

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

**Untersuchung zum Körperfettanteil von Frühgeborenen
Eine nicht-interventionelle prospektive klinische Studie
unter Verwendung der Air Displacement
Plethysmography**

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

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

vorgelegt von

Avellina, Vanessa

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Neunhoeffer
Tag der Disputation: 26.06.2025

*Für meine Eltern Orazia Basile und Claudio Avellina,
meinen Bruder Salvatore Avellina,
meine Nichten und Neffen,
meinen Verlobten Carmelo Parasiliti
und meinen Sohn Giuseppe Mattia Parasiliti.*

Danke für alles. Ich liebe euch.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	XI
Abbildungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Frühgeburt.....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.1.2 Einteilung	1
1.1.3 Ätiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren	2
1.1.4 Folgen für das Kind.....	3
1.1.4.1 Kurzzeitkomplikationen der Frühgeburt	4
1.1.4.2 Langzeitfolgen der Frühgeburt.....	5
1.1.5 Ernährungsproblematik der Frühgeborenen	6
1.1.6 Das postnatale Wachstum	8
1.2 Die Bestimmung der Körperzusammensetzung Neugeborener	11
1.2.1 Ein Überblick über die Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung	11
1.2.2 Die Air Displacement Plethysmografie.....	11
1.3 Ziele der Arbeit.....	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Genehmigung durch die Ethik-Kommission	14
2.2 Studiendesign und Zielparameter	14
2.3 Patientenkollektiv	14
2.3.1 Rekrutierung	14
2.3.2 Studienpopulation	15
2.3.3 Fallzahlanalyse	15
2.3.4 Einschlusskriterien	15
2.3.5 Ausschlusskriterien	16

2.3.6	Berechnung des Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht und Einteilung der Frühgeborenen anhand ihres Geburtsgewichts.....	16
2.4	Studienablauf und Datenerhebung	16
2.4.1	Studienablauf.....	16
2.4.2	Datenerhebung	17
2.4.2.1	Erhebung klinischer Daten.....	17
2.4.2.2	Durchführung der Messungen	18
2.5	Methoden	20
2.5.1	Gerätetechnik - Hardware und Software des PEA POD®	20
2.5.2	Physikalische Grundlagen des PEA POD®	21
2.5.3	Messung der Körpermasse in kg und des Körpervolumens in L durch den PEA POD ®.....	21
2.5.4	Kalibrierung und Qualitätskontrolle des PEA POD®.....	22
2.5.5	Risiken für das Neugeborene im PEA POD ®	23
2.5.6	Messung der Körperlänge in Zentimetern mit dem Ulmer Stadiometer.....	24
2.6	Statistische Auswertung und Analyse	24
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Patienten.....	25
3.2	Darstellung der gesamten Studienpopulation	27
3.2.1	Demografische und klinische Daten der gesamten Studienpopulation	27
3.2.2	Körperzusammensetzung vor Entlassung	29
3.2.3	Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten ..	31
3.3	Darstellung der Messergebnisse von Jungen im Vergleich zu Mädchen... ..	33
3.3.1	Demografische und klinische Daten.....	33
3.3.2	Körperzusammensetzung vor Entlassung	34
3.3.3	Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten ..	36

3.4	Darstellung der Messergebnisse von Frühgeborenen < 28 SSW im Vergleich zu Frühgeborenen ≥ 28 SSW bei Geburt.....	38
3.4.1	Demografische und klinische Daten.....	38
3.4.2	Körperzusammensetzung vor Entlassung	40
3.4.3	Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten ..	42
3.5	Darstellung der Messergebnisse für AGA- vs. SGA-Frühgeborene ...	44
3.5.1	Demografische und klinische Daten.....	44
3.5.2	Körperzusammensetzung vor Entlassung	46
3.5.3	Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten ..	48
3.6	Darstellung der Messergebnisse von Einlings- und Mehrlingsfrühgeborenen	50
3.6.1	Demografische und klinische Daten.....	50
3.6.2	Körperzusammensetzung vor Entlassung	51
3.6.3	Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten ..	53
3.7	Korrelation des postmenstruellen Alters bei Messung vor Entlassung mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse	56
3.7.1	Korrelation des PMA bei erster Messung mit dem BF%	56
3.7.2	Korrelation des PMA bei erster Messung mit der FM.....	57
3.7.3	Korrelation des PMA bei erster Messung mit der FFM	58
3.8	Korrelation des postmenstruellen Alters bei zweiter Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse	59
3.8.1	Korrelation des PMA bei zweiter Messung mit dem BF %	59
3.8.2	Korrelation des PMA bei zweiter Messung mit der FM	60
3.8.3	Korrelation des PMA bei zweiter Messung mit der FFM	60
3.9	Zeitdauer des oralen Nahrungsaufbaus	61
3.9.1	Korrelation der Dauer der teilparenteralen Nährstoffzufuhr mit dem Körperfettanteil vor Entlassung	62
3.9.2	Korrelation der Dauer der teilparenteralen Nährstoffzufuhr mit dem Körperfettanteil im korrigierten Alter von 4 Monaten	63

3.10	Korrelation des Körperfettanteils, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei Entlassung mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse im Alter von 4 Monaten.....	64
3.10.1	Korrelation des BF % bei Entlassung mit dem BF % nach 4 Monaten	64
3.10.2	Korrelation der FM bei Entlassung mit der FM nach 4 Monaten ..	65
3.10.3	Korrelation der FFM bei Entlassung mit der FFM nach 4 Monaten.....	65
3.11	Korrelation des Geburtsgewichts und des GG-SDS mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei erster Messung vor Entlassung	66
3.11.1	Korrelation GG und GG-SDS bei erster Messung mit dem BF %	66
3.11.2	Korrelation GG und GG-SDS bei erster Messung mit der FM.....	67
3.11.3	Korrelation GG und GG-SDS bei erster Messung mit der FFM ..	68
3.12	Korrelation des Geburtsgewichts und des GG-SDS mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei zweiter Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten	70
3.12.1	Korrelation GG und GG-SDS bei zweiter Messung mit dem BF %.....	70
3.12.2	Korrelation GG und GG-SDS bei zweiter Messung mit der FM ..	71
3.12.3	Korrelation GG und GG-SDS bei zweiter Messung mit der FFM	72
3.13	Korrelation des mütterlichen und väterlichen Body-Mass-Index mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei erster Messung vor Entlassung	73
3.14	Korrelation des mütterlichen und väterlichen Body-Mass-Index mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei zweiter im korrigierten Alter von 4 Monaten.....	74
3.15	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	75
4	Diskussion	78
4.1	Diskussion der Methodik	78

4.1.1	Relevanz der Fragestellung	78
4.1.2	Studiendesign	78
4.1.3	Studienplanung und -ablauf	79
4.1.4	Validität und Reliabilität der Air Displacement Plethysmography	80
4.1.5	Praktische Herausforderungen der ADP mittels PEAPOD®	82
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	84
4.2.1	Analyse der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation.....	84
4.2.2	Betrachtung des Körperfettanteils in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	90
4.2.3	Körperfettanteil in Abhängigkeit vom GA bei Geburt.....	93
4.2.4	Körperfettanteil bei hypotrophen vs. eutrophen Frühgeborenen .	94
4.2.5	Körperfettanteil bei Einlingen versus Mehrlingen	97
4.2.6	Analyse des enteralen Nahrungsaufbaus	99
4.3	Limitationen und Ausblick	100
5	Zusammenfassung.....	103
6	Literaturverzeichnis	105
7	Erklärung zum Eigenteil der Dissertationsschrift	114
8	Liste der Veröffentlichungen.....	115
9	Danksagung.....	116

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abk.	Abkürzung
ADP	Air Displacement Plethysmography (Luftverdrängungsplethysmography)
AGA	Appropriate for gestational Age
APGAR	Score zur Beurteilung des klinischen Zustandes eines Neugeborenen in den ersten 10 Lebensminuten
BC	Body Composition (Körperzusammensetzung)
BF %	Body Fat Percentage (Körperfett in Prozent, Körperfettanteil)
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BM	Body Mass (Körpermasse)
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
cm	Zentimeter
d	Tag
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
ELBW	Extremely Low Birth Weight
FG	Frühgeborene (s)
FIP	Fokale intestinale Perforation
FM	Fat Mass (Fettmasse)
FFM	Fat Free Mass (Fettfreie Masse)
FFM %	Fat Free Mass Percentage (Fettfreie Masse in Prozent)
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
h	Stunde
i.v.	intravenös

Abkürzungsverzeichnis

IUGR	Intrauterine Growth Retardation (Intrauterine Wachstumsretardierung)
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LBW	Low Birth Weight
LGA	Large for gestational Age
m	männlich
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NG	Neugeborene (s)
P25	25. Perzentile
P75	75. Perzentile
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PMA	Postmenstruelles Alter
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDS	Standard Deviation Score (Abstand eines Wertes vom Mittelwert in Vielfachen der Standardabweichung)
SDS _{GG}	Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht
SGA	Small for gestational Age
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TOBEC	Total body electrical conductivity (Messung der elektrischen Gesamtleitfähigkeit)
TPN	Teilparenterale Nährstoffzufuhr
UFK	Universitätsfrauenklinik
VLBW	Very Low Birth Weight
vs.	versus

