. & Pringsheim, T. (2013). An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*, 55(6), 509–519. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12080>
- Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E. & Galuppi, B. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 39(4), 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>
- Parker, L. A., Weaver, M., Murgas Torrazza, R. J., Shuster, J., Li, N., Krueger, C. & Neu, J [Josef] (2019). Effect of Gastric Residual Evaluation on Enteral Intake in

- Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*, 173(6), 534–543. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.0800>
- Parker, M. G., Stellwagen, L. M., Noble, L., Kim, J. H., Poindexter, B. B. & Puopolo, K. M. (2021). Promoting Human Milk and Breastfeeding for the Very Low Birth Weight Infant. *Pediatrics*, 148(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2021-054272>
- Ped(z) Kinderarzt Rechner [Computer software]*. (2008 - 2023). <https://www.pedz.de/de/impressum.html>
- Perin, J., Mulick, A., Yeung, D., Villavicencio, F., Lopez, G., Strong, K. L., Prieto-Merino, D., Cousens, S., Black, R. E. & Liu, L. (2022). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet. Child & adolescent health*, 6(2), 106–115. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4)
- Perrin, T., Pradat, P., Larcade, J., Masclef-Imbert, M., Pastor-Diez, B. & Picaud, J.-C. (2023). Postnatal growth and body composition in extremely low birth weight infants fed with individually adjusted fortified human milk: a cohort study. *European journal of pediatrics*, 182(3), 1143–1154. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04775-3>
- Premji, S. S. & Chessell, L. (2011). Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2011(11), CD001819. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001819.pub2>
- Pumberger, W., Mayr, M., Kohlhauser, C. & Weninger, M. (2002). Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *Journal of the American College of Surgeons*, 195(6), 796–803. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(02\)01344-3](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01344-3)
- Raban, S., Santhakumaran, S., Keraan, Q., Joolay, Y., Uthaya, S., Horn, A., Modi, N. & Harrison, M. (2016). A randomised controlled trial of high vs low volume initiation and rapid vs slow advancement of milk feeds in infants with birthweights ≤ 1000 g in a resource-limited setting. *Paediatrics and*

- international child health*, 36(4), 288–295.
<https://doi.org/10.1179/2046905515Y.0000000056>
- Rayyis, S. F., Ambalavanan, N., Wright, L. & Carlo, W. A. (1999). Randomized trial of “slow” versus “fast” feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*, 134(3), 293–297. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70452-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70452-X)
- Rehman, S. & Bacha, D. (2024). *StatPearls: Embryology, Pulmonary*.
- Rochow, N., Raja, P., Liu, K [Kai], Fenton, T., Landau-Crangle, E., Göttler, S., Jahn, A., Lee, S., Seigel, S., Campbell, D., Heckmann, M., Pöschl, J. & Fusch, C [Christoph] (2016). Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatric research*, 79(6), 870–879.
<https://doi.org/10.1038/pr.2016.15>
- Rodeck, B. & Zimmer, K.-P. (Hrsg.). (2012). *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* (2nd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-24710-1>
- Romero, R [R.], Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., Chaiworapongsa, T. & Mazor, M. (2006). The preterm parturition syndrome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 113 Suppl 3(Suppl 3), 17–42. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x>
- Sahni, M. & Mowes, A. K. (2023). *StatPearls: Bronchopulmonary Dysplasia*.
- Salas, A. A. & Travers, C. P. (2023a). The Practice of Enteral Nutrition. *Clinics in Perinatology*, 50(3), 607–623. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.04.005>
- Salas, A. A. & Travers, C. P. (2023b). The Practice of Enteral Nutrition: Clinical Evidence for Feeding Protocols. *Clinics in Perinatology*, 50(3), 607–623.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.04.005>
- Salhotra, A. & Ramji, S [S.] (2004). Slow versus fast enteral feed advancement in very low birth weight infants: a randomized control trial. *Indian pediatrics*, 41(5), 435–441.
- Santhakumaran, S., Statnikov, Y., Gray, D., Battersby, C., Ashby, D. & Modi, N. (2018). Survival of very preterm infants admitted to neonatal care in England 2008-2014: time trends and regional variation. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 103(3), F208-F215.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312748>

- Seppänen, A.-V., Barros, H., Draper, E. S [Elizabeth S.], Petrou, S., Andronis, L., Kim, S., Maier, R. F., Pedersen, P., Gadzinowski, J., Pierrat, V., Sarrechia, I., Lebeer, J., Ádén, U., Toome, L., Thiele, N., van Heijst, A., Cuttini, M. & Zeitlin, J. (2024). Variation in follow-up for children born very preterm in Europe. *European journal of public health*, 34(1), 91–100.
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad192>
- Sergeyev, E., Gebauer, C [C.], Knüpfer, M., Pulzer, F. & Robel-Tillig, E. (2011). Standardisierte Ernährung zum enteralen Nahrungsaufbau für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $\leq 1,750$ g - kontrollierte randomisierte Studie [Enteral feeding volume advancement by using a standardized nutritional regimen in preterm infants $\leq 1,750$ g birth weight: a controlled randomized trial]. *Klinische Padiatrie*, 223(1), 15–21. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265170>
- Sessler, D. I. & Imrey, P. B. (2015). Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesthesia and analgesia*, 121(4), 1034–1042. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000815>
- Shahzad, T., Radajewski, S., Chao, C.-M., Bellusci, S. & Ehrhardt, H. (2016). Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 3(1), 23.
<https://doi.org/10.1186/s40348-016-0051-9>
- Sicard, M., Nusinovici, S., Hanf, M., Muller, J.-B., Guellec, I., Ancel, P.-Y., Gascoin, G., Rozé, J.-C. & Flamant, C. (2017). Fetal and Postnatal Head Circumference Growth: Synergetic Factors for Neurodevelopmental Outcome at 2 Years of Age for Preterm Infants. *Neonatology*, 112(2), 122–129.
<https://doi.org/10.1159/000464272>
- Smith, L. K [L. K.], Draper, E. S [E. S.], Manktelow, B. N [B. N.], Dorling, J. S. & Field, D. J. (2007). Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 92(1), F11-4.
<https://doi.org/10.1136/adc.2005.090308>
- Smith, L. K [Lucy K.], Blondel, B., van Reempts, P., Draper, E. S [Elizabeth S.], Manktelow, B. N [Bradley N.], Barros, H., Cuttini, M. & Zeitlin, J. (2017). Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. *Archives of disease in*