Abkürzungsverzeichnis

w

weiblich

ZNS

Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kurzzeitkomplikationen der Frühgeburt	4
Tabelle 2: Langzeitfolgen der Frühgeburt.....	5
Tabelle 3: Demografische und klinische Daten der gesamten Studienpopulation	28
Tabelle 4: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der gesamten Studienpopulation vor Entlassung	30
Tabelle 5: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der Follow-Up- Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten der gesamten Studienpopulation	32
Tabelle 6: Demografische und klinische Daten der Jungen vs. Mädchen	33
Tabelle 7: Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung bei Jungen und Mädchen.....	35
Tabelle 8: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der Follow-Up- Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten – Vergleich Jungen und Mädchen	37
Tabelle 9: Demografische und klinische Daten der Frühgeborenen < vs. ≥ 28 SSW	39
Tabelle 10: Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung nach Gestationsalter bei Geburt.....	41
Tabelle 11: Ergebnisse der Körperzusammensetzung zum Zeitpunkt der Follow-Up-Messung nach Gestationsalter bei Geburt.....	43
Tabelle 12: Demografische und klinische Daten der AGA- und SGA- Frühgeborenen.....	45
Tabelle 13: Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung bei AGA- und SGA- FG.....	47
Tabelle 14: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der Follow-Up- Messung der AGA- und SGA- FG.....	49
Tabelle 15: Demografische und klinische Daten der Einlinge vs. Mehrlinge	51
Tabelle 16: Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung bei Einlingen und Mehrlingen	52
Tabelle 17: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der Follow-Up-Messung bei Einlingen und Mehrlingen	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 18: Dauer der teilparenteralen Ernährung bis zur Vollendung des enteralen Nahrungsaufbaus – gesamte Studienpopulation	61
Tabelle 19: Korrelation des mütterlichen und väterlichen BMI mit der Körperzusammensetzung vor Entlassung	73
Tabelle 20: Korrelation des mütterlichen und väterlichen BMI mit der Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten	74
Tabelle 21: Gegenüberstellung der Körperzusammensetzung vor Entlassung verschiedener Publikationen	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung.....	26
Abbildung 2: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil vor Entlassung bei Jungen vs. Mädchen.....	36
Abbildung 3: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil Follow-Up Jungen vs. Mädchen.....	38
Abbildung 4: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil vor Entlassung FG < 28 SSW vs. FG ≥ 28 SSW.....	42
Abbildung 5: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil Follow-Up FG < 28 SSW vs. FG ≥ 28 SSW.....	44
Abbildung 6: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil vor Entlassung AGA vs. SGA.....	48
Abbildung 7: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil bei Follow-Up AGA vs. SGA.....	50
Abbildung 8: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil vor Entlassung Einlinge vs. Mehrlinge.....	53
Abbildung 9: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil bei Follow-Up Einlinge vs. Mehrlinge.....	55
Abbildung 10: PMA zum Zeitpunkt der Messung vor Entlassung vs. BF %.....	56
Abbildung 11: PMA zum Zeitpunkt der Messung vor Entlassung vs. FM	57
Abbildung 12: PMA zum Zeitpunkt der Messung vor Entlassung vs. FFM	58
Abbildung 13: PMA zum Zeitpunkt der zweiten Messung vs. BF %	59
Abbildung 14: PMA zum Zeitpunkt der zweiten Messung vs. FM in kg	60
Abbildung 15: PMA zum Zeitpunkt der zweiten Messung vs. FFM in kg	60
Abbildung 16: Dauer der TPN vs. BF % vor Entlassung	62
Abbildung 17: Dauer der TPN vs. BF % im korrigierten Alter von 4 Monaten ..	63
Abbildung 18: BF % bei Entlassung vs. BF% im Alter von 4 Monaten	64
Abbildung 19: FM bei Entlassung vs. FM im Alter von 4 Monaten	65
Abbildung 20: FFM bei Entlassung vs. FFM im Alter von 4 Monaten	65
Abbildung 21: GG vs. BF % vor Entlassung.....	66
Abbildung 22: GG-SDS vs. BF % vor Entlassung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 23: GG vs. FM vor Entlassung	67
Abbildung 24: GG-SDS vs. FM vor Entlassung	68
Abbildung 25: GG vs. FFM vor Entlassung	68
Abbildung 26: GG-SDS vs. FFM vor Entlassung.....	69
Abbildung 27: GG vs. BF % im Alter von 4 Monaten	70
Abbildung 28: GG-SDS vs. BF % im Alter von 4 Monaten	70
Abbildung 29: GG vs. FM im Alter von 4 Monaten	71
Abbildung 30: GG-SDS vs. FM im Alter von 4 Monaten	71
Abbildung 31: GG vs. FFM im Alter von 4 Monaten	72
Abbildung 32: GG-SDS vs. FFM im Alter von 4 Monaten.....	72

Einleitung

Nach dem Gestationsalter (GA) bei Geburt [7]:

- 34 0/7 SSW bis 36 6/7 SSW: späte Frühgeborene
- 28 0/7 SSW bis 33 6/7 SSW: frühe Frühgeborene
- 24 0/7 SSW bis 27 6/7 SSW: sehr frühe Frühgeborene
- < 24 0/7 SSW: extrem frühe Frühgeborene

Nach dem Geburtsgewicht (GG) bezogen auf das Gestationsalter [8]:

- Eutroph: Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile
(Appropriate for gestational Age, AGA)
- Hypotroph: Geburtsgewicht < 10. Perzentile
(Small for gestational Age, SGA)
- Hypertroph: Geburtsgewicht > 90. Perzentile
(Large for gestational Age, LGA)

1.1.3 Ätiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen einer Frühgeburt sind vielfältig. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine spontane Frühgeburt als Folge vorzeitiger Wehentätigkeit mit oder ohne frühen vorzeitigen Blasensprung. [1] Die restlichen 30 % der Fälle sind aufgrund maternaler oder fetaler Komplikationen wie beispielsweise einer Präeklampsie oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung medizinisch indiziert. [9] Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen der vorzeitigen Wehentätigkeit sind komplex. Die These, dass die vorzeitige Wehentätigkeit der Wehentätigkeit am Termin gleiche und nur zu einem früheren Zeitpunkt einsetze, hatte lange Zeit Bestand. [1] Diskutiert werden heutzutage allerdings pathophysiologische Faktoren wie die bakteriell induzierte Infektion, vaskuläre Erkrankungen und deziduale Blutungen, die Überdehnung des Myometriums, uteroplazentare Ischämien, maternaler Stress, die deziduale Seneszenz, ein Progesteronentzug oder auch eine gestörte fetomaternale Immuntoleranz. [10] Diese Mechanismen aktivieren den common pathway und führen über die Aktivierung des uterinen Myometriums, Auflockerung des zervikalen Bindegewebes oder Auslösung eines Blasensprunges zu vorzeitiger Wehentätigkeit. [1]

Inzwischen sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt, die mit einer Frühgeburt assoziiert werden. Eine wichtige Rolle spielt beispielsweise die Herkunft der Mutter. Die Frühgeburtenrate dunkelhäutiger und afro-amerikanischer Frauen liegt im Vergleich zu hellhäutigen Frauen deutlich höher. [9] Smith et al. veröffentlichte 2006 die Ergebnisse einer ökologischen Studie aus England, die zeigte, dass das Risiko für eine sehr frühe Frühgeburt bei niedrigem sozioökonomischem Status der Frau fast doppelt so hoch ist. [11] Weitere wichtige maternale Risikofaktoren sind der Zustand nach Konisation, der Zustand nach spontaner Frühgeburt in der Geburtenanamnese, ein Schwangerschaftsintervall unter 12 Monaten, vaginale Blutungen in der Früh- und Spätschwangerschaft, Mehrlingsschwangerschaften oder bekannter Nikotinabusus. [1]

1.1.4 Folgen für das Kind

Weltweit trägt die Frühgeburtlichkeit und die damit verbundenen Komplikationen wesentlich zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei. [1] Mit zunehmender Unreife steigt auch das Komplikationsrisiko, die Überlebenschancen der extremen Frühgeborenen hat sich allerdings in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich verbessert. [12] Für ehemalige Frühgeborene sind eine Vielzahl von Folgen bekannt, die über das Säuglingsalter hinaus bis in das Erwachsenenalter reichen können. Es werden Kurzzeitkomplikationen, die in der Neugeborenenperiode auftreten, von Langzeitfolgen unterschieden. [13]

1.1.4.1 Kurzzeitkomplikationen der Frühgeburt

Eine Übersicht der wichtigsten Kurzzeitkomplikationen bezogen auf die Organsysteme ist in Tabelle 1 aufgelistet. [13, 14]

Tabelle 1: Kurzzeitkomplikationen der Frühgeburt

Organsystem	Komplikation
ZNS, Retina	<ul style="list-style-type: none"> • Retinopathia praematurorum • Intraventrikuläre Hämorrhagie • Periventrikuläre Leukomalazie • Hydrozephalus
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) • Fokale intestinale Perforation (FIP) • Nahrungsunverträglichkeit
Respirationstrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Atemnotsyndrom • Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) • Pulmonale Hämorrhagien
Kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> • Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) • Hypotension
weitere	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Risiko für Early- und Late-Onset-Infektion • Hypothermie • Hypoglykämien

Abk.: ZNS – Zentrales Nervensystem

1.1.4.2 Langzeitfolgen der Frühgeburt

Das Auftreten von Komplikationen in der Neugeborenenperiode erhöht auch das Risiko für Langzeitfolgen im Kindes- und Erwachsenenalter. Diese werden analog zu Kapitel 1.1.4.1. in einer tabellarischen Übersicht (siehe Tabelle 2) zusammengefasst. [15-22]

Tabelle 2: Langzeitfolgen der Frühgeburt

Organsystem	Folgeprobleme
ZNS, Retina	<ul style="list-style-type: none"> • Neurokognitive Entwicklungsstörungen: <ul style="list-style-type: none"> - Motorische Defizite - Zerebralparese - Mentale Retardierung - Verhaltensauffälligkeiten - Intelligenzdefizite • Seh- und Hörbehinderungen
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Kurzdarmsyndrom
Respirationstrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Atemwegsinfektionen • Asthma
Kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie • Erhöhtes KHK-Risiko
weitere	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinresistenz • Adipositas • Beeinträchtigung des Wachstums • Chronische Niereninsuffizienz

Abk.: ZNS – Zentrales Nervensystem, KHK – Koronare Herzkrankheit

Diese Arbeit widmet sich hauptsächlich den Auswirkungen der Frühgeburt auf das postnatale Wachstum, den damit verbundenen kurz- und langfristigen gesundheitlichen Risiken und der Bedeutung eines optimalen Ernährungsregimen für dieses sehr vulnerable Kollektiv von Kindern.

Einleitung

Die folgenden Kapitel 1.1.5 und 1.1.6. konzentrieren sich daher im Detail auf die Ernährungsproblematik Frühgeborener Kinder und auf das postnatale Wachstum.

1.1.5 Ernährungsproblematik der Frühgeborenen

Laut der American Academy of Pediatrics soll für Frühgeborene idealerweise ein Ernährungsregime angestrebt werden, dass extrauterine postnatale Wachstumsraten erreicht, die parallel zu den intrauterinen Wachstumskurven verlaufen. [23] Trotz dieser Bestrebungen bleibt die Problematik der postnatalen Wachstumsrestriktion bei Frühgeborenen weiterhin bestehen. [24] Die besonderen Bedürfnisse bezüglich der Ernährung spielen eine wesentliche Rolle. Frühgeborene verfügen aufgrund ihres geringen subkutanen Fettanteils und der geringen Glykogenspeicher in der Leber [25] nur über eingeschränkte Energiereserven.

Der Verdauungstrakt ist postnatal noch unreif. Die hierdurch eingeschränkte Motilität [26, 27] und der Mangel an Verdauungsenzymen und Resorptionskapazitäten [28], führt vor allem in den ersten Lebenswochen zu relevanten Energiedefiziten. [29] Ebenso bedingen die mit der Frühgeburt assoziierten Komplikationen ein unzureichendes postnatales Wachstum. Um eine möglichst rasche postpartale Nährstoffzufuhr zu ermöglichen, werden die Kinder daher zusätzlich zum enteralen Nahrungsaufbau direkt postnatal teilparenteral ernährt. [30]

Die DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) empfiehlt daher für alle Frühgeborenen < 35 SSW eine vollständige oder partielle parenterale Ernährung einzuleiten, bis der orale Nahrungsaufbau abgeschlossen ist. [31] Trotz aller Bemühungen können zumeist die Energiedefizite der ersten Lebenswochen bisher nicht vollständig ausgeglichen werden. Gründe hierfür sind beispielsweise die begrenzt mögliche Zufuhr von Nährstoffen und Flüssigkeit über die Venenzugänge, sowie auch verstärkte Flüssigkeitsrestriktionen bei Kurzzeitkomplikationen wie dem PDA oder der BPD.

Einleitung

Eine adäquate Nährstoffzufuhr wird mit besserem Wachstum und verbesserter neurokognitiver Entwicklung assoziiert. [32] Franz et al. beobachteten, dass höhere Gewichts- und Kopfumfangszunahmen von der Geburt bis zur Entlassung, in einem Kollektiv von ehemaligen Extremfrühgeborenen, zu einem verringerten Risiko für neurokognitive Auffälligkeiten im Alter von fünf Jahren führten. [33] Die Arbeitsgruppe von Ehrenkranz untersuchte die Zusammenhänge zwischen der Wachstumsrate der ELBW- Frühgeborenen während des stationären Aufenthaltes und der neurokognitiven Entwicklung sowie des Wachstums im Alter von 18-22 Monaten. Mit höheren Raten für Gewichts- und Kopfumfangszunahmen, waren die Inzidenzen neurokognitiver Entwicklungsstörungen signifikant niedriger. [32] In den letzten 10-15 Jahren wuchs daher vermehrt das Bewusstsein für die essentielle Bedeutung einer adäquaten Nährstoffversorgung frühgeborener Kinder durch kontinuierlich stattfindende Optimierung der parenteralen und enteralen Ernährung.

Die Arbeitsgruppe „Neonatale Ernährung und Entwicklung“ der Abteilung für Neonatologie der Universitätskinderklinik Tübingen beschäftigt sich bereits seit vielen Jahren mit der Optimierung der Ernährung Frühgeborener. Maas et al. beobachteten bei $FG < 32$ SSW, dass ein rascher enteraler Nahrungsaufbau innerhalb von 5-7 Tagen zu guten Gewichts- und Kopfumfangszunahmen führte, ohne dabei das Risiko abdomineller Komplikationen wie beispielsweise der NEC zu erhöhen. [34] Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe verglich zwei Kohorten sehr kleiner Frühgeborener aus dem Jahre 2006/2007 und 2010, die mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g geboren wurden. Der enterale Nahrungsaufbau begann 2006/2007 mit 10-15 ml/kg/d am ersten Lebenstag, gefolgt von 15-20 ml/kg/d vs. 20 ml/kg/d am ersten Lebenstag, gefolgt von 25-30 ml/kg/d im Jahr 2010. Der neue Ansatz ging mit einer signifikant verkürzten Zeit bis zum Erreichen des vollen oralen Nahrungsaufbaus einher. Zudem zeigte sich kein erhöhtes Risiko für eine NEC oder eine FIP. Eine weitere Besonderheit war, dass im Mittel eine Gewichtszunahme entlang den intrauterinen Perzentilen erreicht werden konnte. [35]

1.1.6 Das postnatale Wachstum

Eine im Jahre 1995 von D. J. Barker veröffentlichte Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und später Krankheitsdisposition im Erwachsenenalter mit dem Ergebnis, dass Männer, die mit einem niedrigen Geburtsgewicht geboren wurden, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zeigten [20]. Die Barker-Hypothese geht davon aus, dass es aufgrund einer intrauterinen Mangelsituation zur Adaptation fetaler Stoffwechselprozesse kommt und folglich das Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen sowie für Adipositas steigt. [20] Zugrundeliegende Mechanismen könnten unter anderem eine verlangsamte Zellteilung, Konzentrationsveränderungen von Wachstumsfaktoren und von Hormonen wie des Insulins und epigenetische Veränderungen sein. [20] Mit zunehmender Anzahl an Studien wurde zudem klar, dass nicht nur das fetale, sondern auch das frühkindliche Wachstum eine entscheidende Rolle für die Krankheitsdisposition im Erwachsenenalter spielten. [36] Gegenwärtig ist jedoch unklar, welche postnatale Wachstumsgeschwindigkeit im Hinblick auf die metabolische Gesundheit und neurologische Entwicklung optimal ist.

Zur Beurteilung des Wachstums werden standardmäßig anthropometrische Parameter wie das Gewicht, die Körperlänge und der Kopfumfang des Kindes herangezogen. [37] Allerdings erlauben diese Parameter hauptsächlich Aussagen über die Quantität des Wachstums. So stellten Kiger et al. fest, dass der häufig ermittelte Body Mass Index (BMI) unter den anthropometrischen Indizes den Körperfettanteil zwar am Besten voraussagte, aber dennoch zu ungenau war. [38]

Um die Qualität des Wachstums zu beurteilen, kann die Körperzusammensetzung bestimmt werden. Unter der Annahme, dass das Wachstum kurz- und langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes haben könnte, könnte die Bestimmung der Körperzusammensetzung zunehmend an Bedeutung und eine wichtige Rolle für die Beurteilung von Ernährungsmaßnahmen gewinnen. [39]

Einleitung

Verschiedene Untersuchungen befassen sich mit dem postnatalen Wachstum Frühgeborener und deren Körperzusammensetzung. Johnson et al. publizierte 2012 in einer Metaanalyse aus 8 Studien, dass sich die Körperzusammensetzung Frühgeborener zum errechneten Geburtstermin von der der reifen Neugeborenen unterscheidet. [40] Die Frühgeborenen waren zwar kleiner und leichter, besaßen aber zum errechneten Termin im Vergleich zu reifen Neugeborenen einen höheren prozentualen Körperfettanteil und eine geringere fettfreie Masse. [40] Ähnliche Ergebnisse erzielten eine Vielzahl weiterer Studien. [41-47] Im korrigierten Alter von 4 Monaten zeigten Chmielewska et al., dass Frühgeborene im Vergleich zu reifen NG weiterhin kleiner und leichter waren, aber kein signifikanter Unterschied für den prozentualen Körperfettanteil mehr nachzuweisen war, im Gegensatz zum weiterhin bestehenden signifikanten Unterschied für die fettfreie Masse. [41] Ebenso untersucht wurde der mögliche Einfluss einer postnatalen Wachstumsrestriktion und einer veränderten Körperzusammensetzung auf die neurokognitive Entwicklung der Kinder.