- childhood. Fetal and neonatal edition*, 102(5), F400-F408.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312100>
- Sparks, E. A., Khan, F. A., Fisher, J. G., Fullerton, B. S., Hall, A., Raphael, B. P., Duggan, C [Christopher], Modi, B. P. & Jaksic, T [Tom] (2016). Necrotizing enterocolitis is associated with earlier achievement of enteral autonomy in children with short bowel syndrome. *Journal of pediatric surgery*, 51(1), 92–95.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.023>
- Speer, C. P. (2019). Neonatologie. In C. Speer, M. Gahr & J. Dötsch (Hrsg.), *Pädiatrie* (5., vollständig überarbeitete Auflage, S. 77–133). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-57295-5_4
- Speer, C., Gahr, M. & Dötsch, J. (Hrsg.). (2019). *Pädiatrie* (5., vollständig überarbeitete Auflage). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-57295-5>
- Spiegler, J., Preuß, M., Gebauer, C [Corinna], Bendiks, M., Herting, E [Egbert] & Göpel, W. (2016). Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *The Journal of Pediatrics*, 169, 76-80.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.080>
- Stanford, A., Upperman, J. S., Boyle, P., Schall, L., Ojimba, J. I. & Ford, H. R. (2002). Long-term follow-up of patients with necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery*, 37(7), 1048-1050; discussion 1048-1050.
<https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.33842>
- Starr, R., Jesus, O. de, Shah, S. D. & Borger, J. (2023). *StatPearls: Periventricular and Intraventricular Hemorrhage*.
- Strube, Y. N. J. & Wright, K. W. (2022). Pathophysiology of retinopathy of prematurity. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 36(3), 239–242.
https://doi.org/10.4103/sjopt.sjopt_18_22
- Tahir, W., Monahan, M., Dorling, J., Hewer, O., Bowler, U., Linsell, L., Partlett, C., Berrington, J. E., Boyle, E., Embleton, N [Nicolas], Johnson, S., Leaf, A., McCormick, K., McGuire, W., Stenson, B. J., Juszczak, E [Ed] & Roberts, T. E. (2020). Economic evaluation alongside the Speed of Increasing milk Feeds Trial (SIFT). *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 105(6), 587–592. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318346>
- Thiess, T., Lauer, T., Woesler, A., Neusius, J., Stehle, S., Zimmer, K.-P., Eckert, G. P. & Ehrhardt, H. (2021). Correlation of Early Nutritional Supply and

- Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants <1,000 g. *Frontiers in pediatrics*, 9, 741365. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.741365>
- Tiwari, C., Sandlas, G., Jayaswal, S. & Shah, H. (2015). Spontaneous intestinal perforation in neonates. *Journal of Neonatal Surgery*, 4(2), 14.
- Troche, B., Harvey-Wilkes, K., Engle, W. D., Nielsen, H. C., Frantz, I. D., Mitchell, M. L. & Hermos, R. J. (1995). Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infants. *Biology of the neonate*, 67(3), 172–181. <https://doi.org/10.1159/000244160>
- Tschanz, S. A. & Burri, P. H [Peter H.]. (2020). Morphologie der Lunge und Entwicklung des Gasaustauschapparates. In G. F. Hoffmann, M. J. Lentze, J. W. Spranger, F. Zepp, R. Berner, J. Schaub & F.-J. Schulte (Hrsg.), *Springer Reference Medizin. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis* (5., vollständig überarbeitete Auflage, S. 1785–1792). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0_171
- Uhl, B. (Hrsg.). (2013). *Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis. Gynäkologie und Geburtshilfe compact: Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung* (5., unveränd. Aufl.). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-002-57150>
- van Wassenaer, A. (2005). Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 2(3), 372–377.
- Voss, W., Hobbiebrunken, E., Ungermann, U., Wagner, M. & Damm, G. (2016). The Development of Extremely Premature Infants. *Deutsches Arzteblatt international*, 113(51-52), 871–878. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0871>
- Wadhawan, R., Oh, W., Vohr, B. R., Saha, S., Das, A [Abhik], Bell, E. F., Laptook, A., Shankaran, S., Stoll, B. J., Walsh, M. C [Michele C.] & Higgins, R. (2013). Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on neurodevelopmental outcomes at 18-22 months corrected age. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 98(2), F127-32. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300659>
- Walsh, M. C [M. C.] & Kliegman, R. M. (1986). Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America*, 33(1), 179–201. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34975-6)