Welchen Einfluss wiederum die Wachstumsqualität auf die neurokognitive Entwicklung der Kinder hat, ist aktuell vermehrt Gegenstand der Forschung. Die verstärkte Zunahme fettfreier Masse während des stationären Aufenthaltes nach der Geburt konnte mit einer günstigeren neurokognitiven Entwicklung im korrigierten Alter von einem Jahr assoziiert werden. [48] Scheurer et al. zeigten, dass ein höherer prozentualer Körperfettanteil zum Zeitpunkt der Geburt bis ins korrigierte Alter von vier Monaten, mit einer niedrigeren Arbeitsgedächtnisleistung im Alter von 4 Jahren verbunden war. Einen höheren Intelligenzquotienten beobachtete man bei Kindern mit starker Zunahme der fettfreien Körpermasse im korrigierten Alter von 4 Monaten bis zum 4. Lebensjahr. Im Gegensatz hierzu korrelierte die Zunahme an Körperfettmasse mit einem niedrigeren Intelligenzquotienten. [49] Die Gehirngröße frühgeborener Kinder konnte zudem mit einem Zuwachs der fettfreien Masse assoziiert werden. [50]

Einleitung

Während die neurokognitive Entwicklung von einem Aufholwachstum des Gewichts, in der Literatur auch als catch-up growth bekannt, zu profitieren scheint, zeigten andere Untersuchungen zeitgleich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung metabolischer Erkrankungen oder Adipositas im späteren Leben. [51, 52] Die Messung der Körperzusammensetzung scheint eine wichtige Rolle für die qualitative Bewertung der Ernährung zu sein. [53]

Die überwiegende Versorgung der Kinder mit Muttermilch erwies sich durch Zunahme der fettfreien Masse zum errechneten Geburtstermin als positiv. [54] Li et al. verglichen die Körperzusammensetzung von Frühgeborenen <31 SSW die entweder ausschließlich gestillt wurden, mindestens 50 % Muttermilch oder anteilmäßig mindestens 50% Formulanahrung erhielten miteinander. Die Kinder die überwiegend Formulanahrung erhielten, waren zum errechneten Termin schwerer und besaßen mehr fettfreie Masse im Vergleich zu den Kindern, die mind. 50 % Muttermilch erhielten. [55] Eine italienische Studie von Roggero et al. zielte darauf ab, Veränderungen der Körperzusammensetzung in Abhängigkeit von der Protein-Energie-Zufuhr zu untersuchen, mit dem Resultat, dass eine proteinreichere Formulanahrung (> 3g/kg/d Protein vs. < 3g/kg/d), im korrigierten Alter von einem Monat, zu einer signifikant größeren Zunahme der fettfreien Masse und einer geringeren Gewichtszunahme führte. [56]

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben die Körperzusammensetzung frühgeborener Kinder bereits untersucht. Größtenteils stammen die Ergebnisse allerdings aus dem Ausland und nur wenige Daten wurden bisher für dieses vulnerable Kollektiv in Deutschland erhoben. Es besteht somit großes Interesse dieses Verfahren hierzulande zur qualitativen Beurteilung des Wachstumes zu etablieren.

1.2 Die Bestimmung der Körperzusammensetzung Neugeborener

1.2.1 Ein Überblick über die Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung

Es existieren unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung Neugeborener. Diese unterscheiden sich überwiegend in folgenden Aspekten: Präzision, Messaufwand und Kosten.

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung kann direkt oder indirekt erfolgen. Zu den direkten Messverfahren gehören die Dual Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA) und die Magnetresonanztomografie (MRT). Die DEXA-Messung stellt die am häufigsten verwendete Referenzmethode dar, die jedoch aufgrund der Strahlenexposition zu Studienzwecken in Deutschland im Kindesalter nicht durchgeführt wird. Die indirekten Messverfahren basieren auf der Ableitung der Ergebnisse durch Messung einer Körpereigenschaft wie der Dichte. Hierzu gehören die Messung der Hautfaltendicke, die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die Messung der elektrischen Gesamtleitfähigkeit (TOBEC) und die Air Displacement Plethysmografie (ADP). [57]

Unter den oben genannten Methoden stellt die Hautfaltendickenmessung das gängigste und kostengünstigste Verfahren dar, es ist bei Neu- und Frühgeborenen allerdings weniger valide. [58] Im Gegensatz hierzu sind die anderen Verfahren technisch deutlich aufwendiger, dafür aber präziser.

Da in dieser Studie die Messungen der Körperzusammensetzung mittels Air Displacement Plethysmografie erfolgten, wird diese im folgenden Kapitel 1.2.2. näher erläutert.

1.2.2 Die Air Displacement Plethysmografie

Die Air Displacement Plethysmografie beruht auf der Grundlage der Ganzkörper-Densitometrie. Da die ADP von der Annahme ausgeht, dass der Körper in die beiden Hauptbestandteile Fettmasse und fettfreie Masse aufgeteilt werden kann,

beruht sie auf einem sogenannten Zwei-Kompartimente-Modell. Durch die Bestimmung des Körpervolumens und der Körpermasse wird die Körperdichte berechnet. Speziell für Säuglinge wurde 2004 von der Firma COSMED USA der Pea Pod® entwickelt. Dieser ermöglicht die Messung der Körperzusammensetzung bei Säuglingen zwischen 1 und 8 kg. Roggero et al. bestätigten 2012 die Genauigkeit und Zuverlässigkeit dieser Messmethode auch für Frühgeborene im Vergleich zur H₂¹⁸O Isotopendilution als Referenzmethode. [59] Der Aufbau und die Funktionsweise des Pea Pod® werden im Kapitel 2.5.1 bis 2.5.6 ausführlich beschrieben.

1.3 Ziele der Arbeit

Im Rahmen der Studie sollte die Körperzusammensetzung Tübinger Frühgeborener ermittelt und der Zusammenhang zwischen Körperzusammensetzung (BC) und Gestationsalter (GA), sowie BC und Geburtsgewicht bezogen auf das GA (SGA- FG zu AGA- FG) untersucht werden. Darüber hinaus sollten mögliche kindliche Einflussfaktoren auf die Körperzusammensetzung analysiert und zwischen den Gruppen verglichen werden. Ebenso Gegenstand dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der gegenwärtigen Geschwindigkeit des Nahrungsaufbaus auf die Körperzusammensetzung Frühgeborener. Die Ergebnisse sollen als Grundlage für zukünftige Optimierungsmöglichkeiten der Frühgeborenenernährung genutzt werden und damit letztlich Verbesserung des postnatalen Wachstumes dienen.

Folgende Fragestellungen sollen mit dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Unterscheidet sich der Körperfettanteil der Frühgeborenen abhängig vom Gestationsalter bei Geburt (< 28 SSW versus > 28 SSW) beziehungsweise in der AGA- und SGA- Gruppe kurz vor Entlassung und im korrigierten Alter von 4 Monaten?
2. Ist das Geschlecht auch bei Frühgeborenen mit dem Körperfettanteil assoziiert?
3. Gibt es Unterschiede bezüglich der Körperzusammensetzung frühgeborener Einlinge und Mehrlinge?

Einleitung

4. Ist die Dauer der parenteralen Nährstoffzufuhr der ersten Lebenswoche mit dem Körperfettanteil assoziiert?
5. Gibt es hinsichtlich der Dauer der TPN bis zum kompletten oralen Nahrungsaufbau Unterschiede in den Gruppen?
6. Ist der prozentuale Körperfettanteil Frühgeborener nach intensivierter Ernährung im Vergleich zu Reifgeborenen eines Tübinger Kollektivs erhöht?

2 Material und Methoden

2.1 Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Vorliegende Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Tübingen am 20.10. 2014 genehmigt (Projektnummer: 553/2014BO1) und beim Deutschen Register Klinischer Studien unter der Studiennummer: DRKS00024424 registriert.

2.2 Studiendesign und Zielparameter

Die Studie wurde als prospektive Beobachtungsstudie geplant und durchgeführt. Ziel der Studie war, nach Rekrutierung der Probanden, die Körperzusammensetzung mittels ADP zu bestimmen. Die ermittelten Zielparameter waren das Körpergewicht (BM) in g, die Körperfettmasse (FM) in g, die fettfreie Körpermasse (FFM) in g, der Anteil der fettfreien Körpermasse (FFM %) in % und der Körperfettmasse (BF %) in %, das Körpervolumen in l und die Körperdichte in kg/l. Als Referenzgruppe diente uns das Tübinger Kollektiv von insgesamt 277 reifen gesunden Neugeborenen deren Körperzusammensetzung ebenso mittels PEA POD ® bestimmt und bereits veröffentlicht wurde. [60]

2.3 Patientenkollektiv

2.3.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Frühgeborenen erfolgte während des stationären Aufenthaltes kurz vor einer anstehenden Entlassung nach Hause auf den neonatologischen Stationen NEO 1-3 der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen. Die Eltern wurden zunächst mit einem Flyer über die Studie informiert und bei Interesse erfolgte die Aufklärung durch den Studienleiter oder einen Mitarbeiter des PEA-POD®-Teams. Mithilfe einer schriftlich verfassten ausführlichen Elterninformation wurden diese über die Ziele, den Ablauf und den Risiken der Studie informiert.

2.3.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <32 0/7 SSW, die in der UFK Tübingen in dem Zeitraum vom 23.11.2014 bis zum 10.11.2020 zur Welt kamen. Die Einschlusskriterien wurden ab Januar 2018 angepasst und werden im Kapitel 2.3.3. näher beschrieben.

Die Studienpopulation der Referenzgruppe umfasste gesunde Neugeborene mit einem Gestationsalter >37 0/7 SSW. Die Neugeborenen kamen alle in der UFK Tübingen zwischen Juni 2014 und Juli 2015 zur Welt und wurden innerhalb der ersten 96 Stunden nach Geburt gemessen. [60]

2.3.3 Fallzahlanalyse

Zu Beginn der Messungen lagen wenig verlässliche Daten zum Körperfettanteil bei Frühgeborenen in Deutschland vor, an denen sich die Poweranalyse hätte orientieren können. Aus vorangegangenen Studien ließen die Erfahrungswerte darauf schließen, dass ca. 80 % der Eltern der sehr unreifen Frühgeborenen und ca. 50 % der Eltern der moderat Frühgeborenen einer Studienteilnahme zustimmen würden. Da innerhalb eines Jahres in der UFK Tübingen ca. 110 Frühgeborene mit einem GA < 32 Wochen bei Geburt zur Welt kommen, war der Zeitraum der Messungen auf mindestens 1,5 Jahre angesetzt, um mindestens 100 sehr unreife Frühgeborene untersuchen zu können.

2.3.4 Einschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie waren ein Gestationsalter bei Geburt <32 0/7 SSW. Aus zeitlichen Gründen mussten die Einschlusskriterien im Verlauf der Studie angepasst werden. Die Voraussetzungen für eine Teilnahme waren ab Januar 2018 ein Gestationsalter bei Geburt < 28 0/7 SSW oder ein Geburtsgewicht ≤ 1000 g. Die elterliche Zustimmung in schriftlicher Form war zur Teilnahme an der Studie notwendig.

2.3.5 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten kindliche Fehlbildungen, Chromosomenanomalien, gastrointestinale Komplikationen mit operativer Behandlung und die fehlende schriftliche Einwilligung der Eltern.

2.3.6 Berechnung des Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht und Einteilung der Frühgeborenen anhand ihres Geburtsgewichts

Um die Geburtsgewichte der Frühgeborenen mit unterschiedlichem Gestationsalter miteinander vergleichen zu können, wurde in dieser Arbeit der Standard Deviation Score (SDS) für das Geburtsgewicht (SDS_{GG}) verwendet. Die SDS_{GG} - Werte geben die Anzahl der Standardabweichungen an, die die Messwerte vom Mittelwert für die jeweilige Referenzpopulation entfernt liegen. Berechnet wurden die SDS-Werte mithilfe der LMSgrowth Software von Harlow Printing Limited, UK. Hierbei diente die British 1990 Growth Reference als Referenzpopulation. [61]

Bei SDS_{GG} -Werten $\leq -1,28$ wurden die Frühgeborenen als hypotroph oder Small for Gestational Age (SGA) und bei SDS_{GG} -Werten $\geq +1,28$ als hypertroph oder Large for Gestational Age (LGA) bezeichnet. Lagen die SDS_{GG} -Werte im Bereich zwischen $\leq +1,28$ und $\geq -1,28$ wurden die Kinder als eutroph oder Appropriate for Gestational Age (AGA) bezeichnet. Dabei entspricht der SDS-Wert $-1,28$ der 10. Perzentile und der SDS-Wert $+1,28$ der 90. Perzentile.

2.4 Studienablauf und Datenerhebung

2.4.1 Studienablauf

Erklärten sich die Eltern der Frühgeborenen bereit, an der Studie teilzunehmen, wurden kurz vor Entlassung des Kindes ein Termin für die erste Messung vereinbart. Zudem wurde ein zweiter Termin zum Zeitpunkt der Routine-Wiedervorstellung in der Frühgeborenenambulanz im korrigierten Alter von 4 Monaten (± 14 Tagen) vereinbart. Die Eltern wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie eine Zweitmessung trotz erfolgter Erstmessung jederzeit ohne Begründung ablehnen konnten.

2.4.2 Datenerhebung

2.4.2.1 Erhebung klinischer Daten

Zur Erhebung relevanter klinischer Daten der Frühgeborenen und der Eltern wurde ein Fragebogen (siehe Anhang) ausgehändigt, der ausgefüllt zur Messung mitgebracht werden sollte. Fehlende Angaben wurden durch das PEA-POD®-Team ergänzt. Hierfür wurde das abteilungsinterne Patientendatenmanagementsystem Neodat© (Firma Paedsoft, Tübingen) und das Krankenhausinformationssysteme i.s.h.med® (Cerner, North Kansas City, USA) verwendet. Die Basisdaten wurden aus dem Datenbanksystem Neodat© erhoben. Die Daten zur parenteralen Ernährung wurden dem Verordnungs- und Visitenprogramm Medipaed© (Firma Paedsoft, Tübingen) entnommen.

Zu den relevanten klinischen Daten gehören:

Anamnestische Daten der Mutter:

- Alter, Größe, Gewicht/BMI vor der Schwangerschaft und bei Entbindung
- Vorerkrankungen

Schwangerschaftsrisiken:

- Gestationsdiabetes
- Nikotinabusus
- Vorliegen von IUGR, pathologischen Dopplern
- Vorliegen von Bluthochdruck, Proteinurie, Präeklampsie, HELLP

Anamnestische Daten des Vaters:

- Alter, Größe, Gewicht/BMI

Kindliche Basisdaten:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Gestationsalter

Material und Methoden

- Geburtsgewicht
- Geburtslänge
- Kopfumfang bei Geburt
- APGAR, pH-Wert, Geburtskomplikationen
- Vorliegen gastrointestinaler Komplikationen (Nekrotisierende Enterokolitis, fokale intestinale Perforation, Anus praeter Anlage)
- Vorliegen Frühgeborener-Komplikationen
- Gewicht, Länge, Kopfumfang zu den Untersuchungszeitpunkten
- Gewicht, Länge, Kopfumfang bei Entlassung

Enterale und parenterale Ernährungsdaten der ersten 28 Lebenstage:

- Gesamtflüssigkeit i.v. in ml/kgKG/Tag (d)
- Aminosäuren in g/kgKG/d
- Kohlenhydrate in g/kgKG/d
- Fette in g/kgKG/d
- Menge in ml/kg/d und Anteil Muttermilch oder Formulanahrung an der enteralen Ernährung

2.4.2.2 Durchführung der Messungen

Die Messung des Körperfettanteils erfolgte mit dem PEA POD® (Infant Body Composition System, COSMED USA). Der PEA POD® ermöglicht mittels Air Displacement Plethysmografie eine nicht-invasive Messung der Körperzusammensetzung von Säuglingen mit einem Körpergewicht zwischen 1 kg und 8 kg. Das Ulmer Stadiometer (Busse Design+ Engineering GmbH, Elchingen, Deutschland) diente der Längenmessung der Kinder.

a. Vorbereitung des Probanden

Zu Beginn jeder Messung wurde den Eltern das Verfahren erneut schrittweise erklärt und offene Fragen beantwortet. Danach wurden die Eltern aufgefordert ihr Kind unter der Wärmelampe zu entkleiden. Auf Wunsch der Eltern konnte dies ebenfalls durch den Testleiter erfolgen. Die Haare mussten für ein optimales

Messergebnis mit einigen Tropfen Babyöl geglättet werden. Hatte der Proband viele oder sehr lockige Haare wurde eine eng anliegende Feinstrumpf-Mütze des Herstellers verwendet.

b. Kalibrierung der Testkammer

Die Testkammer wurde vor jeder Messung kalibriert. Nicht entfernbare Gegenstände am Probanden wie beispielsweise eine Nabelklemme oder ein Armبändchen mussten mitkalibriert werden, indem sie in die Testkammer gelegt wurden. Danach musste die Testkammer geschlossen werden. Nach dem Verschließen öffnete sich am Bildschirm ein Fenster, in das die Probandendaten eingetragen wurden. Hierzu gehörten der Geburtsname, das Geburtsdatum und -uhrzeit, das Gestationsalter, das Geschlecht und die Körperlänge. Da die Bestimmung Körperlänge mit dem Ulmer Stadiometer erst nach der Volumenmessung erfolgte, wurde vorläufig die Länge bei Geburt eingetragen.

c. Messung des Körpergewichts

Im nächsten Schritt erfolgte zunächst das Trieren der Waage. Nach dem gleichen Prinzip der Testkammer-Kalibrierung mussten nicht entfernbare Gegenstände am Probanden oder auch Stoffwindeln, welche aus Komfortgründen als Unterlage verwendet wurden, mittariert werden. Nun wurde der Proband durch die Eltern oder den Testleiter in die Wiegeschale gelegt. Es galt zu beachten, dass sich die Händchen und Füßchen hierbei nicht außerhalb der Schale befanden. Je nach körperlicher Aktivität des Probanden dauerte diese Messung zwischen sechs und 20 Sekunden. Nach Beendigung des Wiegevorgangs forderte das Programm dazu auf, den Probanden aus der Wiegeschale zu entnehmen. Es folgte ein erneutes Trieren der Waage mit den nicht entfernbaren Gegenständen. Diese Messung diente der Kontrolle des Leergewichts vor und nach der Messung. Gab es hier Unterschiede, weil der Proband während der Messung gespuckt oder Urin verloren hatte, so musste die Messung des Körpergewichts wiederholt werden.

d. Messung des Körpervolumens und der Körperlänge

Zur Bestimmung des Körpervolumens wurde der Proband in die ausziehbare Babyschale der Testkammer gelegt.