- Walsh, V., Brown, J. V. E., Copperthwaite, B. R., Oddie, S. J. & McGuire, W. (2020). Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12, CD013542.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013542.pub2>
- Watson, J. & McGuire, W. (2013). Nasal versus oral route for placing feeding tubes in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(2), CD003952.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003952.pub3>
- Winkvist, A., Mogren, I. & Högberg, U. (1998). Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks. *International journal of epidemiology*, 27(2), 248–254. <https://doi.org/10.1093/ije/27.2.248>
- World Health Organization. (2020). *ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020*.
www.bfarm.de – Kodiersysteme – Services - Downloads – ICD-10-GM – Version 2021
- Zani, A. & Pierro, A. (2015). Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000Research*, 4. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6888.1>
- Ziegler, E. E [Ekhard E.] (2011). Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Annals of nutrition & metabolism*, 58 Suppl 1, 8–18.
<https://doi.org/10.1159/000323381>

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
AZ	Aktenzeichen
Bayley III	Bayley Scales of Infant Development III (Bayley III)
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
Bzw.	Beziehungsweise
ELBW	Extremely low birth weight; Extrem niedriges Geburtsgewicht (< 1000 g)
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FFP	Freshfrozenplasma
FIP	Fokale intestinale Perforation
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GG	Geburtsgewicht
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GMFCS	Gross Motor Function Classification System; Grobmotorisches Klassifizierungssystem
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LT	Lebenstag
LUTO	Lower Urinary Tract Obstruction; Fetale untere Harntraktobstruktion
MDI	Mental Development Index; Mentaler Entwicklungsindex
MEN	Minimale enterale Ernährung
ml	Milliliter

nCPAP	Nasal continuous positive airway pressure; Nasaler kontinuierlicher Überdruck
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NIPPV	Nasal intermittent positive pressure ventilation; Nasaler intermittierender Atemwegsüberdruck
PDA	Persistierender ductus arteriosus
PDI	Psychomotoric Development Index; Psychomotorischer Entwicklungsindex
PNS	Peripheres Nervensystem
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PROTECT-AIRR-Studie	Progress in the molecular understanding of evolution of chronic lung disease in preterm infants trial – Attention to Infants with Respiratory Risks
RCT	Randomized controlled trial; Randomisiert kontrollierte Studie
ROC-Analyse	Receiver-Operating-Characteristic -Analyse
ROP	Retinopathia praematurorum
SGA	Small for Gestational Age: Geburtsgewicht < 10. Perzentile
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SSW	Schwangerschaftswoche
STENA	Ernährungskonzept für einen standardisierten enteralen Nahrungsaufbau
VLBW	Very low birth weight; Sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1500g)
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Patientenkollektiv	14
Abbildung 2: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte vollentereale Ernährung..	24
Abbildung 3: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Überschreitung des Geburtsgewichtes	24
Abbildung 4: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Gewicht in der korrigiert 36. SSW.....	25
Abbildung 5: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Länge in der korrigiert 36. SSW.....	26
Abbildung 6: Vergleich Basis-Kohorte und STENA-Kohorte Kopfumfang in der korrigiert 36. SSW.....	26
Abbildung 7: STENA-Protokoll erfüllt.....	31
Abbildung 8: Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls	32
Abbildung 9: Gründe für die Nichteinhaltung des STENA-Protokolls je nach Lebensstag	33
Abbildung 10: Flowchart Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Jahren	35

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der IVH.....	3
Tabelle 2: Diagnosekriterien der BPD	6
Tabelle 3: Stadieneinteilung der NEC.....	8
Tabelle 4: Erhobene Patientendaten	17
Tabelle 5: STENA-Protokoll.....	20
Tabelle 6: Demographische und perinatale Daten	22
Tabelle 7: Ergebnisse Zielparameter.....	27
Tabelle 8: Ergebnisse Beatmungsdaten.....	29
Tabelle 9: Ergebnisse somatisches Wachstum mit korrigiert zwei Jahren	37
Tabelle 10: Ergebnisse entwicklungsneurologische Daten mit korrigiert zwei Jahren ..	38
Tabelle 11: Perinatale Behandlung	88
Tabelle 12: Subgruppenanalysen der Zielparameter nach Geburtsgewichtskategorie....	90

Tabelle 13: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für einen erfolgreichen Nahrungsaufbau in der Basiskohorte (2015-2016)	94
Tabelle 14: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für einen erfolgreichen Nahrungsaufbau in der STENA-Kohorte (2017-2018)	95
Tabelle 15: Demographische und perinatale Daten Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Jahren	96
Tabelle 16: Demographische und perinatale Daten Follow-up-Kollektiv und Lost-to-follow-up-Kollektiv	97
Tabelle 17: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Subgruppenanalyse nach Geburtsgewicht	98
Tabelle 18: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Vergleich zwischen SGA-Patienten und Nicht-SGA-Patienten in beiden Kohorten	102
Tabelle 19: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Vergleich zwischen SGA-Patienten beider Kohorten miteinander	104

9.4 Publikationsverzeichnis

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. *Pediatric pulmonology*, 57(5), 1117–1126. <https://doi.org/10.1002/ppul.25868>

Behnke, J., Estreich, V., Oehmke, F., Neubauer, B. A., 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), 1292. <https://doi.org/10.3390/nu15051292>