Die Messung begann unmittelbar nach dem Verschließen der Türe und dauerte etwa zwei Minuten. Über die Scheibe der Messkammer konnte der Proband durchgehend beobachtet werden. Die Tür der Messkammer öffnete sich nach abgeschlossener Messung automatisch und der Proband wurde aus der Babyschale genommen. War die Unruhe des Probanden während der Messung groß oder wünschten die Eltern den vorzeitigen Abbruch der Messung, war dies zu jedem Zeitpunkt möglich. Auf dem Bildschirm erschien nach abgeschlossener Messung ein Fenster mit den Messergebnissen. Die vorläufig eingetragene Körperlänge bei Geburt wurde nachträglich durch die tatsächliche, mit dem Ulmer Stadiometer ermittelte Körperlänge bei Messung ausgetauscht. Die Längenmessung erfolgte nach der Messung des Körpervolumens, damit der Proband möglichst ruhig in die Messkammer gelegt werden konnte. Nach Abschluss der Messung wurde der Proband durch die Eltern unter der Wärmelampe erneut bekleidet.

2.5 Methoden

Die Inhalte der Kapitel 2.5.1. bis 2.5.5. wurden dem PEA POD®-Benutzerhandbuch [62] sinngemäß entnommen.

2.5.1 Gerätetechnik - Hardware und Software des PEA POD®

Zu den Hauptbestandteilen des PEA POD® gehören der Computer/Monitor, die Tastatur mit integriertem Touchpad, die durch eine Membran voneinander getrennte Test- und Referenzkammer, die Wiegeschale und ein Umluft- und Temperaturregelsystem. Letzteres erwärmt die Luft in der Testkammer kontinuierlich auf etwa 31 °C. Auf dem Computer war für die Messungen dieser Studie die Software „PEAPOD Version 3.3.0“ installiert.

2.5.2 Physikalische Grundlagen des PEA POD®

Die durch den PEA POD® ermittelte Körperzusammensetzung beruht auf der Grundlage der Ganzkörper-Densitometrie. Das zugrundeliegende Zwei-Kompartiment-Modell des Gerätes teilt den Körper in die beiden Hauptbestandteile Fettmasse und fettfreie Masse. Letztere besteht aus Mineralien, Proteinen, Wasser und Glykogen. Durch die Messung der Körpermasse M_B mittels integrierter elektronischer Hochpräzisionswaage und des Körpervolumens V_B via Luftverdrängungsplethysmografie, kann die Körperdichte D_B bestimmt werden. Die Formel zur Berechnung lautet:

$$D_B = \frac{M_B}{V_B}$$

Aus der ermittelten Körperdichte wird der prozentuale und absolute Anteil an Fettmasse und fettfreier Masse berechnet. Die Berechnung des Fettanteils erfolgt durch Verwendung bekannter Standardwerte für die Fettdichte D_F und die Dichte der fettfreien Masse D_{FFM} nach folgender Formel:

$$\text{Fettanteil} = \left[\frac{D_F D_{FFM}}{D_B (D_{FFM} - D_F)} - \frac{D_F}{D_{FFM} - D_F} \right] * 100 \%$$

2.5.3 Messung der Körpermasse in kg und des Körpervolumens in L durch den PEA POD®

Zu Beginn einer Messung erfolgt die Bestimmung der Körpermasse in kg mithilfe einer Hochpräzisionswaage. Sowohl vor als auch nach der Messung ist zu beachten, dass nicht entfernbare Gegenstände, die sich zum Zeitpunkt der Messung am Probanden befinden, mittariert werden müssen.

Nach erfolgreicher Bestimmung der Körpermasse folgt die Messung des Körpervolumens. Der Pea Pod® arbeitet nach dem technischen Prinzip der Luftverdrängungs-Plethysmografie. Die Test- und Referenzkammer sind durch eine bewegliche Membran voneinander getrennt und beinhalten das gleiche Luftvolumen. Das Boyle'sche Gesetz besagt, dass sich das Verhältnis zwischen Druck und Volumen umgekehrt proportional zueinander verhält. Legt man einen

Probanden in die Testkammer, kommt es zu Auslenkungen der Membran und somit zu messbaren Druckunterschieden. Durch die Messung der Druckdifferenzen kann indirekt das Körpervolumen des Probanden bestimmt werden. Es ist notwendig, vor jeder Messung das Leervolumen der Testkammer zu bestimmen. Nicht entfernbare Gegenstände wie Nabelklemmen oder Armbändchen, müssen auch in diesem Schritt mitkalibriert werden. Nach Berechnung des Leervolumens wird der Proband in die Testkammer gelegt und das verbleibende Volumen bestimmt. Das Körpervolumen des Probanden resultiert aus der Differenz zwischen Leervolumen und Restvolumen unter Berücksichtigung des thorakalen Gasvolumens und möglicher Oberflächenartefakte.

2.5.4 Kalibrierung und Qualitätskontrolle des PEA POD®

Die Funktion des PEA POD® wird von den äußeren Luftbedingungen beeinflusst und erfordert eine tägliche Kalibrierung. Dieses Verfahren zur Qualitätssicherung muss täglich vor Beginn der Messung durchgeführt werden. Durch Erhebung äußerer Luftbedingungen werden die systeminternen Luftbedingungen stabilisiert. Das Software-Programm navigiert den Testleiter unter dem Menüpunkt Quality Control (QC) schrittweise durch die Kalibrierung. Die Tests müssen alle nacheinander bestanden werden. Dauer: ca. 15-20 Minuten.

a. Einschalten des Gerätes

Die Aufwärmzeit beträgt mindestens 120 Minuten. In diesem Zeitraum wird die Testkammer erwärmt und die interne Luftzirkulation stabilisiert.

b. Analysieren der Hardware

Die Funktionalität und Richtigkeit der integrierten Sensoren werden geprüft.

c. Kalibrierung der Waage

Ein vom Hersteller mitgeliefertes Kalibriergewicht wird abwechselnd in die Mitte der Waagschale gelegt und entfernt. Dieser Schritt muss nur alle zwei Wochen oder bei Positionsveränderungen des Gerätes durchgeführt werden.

d. Überprüfen der Waage

Die integrierten Sensoren der Waage werden mithilfe des Kalibriergewichts überprüft.

e. Autorun

Ein vom Hersteller mitgeliefertes Volumenphantom wird in die Testkammer gelegt und es folgen insgesamt sechs Volumenmessungen nacheinander. Der Autorun dient der Überprüfung der Stabilität und des Umfelds des PEA POD®.

f. Volumenkalibrierung

Das System prüft die Genauigkeit der Volumenbestimmung mithilfe des Volumenphantoms und drei aufeinanderfolgenden Volumenmessungen.

2.5.5 Risiken für das Neugeborene im PEA POD ®

Die Probanden waren zu keinem Zeitpunkt der Messung einem gesundheitsgefährdenden Risiko im PEA POD® ausgesetzt. Die Messung erfolgte nicht-invasiv und ohne den Einsatz ionisierender Strahlung. Die Temperatur in der Testkammer betrug durchgehend ca. 31°C. Über den Monitor konnte sowohl die Temperatur als auch das CO₂-Niveau überwacht werden. Stieg die Temperatur über 40°C oder die Kohlenstoffdioxidkonzentration über 0,45 % öffnete sich nach Ertönen eines akustischen Alarmsignals automatisch die Tür der Testkammer. Dies geschah ebenso bei Versagen des Umluft- und Temperaturregelsystems. Wurde die Unruhe des Probanden zu groß oder wünschten die Eltern den vorzeitigen Abbruch der Messung konnte zu jedem Zeitpunkt durch Anklicken des Feldes „Unterbrechen“ auf dem Bildschirm die

Untersuchung beendet werden und die Türe öffnete sich. Alle Messungen konnten ebenso durch Betätigung der blauen Schaltfläche auf der Tür der Testkammer abgebrochen werden, was zur Öffnung der Testkammer-Tür führen würde. Im Notfall gab es noch den Not-Aus-Schalter zur Unterbrechung der Stromversorgung des Gerätes und Beendigung der Messung.

2.5.6 Messung der Körperlänge in Zentimetern mit dem Ulmer Stadiometer

Die Ermittlung der Körperlänge erfolgte mit einem digitalen Längenmessgerät der Firma Busse Design+Engineering, auch Ulmer Stadiometer genannt. [63] Hierfür wurde der Proband auf das Längenmessgerät gelegt und mit gestrecktem Beinchen der Messschlitten positioniert. Die digitale Anzeige gab die Länge in Zentimetern mit einer Genauigkeit von 0,1 cm an.

2.6 Statistische Auswertung und Analyse

Die deskriptive Verarbeitung und Organisation der Daten erfolgten mittels Microsoft Office Excel 2010. Da nicht alle Merkmale normalverteilt waren, wurden zur einheitlichen Darstellung alle Daten als Median und Quartile (P25-P75) angegeben. Zur graphischen Darstellung der Merkmale wurden Boxplots und Streudiagramme verwendet.

Für die statistische Auswertung sowie die Erstellung der Diagramme wurde zusätzlich GraphPad Prism® 10.1.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) verwendet.

Gruppenvergleiche erfolgten bei nicht normal verteilten Daten mittels Mann-Whitney-U-Test. Kategoriale Vergleiche wurden mit Hilfe des exakten Fischer-Tests durchgeführt. Die Korrelation zwischen normalverteilten stetigen Merkmalen wurde mittels linearer Regressionsanalysen und dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Im Zeitraum vom 23.11.2014 bis zum 10.11.2020 sind an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen 470 Frühgeborene zur Welt gekommen, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Insgesamt konnten die Eltern von n= 200 Frühgeborenen über die Studie informiert und aufgeklärt werden. N= 82 Eltern lehnten eine Studienteilnahme ab. Die Eltern von n= 118 Frühgeborenen stimmten der Teilnahme zu, allerdings konnten n=7 FG aufgrund einer Verlegung in ein heimatnahes Krankenhaus, n= 2 FG aus zeitlichen Gründen, n=2 aufgrund multiresistenter Keime und n=2 FG aufgrund eines Gerätedefektes an der Studie nicht teilnehmen. Somit erfolgte die Bestimmung des Körperfettanteils bei n= 105 FG.