9.5 Tabellen

Tabelle 11: Perinatale Behandlung

	Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 145	STENA-Kohorte 2017 - 2018* n = 148	p-Wert
PDA, n (%)	43 (30)	40 (27)	0,618 ²
Antibiotika, n (%)	136 (94)	144 (97)	0,241 ²
Postnatale Kortikosteroide, n (%)	8 (6)	11 (7)	0,506 ²
Diuretika, n (%)	17 (12)	10 (7)	0,142 ²
Behandlung von Atembeschwerden:			
Surfactant, n (%)	80 (55)	80 (54)	0,197 ²
Doxapram, n (%)	10 (7)	9 (6)	0,777 ²
Coffein, n (%)	136 (94)	131 (89)	0,112 ²
Inhalative Therapien (Kortikosteroide; Betasympathomimetika), n (%)	31 (21)	21 (14)	0,107 ²
Patienten mit mindestens einer Operation, n (%)	24 (17)	27 (18)	0,820 ²
Anzahl der Operationen insgesamt, n	35	42	0,082 ³
Operationen nach Körperregion (Anteil an Gesamtoperationen %):			
neurologisch, n (%)	5 (14)	6 (14)	0,622 ³
ophthalmologisch, n (%)	7 (20)	0 (0)	0,013 ³
kardiologisch, n (%)	5 (14)	6 (14)	0,873 ³
pulmonal, n (%)	2 (6)	2 (5)	1,000 ³
gastrointestinal, n (%)	6 (17)	11 (26)	0,290 ³

Leistenhernien- operation, n (%)	10 (28)	15 (36)	0,585 ³
urologisch, n (%)	0 (0)	1 (2)	1,000 ³
sonstige, n (%)	0 (0)	1 (2)	1,000 ³
Röntgendiagnostik, n (%)	127 (88)	89 (60)	< 0,001 ²
Thorax, n (%)	125 (86)	87 (60)	< 0,001 ²
Abdomen, n (%)	18 (12)	20 (14)	0,915 ²
Diagnostische Blutuntersuchungen, n (%)	114 (79)	96 (65)	0,013 ²

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zählraten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test. ³ Exakter Fisher-Test.

PDA – Persistierender Ductus arteriosus.

Tabelle 12: Subgruppenanalysen der Zielparameter nach Geburtsgewichtskategorie

	Basis-Kohorte 2015 - 2016*	STENA-Kohorte 2017 - 2018*	
	≤ 500 g n = 4	≤ 500 g n = 7	p-Wert
	500 g < GG ≤ 1000 g n = 63	500 g < GG ≤ 1000 g n = 63	
	1000 < GG < 1500 g n = 78	1000 < GG < 1500 g n = 78	
LT bis zum Erreichen einer vollenteralen Ernährung			
≤ 500 g	16,50 (9,75 - 24,5)	17 (12 - 30)	0,478 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	13 (11,05 - 15)	9 (7 - 11)	< 0,001 ¹
1000 < GG < 1500 g	8 (7 - 11)	6 (5 - 7)	< 0,001 ¹
SGA	10 (7 - 13)	6 (5 - 8)	0,006 ¹
LT bis zur Überschreitung des GG			
≤ 500 g	6,50 (5,50 - 7,25)	8 (6,50 - 8,50)	0,226 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	7 (5 - 10)	7 (5 - 8)	0,249 ¹
1000 < GG < 1500 g	8 (5 - 11)	7 (4 - 9)	0,007 ¹
z-Score in der korrigiert 36. SSW			
Gewicht			
≤ 500 g	-1,60 (-2,01 - -1,34)	-1,44 (-1,48 - -1,35)	0,370 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	-1,11 (-1,60 - -0,77)	-0,97 (-1,29 - -0,38)	0,019 ¹
1000 < GG < 1500 g	-1,26 (-1,70 - -0,82)	-1,04 (-1,56 - -0,55)	0,062 ¹

Länge			
≤ 500 g	-2,82 (-3,99 - -1,76)	-1,96 (-2,89 - -1,44)	0,660 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	-1,96 (-2,73 - -1,52)	-1,44 (-2,05 - -0,81)	0,003 ¹
1000 < GG < 1500 g	-1,44 (-1,96 - -0,72)	-1,06 (-2,08 - -0,63)	0,403 ¹
Kopfumfang			
≤ 500 g	-2,07 (-2,75 - -1,83)	-1,75 (-2,45 - -1,44)	0,861 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	-1,40 (-1,87 - -0,87)	-0,87 (-1,44 - -0,51)	< 0,001 ¹
1000 < GG < 1500 g	-1,19 (-1,53 - -0,52)	-0,81 (-1,20 - -0,25)	< 0,001 ¹
Δ z-Score (Gewicht bei Geburt – Gewicht in der korrigiert 36. SSW)			
≤ 500 g	0,29 (-0,18 - 0,67)	0,52 (0,23 - 0,54)	0,861 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	-0,55 (-0,91 - -0,25)	-0,15 (-0,64 - -0,29)	< 0,001 ¹
1000 < GG < 1500 g	-0,54 (-0,95 - -0,26)	-0,29 (-0,59 - -0,04)	< 0,001 ¹
SGA	-0,29 (-0,64 - -0,02)	0,04 (-0,20 - 0,37)	< 0,001 ¹
NEC, n (%)			
≤ 500 g	0 (0)	0 (0)	-
500 g < GG ≤ 1000 g	0 (0)	1 (2)	1,000 ³
1000 < GG < 1500 g	2 (3)	0 (0)	0,497 ³
FIP, n (%)			
≤ 500 g	0 (0)	3 (43)	0,236 ³
500 g < GG ≤ 1000 g	2 (3)	3 (5)	1,000 ³
1000 < GG < 1500 g	1 (1)	0 (0)	1,000 ³
IVH, n (%)			
≤ 500 g	0 (0)	1 (14)	1,000 ²
500 g < GG ≤ 1000 g	16 (25)	9 (14)	0,18 ²
1000 < GG < 1500 g	7 (9)	4 (5)	0,517 ²

ROP, n (%)			
≤ 500 g	4 (100)	7 (100)	1,000 ²
500 g < GG ≤ 1000 g	36 (57)	35 (56)	0,27 ²
1000 < GG < 1500 g	2 (3)	12 (16)	0,12 ²
BPD in der korrigiert 36. SSW, n (%)			
≤ 500 g	4 (100)	7 (100)	-
500 g < GG ≤ 1000 g	50 (79)	42 (67)	0,160 ²
1000 < GG < 1500 g	6 (8)	5 (6)	0,964 ²
Schwere BPD, n (%)			
≤ 500 g	4 (100)	5 (71)	0,712 ³
500 g < GG ≤ 1000 g	18 (29)	11 (17)	0,152 ³
1000 < GG < 1500 g	1 (1)	1 (1)	1,000 ³
Invasive Beatmung, n (%)			
≤ 500 g	3 (75)	6 (86)	1,000 ²
500 g < GG ≤ 1000 g	43 (68)	25 (40)	0,002 ²
1000 < GG < 1500 g	20 (26)	6 (8)	0,004 ²
Dauer invasive Beatmung, LT			
≤ 500 g	11 (7,50 - 50,50)	26,50 (6,25 - 34,50)	0,815 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	3 (1 - 11,75)	3 (1 - 10)	0,871 ¹
1000 < GG < 1500 g	1,50 (1 - 2)	3 (1,50 - 3,75)	0,311 ¹
Nicht-invasive Beatmung, n (%)			
≤ 500 g	1 (25)	1 (14)	1,000 ²
500 g < GG ≤ 1000 g	20 (32)	38 (60)	0,002 ²
1000 < GG < 1500 g	56 (74)	72 (92)	0,004 ²

Dauer nicht-invasive Beatmung, LT			
≤ 500 g	93,50 (86,25 - 110,75)	88,00 (71 - 94)	0,278 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	56 (36 - 70)	51 (40,50 - 66)	0,913 ¹
1000 < GG < 1500 g	7 (3 - 15)	8 (2,75 - 24,25)	0,524 ¹

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zählraten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test. ³ Exakter Fisher-Test.

GG – Geburtsgewicht, LT – Lebenstag, SSW – Schwangerschaftswoche, NEC – Nekrotisierende Enterokolitis, FIP – Fokale intestinale Perforation, IVH – Intraventrikuläre Hämorrhagie, ROP – Retinopathia praematurorum, BPD – Bronchopulmonale Dysplasie.

Tabelle 13: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für einen erfolgreichen Nahrungsaufbau in der Basiskohorte (2015-2016)

Area under the ROC curve (AUC): 0,816 (0,748; 0,884)

Kriterium: Maximale Spezifität (MaxSp)

Anzahl der optimalen Cut-off-Werte: 1

	Schätzung 95% CI*	Untere Grenze 95% CI*	Obere Grenze 95% CI*
Cutt-off-Wert	0,9100000	-	-
Sensitivität	0,4678899	0,3716760	0,5658923
Spezifität	1,0000000	0,9026062	NaN
PPW	1,0000000	0,9292241	1,0000000
NPW	0,3829787	0,2945598	NaN
DLR.Positiv	Inf	NaN	Inf
DLR.Negativ	0,5321101	0,4462202	0,6345323
FP	0,0000000	-	-
FN	58,000000	-	-

Tabelle 14: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für einen erfolgreichen Nahrungsaufbau in der STENA-Kohorte (2017-2018)

Area under the ROC curve (AUC): 0,841 (0,774; 0,907)

Kriterium: Maximale Spezifität (MaxSp)

Anzahl der optimalen Cut-off-Werte: 1

	Schätzung 95% CI*	Untere Grenze 95% CI*	Obere Grenze 95% CI*
Cutt-off-Wert	0,5300000	-	-
Sensitivität	0,1363636	0,06429818	0,2431413
Spezifität	1,0000000	0,95601055	NaN
PPW	1,0000000	0,70460509	1,0000000
NPW	0,5899281	0,38502561	NaN
DLR.Positiv	Inf	NaN	Inf
DLR.Negativ	0,8636364	0,78468851	0,6345323
FP	0,0000000	-	-
FN	58,000000	-	-

Tabelle 15: Demographische und perinatale Daten Follow-up-Kollektiv mit korrigiert zwei Jahren

	Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 99	STENA-Kohorte 2017 - 2018* n = 119	p-Wert
GG in g	990 (745 - 1385)	990 (825 - 1340)	0,994 ¹
GA in Wochen	28.86 (26.57 - 30.93)	28.71 (26.43 - 30.43)	0,839 ¹
Männlich, n (%)	41 (41)	64 (53)	0,092 ²
Antenatale Steroide	94 (95)	112 (94)	1,000 ²
Mehrling, n (%)	33 (33)	46 (39)	0,501 ²
SGA, n (%)	24 (24)	35 (29)	0,483 ²
z-Score bei Geburt			
Gewicht	-0,62 (-1,18 - -0,16)	-0,65 (-1,38 - -0,13)	0,662 ¹
Länge	-0,61 (-1,09 - -0,29)	-0,59 (-1,17 - -0,19)	0,600 ¹
Kopfumfang	-0,72 (-1,20 - -0,27)	-0,80 (-1,24 - -0,27)	0,915 ¹

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zählraten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

GG – Geburtsgewicht, GA – Gestationsalter, SGA – Small for Gestational age.