N= 68 FG nahmen zudem zum Zeitpunkt der Routine-Wiedervorstellung in unserer Frühgeborenenambulanz an der Follow-up Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten teil.

Als Referenzgruppe diente uns das Tübinger Kollektiv von insgesamt n= 271 reifen gesunden Neugeborenen, deren Körperzusammensetzung ebenso mittels PEA POD ® bestimmt und bereits veröffentlicht wurde. [60]

Ergebnisse

Die Abbildung 1 stellt diesen Prozess nochmals mithilfe eines Flussdiagrammes dar.

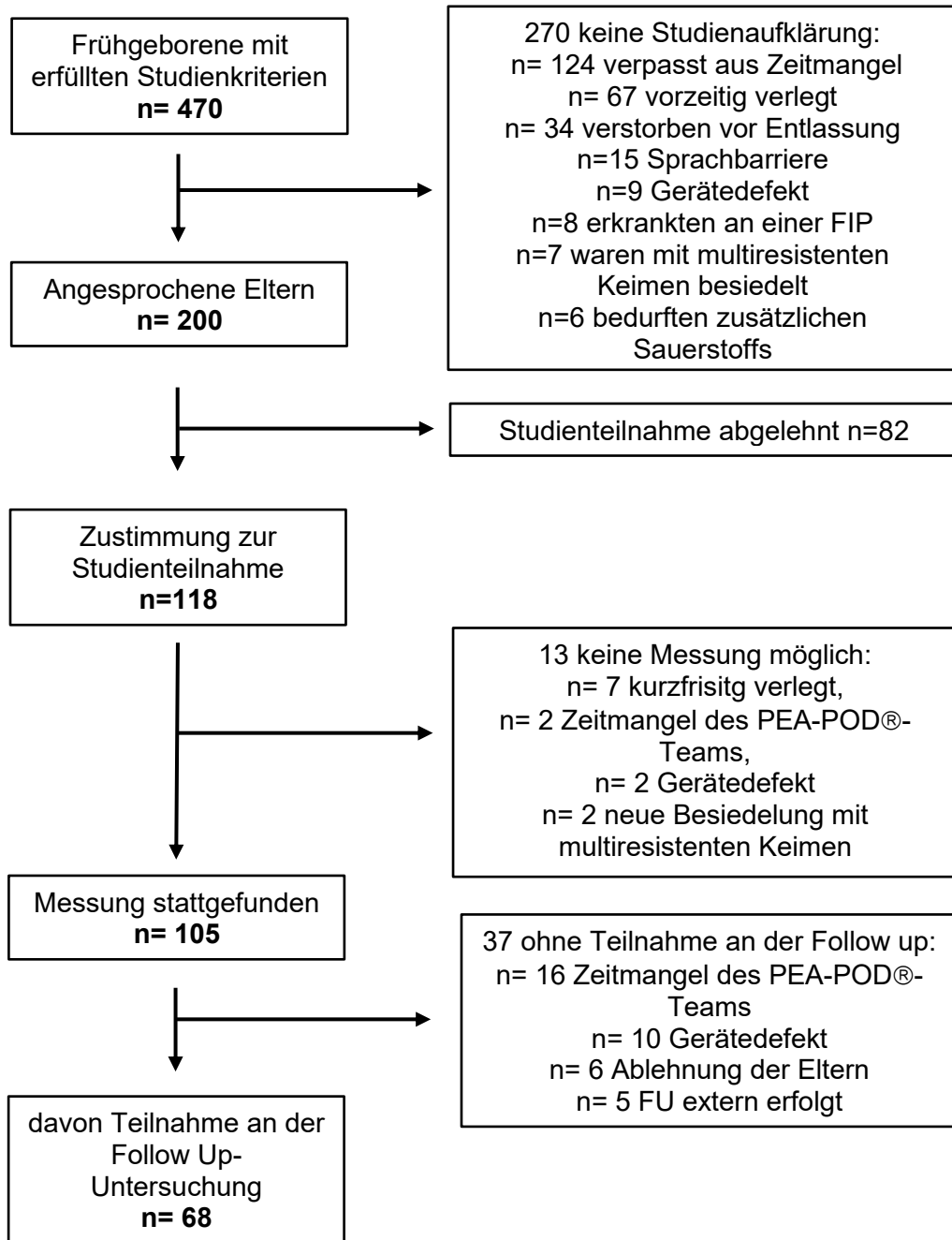


Abbildung 1: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung

Abk.: n – Anzahl, FIP – Fokale intestinale Perforation, FU – Follow Up

3.2 Darstellung der gesamten Studienpopulation

3.2.1 Demografische und klinische Daten der gesamten Studienpopulation

In der Tabelle 3 sind die demografischen und klinischen Daten der gesamten Studienpopulation aufgelistet. Dargestellt werden sowohl normal als auch nicht normal verteilte Daten zur besseren Vergleichbarkeit als Median, Interquartilenbereich (1. Quartil – 3. Quartil, Q1 – Q3), Minimum und Maximum (Min – Max) in den Tabellen 3 und 4.

Das mediane Gestationsalter der Gesamtkohorte bei Geburt betrug 27,3 SSW bei einem medianem Geburtsgewicht von 845 g.

46 % der Frühgeborenen waren männlich, 64 % kamen mit einem Gestationsalter < 28 SSW zur Welt. 31 % der Kinder waren Mehrlinge.

Ergebnisse

Tabelle 3: Demografische und klinische Daten der gesamten Studienpopulation

	Studienpopulation
Anzahl gesamt n	105
Geschlecht [m / w (%)]	48 / 57 (46% / 54%)
Gestationsalter [< 28 SSW / ≥ 28 SSW (%)]	67 / 38 (64% / 36%)
Mehrlinge (%)	33 (31%)
davon Zwillinge (%)	25 (24%) *
davon Drillinge (%)	8 (8%) *
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	27,3 (26,1 – 28,7) (23,3 - 31,7)
Geburtsgewicht (g)	845 (687 -990) (340 – 1800)
Geburtsgewicht - SDS	-1,03 (-1,88 (-) -0,45) (-3,83 – 0,92)
Geburts-Körperlänge (cm)	35,0 (32,0 – 37,0) (26,5 – 48,0)
Geburts-Kopfumfang (cm)	24,0 (23,0 - 25,5) (18,5 – 31,0)
10 Minuten APGAR	9 (8- 9) (4 – 10)
Nabelarterien-pH	7,3 (7,25- 7,35) (6,96 - 7,46)

Abk.: n – Anzahl, m – männlich, w – weiblich, SSW – Schwangerschaftswochen, g – Gramm, SDS – Standard Deviation Score, cm - Zentimeter

*Ausschluss von einzelnen Mehrlingsgeschwistern bei nicht erfüllten Studienkriterien erfolgt.

3.2.2 Körperzusammensetzung vor Entlassung

Die Messergebnisse aller Studienteilnehmer, deren Körperzusammensetzung mittels PeaPod® vor Entlassung bestimmt wurde, werden in Tabelle 4 dargestellt. Die wichtigsten biometrischen Daten, sowie die Zielparameter (Körpergewicht, Körperfett und fettfreie Masse) werden als Median, Interquartilenbereich (1. Quartil – 3. Quartil, Q1 – Q3), Minimum und Maximum analog zu Tabelle 3 angegeben.

Im Median fand die Messung im korrigierten postmenstruellen Alter (PMA) von 37,6 Wochen statt. Der Körperfettanteil aller Kinder betrug im Median 17 % bei einem medianen Körpergewicht von 2598 g.

Ergebnisse

Tabelle 4: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der gesamten Studienpopulation vor Entlassung

	Studienpopulation
Korrigiertes PMA bei Messung (Wochen)	37,6 (36,1- 39,1) (34,4 - 48,9)
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	69 (55 - 89) (23 – 151)
Chronologisches Alter bei Entlassung (Tage)	76 (62 - 97) (25 – 154)
Körperlänge bei Messung (cm)	45 (44 - 47) (40 – 51)
SDS Gewicht bei Messung	-0,79 (-1,46 (-) -0,27) (-9,75 – ±1,21)
BM (g)	2598 (2336 - 2984) (1873 – 3797)
BF % (%)	17,0 (14,9 – 19,8) (8,9 - 30,6)
FFM % (%)	83,0 (80,2 – 85,1) (69,4 – 91,1)
FM (g)	422 (352 - 556) (227 – 951)
FFM (g)	2161 (1966 - 2432) (1542 – 3062)
SDS-Differenz (Entlassung – Geburt)	0,02 (-0,24 - 0,53) (-1,82 - 1,41)

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse

3.2.3 Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten

An der Follow Up- Messung im korrigierten Alter von etwa 4 Monaten nahmen n= 68 Frühgeborene teil. Die Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse für die Körperzusammensetzung analog zu Tabelle 4 durch Angabe des Medians, Interquartilenbereich (1. Quartil – 3. Quartil, Q1 – Q3), Minimum und Maximum (Min-Max).

Im Median fand die Messung im korrigierten PMA von 57,6 Wochen statt. Die Kinder erreichten ein medianes Körpergewicht von 5844 g und der mediane Körperfettanteil lag bei 23,7 %. Die Differenz der Mediane beider Messungen liegt somit bei 6,7 %, der Median der Differenzen beider Messungen liegt bei 7,6 %.