Tabelle 16: Demographische und perinatale Daten Follow-up-Kollektiv und Lost-to-follow-up-Kollektiv

	Follow-up Basis- Kohorte 2015 - 2016* n = 99	Lost-to- follow-up Basis- Kohorte 2015 - 2016* n = 46	P- Wert	Follow-up STENA - Kohorte 2017 - 2018* n = 119	Lost-to- follow-up STENA - Kohorte 2017 - 2018* n = 29	P- Wert
GG in g	990 (745 - 1385)	1175 (910 - 1395)	0,089 ¹	990 (825 - 1340)	1.320 (995 - 1.440)	0,003 ¹
GA in Wochen	28.86 (26.57 - 30.93)	30.21 (27.86 - 31.71)	0,013 ¹	28.71 (26.43 - 30.43)	30.43 (28.14 - 32.86)	0,001 ¹
Männlich, n (%)	41 (41)	27 (59)	0,078 ²	64 (53)	64 (59)	0,794 ²
Antenatale Steroide	94 (95)	40 (87)	0,075 ²	112 (94)	25 (86)	0,209 ²
Mehrling, n (%)	33 (33)	27 (59)	0,007 ²	46 (39)	12 (41)	0,954 ²
SGA, n (%)	24 (24)	17 (37)	0,166 ²	35 (29)	11 (38)	0,506 ²
z-Score bei Geburt						
Gewicht	-0,62 (-1,18 - -0,16)	-0,89 (-1,44 - -0,03)	0,376 ¹	-0,65 (-1,38 - -0,13)	-1,07 (-1,65 - -0,32)	0,158 ¹
Länge	-0,61 (-1,09 - -0,29)	-0,59 (-1,05 - -0,03)	0,833 ¹	-0,59 (-1,17 - -0,19)	-0,66 (-1,38 - -0,25)	0,504 ¹
Kopfumfang	-0,72 (-1,20 - -0,27)	-0,79 (-1,23 - -0,38)	0,441 ¹	-0,80 (-1,24 - -0,27)	-0,90 (-1,19 - -0,37)	0,623 ¹

*Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zähldaten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

GG – Geburtsgewicht, GA – Gestationsalter, SGA – Small for Gestational Age.

Tabelle 17: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Subgruppenanalyse nach Geburtsgewicht

	Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 99	STENA-Kohorte 2017 - 2018* n = 119	
	≤ 500 g n = 4	≤ 500 g n = 7	p-Wert
	500 g < GG ≤ 1000 g n = 47	500 g < GG ≤ 1000 g n = 55	
	1000 < GG < 1500 g n = 48	1000 < GG < 1500 g n = 58	
MDI			
≤ 500 g	80 (74 - 88)	80 (65 - 98)	0,930 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	95 (80 - 100)	95 (85 - 108)	0,486 ¹
1000 < GG < 1500 g	100 (90 - 110)	93 80 - 105)	0,270 ¹
PDI			
≤ 500 g	76 (76 - 78)	82 (78 - 101)	0,330 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	102 (84 - 117)	100 (82 - 113)	0,724 ¹
1000 < GG < 1500 g	119 (103 - 128)	103 (96 - 127)	0,080 ¹
GMFCS			
≤ 500 g	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,598 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,034 ¹
1000 < GG < 1500 g	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,665 ¹
Blindheit, n (%)			
≤ 500 g	0 (0)	0 (0)	-
500 g < GG ≤ 1000 g	0 (0)	3 (5)	0,300 ²
1000 < GG < 1500 g	2 (4)	2 (4)	1,000 ²

Schwerhörigkeit, n (%)			
≤ 500 g	0 (0)	1 (14)	1,000 ²
500 g < GG ≤ 1000 g	0 (0)	0 (0)	-
1000 < GG < 1500 g	0 (0)	0 (0)	-
z-Score mit korrigiert zwei Jahren			
Gewicht			
≤ 500 g	-1,13 (-1,44 - -1,09)	-0,89 (-1,85 - 0,64)	0,599 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	-0,83 (-1,43 - -0,35)	-0,53 (-1,48 - 0,15)	0,305 ¹
1000 < GG < 1500 g	-0,55 (-1,32 - 0,19)	-0,42 (-0,94 - 0,06)	0,632 ¹
Länge			
≤ 500 g	-2,07 (-2,19 - -1,64)	-0,91 (-1,34 - -0,51)	0,230 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	-0,48 (-1,39 - 0,28)	-0,84 (-1,54 - 0,40)	0,985 ¹
1000 < GG < 1500 g	-0,54 (-1,29 - 0,09)	-0,40 (-0,99 - 0,57)	0,159 ¹
Kopfumfang			
≤ 500 g	-3,28 (-3,48 - -1,80)	-2,09 (-2,65 - -0,55)	0,458 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	-1,34 (-2,56 - -0,51)	-0,50(-1,15 - 0,24)	0,004 ¹
1000 < GG < 1500 g	-0,50 (-1,49 - 0,24)	-0,51 (-1,19 - 0,09)	0,991 ¹
Δ z-Score (Gewicht mit korrigiert zwei Jahren –Gewicht bei Geburt)			
≤ 500 g	0,45 (-0,04 - 0,92)	0,88 (0,62 - 1,28)	0,334 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	-0,24(-1,00 - 0,32)	-0,06 (-0,69 - 0,60)	0,418 ¹
1000 < GG < 1500 g	0,19 (-0,60 - 0,89)	0,18 (-0,54 - 1,02)	0,787 ¹

Δ z-Score (Gewicht mit korrigiert zwei Jahren – Gewicht mit korrigiert 36 SSW)			
≤ 500 g	-0,14 (-0,33 - 0,17)	0,62 (0,24 - 0,91)	0,861 ¹
500 g < GG \leq 1000 g	0,38 (-0,37 - 0,90)	0,18 (-0,48 - 0,71)	0,349 ¹
1000 < GG < 1500 g	0,61 (-0,12 - 1,46)	0,62 (-0,11 - 1,33)	0,750 ¹
Δ z-Score (Länge mit korrigiert zwei Jahren – Länge bei Geburt)			
≤ 500 g	-0,33 (-0,42 - -0,29)	-0,54 (-1,09 - 0,11)	0,689 ¹
500 g < GG \leq 1000 g	-0,11 (-0,78 - 0,62)	-0,16 (-0,89 - 0,64)	0,887 ¹
1000 < GG < 1500 g	0,09 (-0,67 - 0,72)	0,64 (-0,49 - 1,28)	0,093 ¹
Δ z-Score (Länge mit korrigiert zwei Jahren – Länge mit korrigiert 36 SSW)			
≤ 500 g	-0,06 (-0,09 - 0,66)	1,01 (0,11 - 2,73)	0,599 ¹
500 g < GG \leq 1000 g	1,43 (0,61 - 2,19)	0,62 (-0,23 - 1,61)	0,012 ¹
1000 < GG < 1500 g	0,86 (0,16 - 1,52)	1,05 (0,09 - 1,81)	0,725 ¹¹
Δ z-Score (Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren – Kopfumfang bei Geburt)			
≤ 500 g	-0,76 (-1,55 - 0,06)	-0,76 (-1,65 - 0,99)	0,689 ¹
500 g < GG \leq 1000 g	-0,78 (-1,77 - 0,13)	0,43 (-0,38 - 1,32)	< 0,001 ¹
1000 < GG < 1500 g	0,04 (-0,94 - 0,85)	0,06 (-0,63 - 1,02)	0,736 ¹

Δ z-Score (Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren – Kopfumfang mit korrigiert 36 SSW)			
≤ 500 g	-1,22 (-1,41 - -0,21)	0,20 (-0,48 - 0,93)	0,334 ¹
500 g < GG ≤ 1000 g	0,04 (-1,24 - 0,98)	0,51 (-0,53 - 1,25)	0,277 ¹
1000 < GG < 1500 g	0,55 (-0,27 - 1,23)	0,29 (-0,45 - 0,79)	0,265 ¹

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zähl­daten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

GG – Geburtsgewicht, SSW – Schwangerschaftswoche, MDI – Mentaler Entwicklungsindex, PDI – Psychomotorischer Entwicklungsindex, GMFCS – Grobmotorisches Klassifizierungssystem.

Tabelle 18: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Vergleich zwischen SGA-Patienten und Nicht-SGA-Patienten in beiden Kohorten

	Follow-up SGA Basis- Kohorte 2015 - 2016* n = 24	Follow-up Nicht- SGA Basis- Kohorte 2015 - 2016* n = 75	p-Wert	Follow-up SGA STENA- Kohorte 2017 - 2018* n = 35	Follow-up Nicht- SGA STENA- Kohorte 2017 - 2018* n = 84	p-Wert
MDI	95 (85 - 105)	85 (81 - 105)	0,844 ¹	85 (79 - 105)	95 (85 - 106)	0,198 ¹
PDI	101 (82 - 122)	111 (95 - 126)	0,247 ¹	96 (85 - 116)	103 (87 - 120)	0,310 ¹
GMFCS	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,500 ¹	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1,000 ¹
Schwerhörigkeit, n (%)	1 (4)	1 (1)	0,950 ²	1 (3)	4 (5)	1,000 ²
Blindheit	0 (0)	0 (0)	-	1 (3)	0 (0)	0,650 ²
z-Score mit korrigiert zwei Jahren						
Gewicht	-1,18 (-1,91 - -0,81)	-0,61 (-1,26 - 0,05)	0,012 ¹	-1,12 (-1,69 - -0,19)	-0,27 (-0,90 - 0,18)	0,005 ¹
Länge	-1,54 (-2,17 - -0,95)	-0,42 (-1,10 - 0,30)	< 0,001 ¹	-0,90 (-1,43 - -0,32)	-0,36 (-1,23 - 0,57)	0,030 ¹
Kopfumfang	-2,04 (-3,35 - -0,80)	-0,74 (-1,61 - 0,04)	0,004 ¹	-1,12 (-2,14 - -0,30)	-0,26 (-1,07 - 0,25)	0,012 ¹