Ergebnisse

Tabelle 5: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der Follow-Up- Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten der gesamten Studienpopulation

	Studienpopulation
Korrigiertes PMA bei Messung (Wochen)	57,6 (57,1- 59,0) (51,6 - 69,7)
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	213 (198 - 224) (169 – 302)
Körperlänge bei Messung (cm)	62,1 (59,8 – 63,7) (56,2 – 68)
SDS Gewicht bei Messung	-1,44 (-2,07 (-) -0,25) (-3,50 – ±1,20)
BM (g)	5844 (5317 - 6688) (4595 – 7543)
BF % (%)	23,7 (20,9 - 27,6) (9,8 - 37,1)
FFM % (%)	76,3 (72,4 - 79,1) (62,9 - 90,2)
FM (g)	1406 (1148 - 1780) (565 – 2427)
FFM (g)	4547 (4099 - 4927) (3470 – 5926)
SDS-Differenz (Follow-Up – Geburt)	-0,08 (-0,76 - 0,77) (-2,24 - 2,80)

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse

3.3 Darstellung der Messergebnisse von Jungen im Vergleich zu Mädchen

3.3.1 Demografische und klinische Daten

Tabelle 6 stellt die demografischen und klinischen Daten beider Geschlechter gegenüber. Insgesamt nahmen n= 48 Jungen und n= 57 Mädchen an der Studie teil. Angegeben werden in den folgenden Tabellen 6-8 der Median, Interquartilenbereich (1. Quartil – 3. Quartil, Q1 – Q3), Minimum und Maximum.

Tabelle 6: Demografische und klinische Daten der Jungen vs. Mädchen

	Jungen	Mädchen
Anzahl gesamt n	48	57
Gestationsalter (< 28 SSW / ≥ 28 SSW)	28 / 20	39 / 18
Mehrlingsgeborene	10	23
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	27,3 (26 – 29,3) (24,3 - 31,7)	27,1 (26,4 – 28,4) (23,3 – 31,7)
Geburtsgewicht (g)	885 (726 - 991) (400 – 1760)	800 (650 - 987) (340 – 1800)
Geburtsgewicht - SDS	-0,9 (-1,81 (-) -0,54) (-3,02 - 0,92)	-1,15 (-2,0 (-) -0,41) (-3,83 - 0,92)
Geburts-Körperlänge (cm)	35 (33 - 37) (27 – 47)	34,0 (32,0 – 36,5) (26,5 – 48,0)
Geburts-Kopfumfang (cm)	24,6 (23,5 – 25,5) (20,8 – 30,0)	24,0 (22,1 – 26,0) (18,5 – 31,0)
10 Minuten APGAR	9 (8- 9) (4 – 10)	9 (8- 9) (7 – 10)
Nabelarterien-pH	7,30 (7,23 - 7,35) (6,96 - 7,43)	7,29 (7,25- 7,35) (7,09 - 7,46)

Abk.: n – Anzahl, SSW – Schwangerschaftswochen, g – Gramm, SDS – Standard Deviation Score, cm - Zentimeter

Ergebnisse

Das Gestationsalter bei Geburt unterschied sich für Jungen und Mädchen nicht. Bei Geburt war das mediane Gewicht der Mädchen um 85 g leichter als das mediane Gewicht der Jungen.

3.3.2 Körperzusammensetzung vor Entlassung

Die Messung der Körperzusammensetzung vor Entlassung erfolgte bei den Jungen im Median bei einem PMA von 37,6 Wochen und den Mädchen von 37,9 Wochen. Wie Tabelle 7 zu entnehmen ist, waren die Mädchen vor Entlassung 142 g leichter ($p = 0,0207$) als die Jungen.

Der Körperfettanteil war bei beiden Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich, der BF % der Jungen betrug im Median 17,3% und 16,8% bei Mädchen ($p = 0,7234$). Die Abbildung 2 stellt den BF% beider Geschlechter als Box- and Whisker- Plot dar. Die mediane fettfreie Masse war bei Jungen im Vergleich zu Mädchen um 77 g signifikant höher ($p = 0,0305$).

Ergebnisse

Tabelle 7: Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung bei Jungen und Mädchen

	Jungen	Mädchen	P-Wert
Anzahl n	48	57	--
PMA bei Messung (Wochen)	37,6 (36,4- 38,9) (34,7 - 43,6)	37,9 (36,1- 39,1) (34,4 - 48,9)	0,9808
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	69 (60- 82) (32 – 127)	73 (53- 92) (23 - 151)	0,9706
Chronologisches Alter bei Entlassung (Tage)	75 (63- 89) (34 – 136)	77 (62- 99) (25 - 154)	0,8892
Körperlänge bei Messung (cm)	45,5 (44,0- 47,6) (40,0 – 51,0)	45,0 (43,5- 46,0) (40,0 – 51,0)	0,1655
SDS Gewicht bei Messung	-0,66 (-1,28 (-) -0,24) (-9,75 - 1,04)	-0,88 (-1,46 (-) -0,41) (-4,08 - 1,21)	0,2894
BM (g)	2701 (2425 - 3104) (1901 – 3797)	2559 (2266 – 2789) (1873 - 3584)	0,0207*
BF % (%)	17,3 (14,6 – 20,1) (11,4 - 30,6)	16,8 (14,9 – 19,1) (8,9 - 25,2)	0,7234
FFM % (%)	82,8 (79,9 – 85,5) (69,4 – 88,6)	83,2 (80,9 – 85,1) (74,8 – 91,1)	0,7234
FM (g)	444 (374 - 604) (252 – 951)	402 (344 – 522) (227 – 856)	0,1323
FFM (g)	2204 (2059 – 2509) (1602 – 3062)	2127 (1884 – 2359) (1542 – 2811)	0,0305*

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse
Angaben als Median, (Q1-Q3), (Min – Max)
P-Wert: ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; * signifikanter Unterschied

Ergebnisse

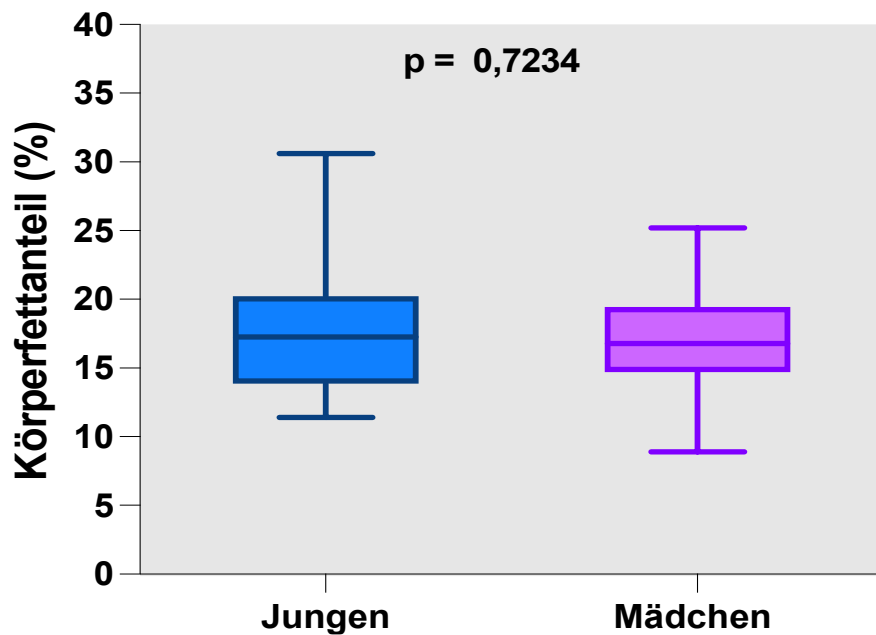


Abbildung 2: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil vor Entlassung bei Jungen vs. Mädchen

Die Boxen entsprechen den jeweiligen Medianen und Quartilen. Die Whisker stellen die Spannbreite der gesamten Daten dar. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3.3.3 Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten

Insgesamt $n = 35$ Jungen und $n = 33$ Mädchen nahmen an der Follow-Up-Messung im Alter von 4 Monaten teil. In der Tabelle 8 werden die Messergebnisse der Untersuchung dargestellt. Die Messungen wurden im PMA von 57,4 bzw. 58,0 Wochen durchgeführt und die Jungen waren zu diesem Zeitpunkt im Median 885 g schwerer als die Mädchen ($p = < 0,0001$).

Analog zum Körpergewicht zeigte sich ebenfalls die Fettmasse und die fettfreie Masse der Jungen signifikant höher ($p = 0,0087$ und $p = 0,0027$).

Der BF% betrug im Median 23,8% für Jungen und 23,5% für Mädchen ($p = 0,3454$). Es zeigte sich somit auch in der Follow-Up Untersuchung kein signifikanter Unterschied für den prozentualen Körperfettanteil zwischen den Geschlechtern (Abbildung 3).

Ergebnisse

Tabelle 8: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der Follow-Up- Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten – Vergleich Jungen und Mädchen

	Jungen	Mädchen	p-Wert
Anzahl n	35	33	
PMA bei Messung (Wochen)	57,4 (57,1- 59,1) (51,6 - 64,1)	58,0 (57,3- 59,0) (56,6 - 69,1)	0,1467
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	213 (196 – 227) (169 – 247)	213 (199 – 222) (190 – 302)	0,9489
Körperlänge bei Messung (