Δ z-Score (Gewicht mit korrigiert zwei Jahren – Gewicht bei Geburt)	0,48 (0,04 - 1,10)	-0,14 (0,80 - 0,42)	0,008 ¹	0,72 (0,06 - 1,58)	-0,17 (-0,72 - 0,60)	< 0,001 ¹
Δ z-Score (Gewicht mit korrigiert zwei Jahren – Gewicht mit korrigiert 36 SSW)	0,52 (-0,07 - 1,62)	0,44 (-0,40 - 1,10)	0,213 ¹	0,64 (0,01 - 1,42)	0,27 (-0,24 - 0,91)	0,112 ¹
Δ z-Score (Länge mit korrigiert zwei Jahren – Länge bei Geburt)	0,03 (-0,63 - 0,57)	-0,05 (-0,68 - 0,66)	0,987 ¹	0,42 (-0,33 - 1,01)	0,24 (-0,87 - 0,94)	0,407 ¹
Δ z-Score (Länge mit korrigiert zwei Jahren – Länge mit korrigiert 36 SSW)	1,46 (-1,44 - 0,57)	-0,29 (-1,04 - 0,55)	0,171 ¹	1,01 (0,20 - 2,17)	0,81 (-0,19 - 1,72)	0,345 ¹
Δ z-Score (Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren – Kopfumfang bei Geburt)	-0,81 (-1,44 - 0,57)	-0,29 (-1,04 - 0,55)	0,384 ¹	0,15 (-1,20 - 1,13)	0,28 (-0,59 - 1,16)	0,700 ¹
Δ z-Score (Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren – Kopfumfang mit korrigiert 36 SSW)	-0,13 (-1,19 - 0,63)	0,55 (-0,75 - 1,19)	0,129 ¹	0,37 (-0,33 - 1,07)	0,32 (-0,47 - 1,07)	0,967 ¹

*Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zähldaten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

SGA – Small for Gestational Age, SSW – Schwangerschaftswoche. MDI – Mentaler Entwicklungsindex, PDI – Psychomotorischer Entwicklungsindex, GMFCS – Grobmotorisches Klassifizierungssystem.

Tabelle 19: Follow-up-Untersuchung mit korrigiert zwei Jahren - Vergleich zwischen SGA-Patienten beider Kohorten miteinander

	Follow-up Basis-Kohorte 2015 - 2016* n = 24	Follow-up STENA-Kohorte 2017 - 2018* n = 35	p-Wert
MDI	95 (85 - 105)	85 (79 - 105)	0,224 ¹
PDI	101 (82 - 122)	96 (85 - 116)	0,747 ¹
GMFCS	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,377 ¹
Schwerhörigkeit, n (%)	1 (4)	1 (3)	1,000 ²
Blindheit	0 (0)	1 (3)	1,000 ²
z-Score mit korrigiert zwei Jahren			
Gewicht	-1,18 (-1,91 - -0,81)	-1,12 (-1,69 - -0,19)	0,511 ¹
Länge	-1,54 (-2,17 - -0,95)	-0,90 (-1,43 - -0,32)	0,079 ¹
Kopfumfang	-2,04 (-3,35 - -0,80)	-1,12 (-2,14 - -0,30)	0,114 ¹
Δ z-Score (Gewicht mit korrigiert zwei Jahren – Gewicht bei Geburt)	0,48 (0,04 - 1,10)	0,72 (0,06 - 1,58)	0,457 ¹
Δ z-Score (Gewicht mit korrigiert zwei Jahren – Gewicht mit korrigiert 36 SSW)	0,52 (-0,07 - 1,62)	0,64 (0,01 - 1,42)	0,955 ¹
Δ z-Score (Länge mit korrigiert zwei Jahren – Länge bei Geburt)	0,03 (-0,63 - 0,57)	0,42 (-0,33 - 1,01)	0,315 ¹
Δ z-Score (Länge mit korrigiert zwei Jahren – Länge mit korrigiert 36 SSW)	1,46 (-1,44 - 0,57)	1,01 (0,20 - 2,17)	0,302 ¹

Δ z-Score (Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren – Kopfumfang bei Geburt)	-0,81 (-1,44 - 0,57)	0,15 (-1,20 - 1,13)	0,213 ¹
Δ z-Score (Kopfumfang mit korrigiert zwei Jahren – Kopfumfang mit korrigiert 36 SSW)	-0,13 (-1,19 - 0,63)	0,37 (-0,33 - 1,07)	0,265 ¹

**Metrischen Daten als Medianwerte mit den dazugehörigen Interquartilsabständen (IQR) und Zähldaten als absolute (n) und relative Häufigkeiten (%).*

¹ Wilcoxon-Test. ² Pearson-Test.

SGA – Small for Gestational Age, SSW – Schwangerschaftswoche. MDI – Mentaler Entwicklungsindex, PDI – Psychomotorischer Entwicklungsindex, GMFCS – Grobmotorisches Klassifizierungssystem.

10 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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 zum 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 und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen herzlichst bedanken, die mich in den letzten Jahren begleitet haben und damit zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Harald Ehrhardt für die Überlassung des interessanten Themas und für die ausgezeichnete Betreuung. Sie haben mir einen Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht und standen mir jederzeit bei Fragen und Problemen zur Seite, was ich besonders schätze. Ihre freundliche und motivierende Art und die zuverlässige Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein weiterer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Judith Behnke. Auch Dir danke ich herzlichst für Deine motivierenden Worte und Deine weitreichende Unterstützung in allen Belangen. Du warst jederzeit erreichbar und hast mich nicht nur bei wissenschaftlichen Fragestellungen beraten, sondern auch moralisch unterstützt, was ich sehr zu schätzen weiß.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am Universitätsklinikum Gießen für die freundliche Zusammenarbeit und die Hilfsbereitschaft während der Datenerhebung bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Anita Windhorst aus dem Institut für Medizinische Informatik für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der Erstellung der Grafiken bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinen Eltern Olga und Andreas Estreich, meinem Bruder Luis Estreich und meinem Freund Tobias Hollubarsch. Danke für Eure geduldige, liebevolle und uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen.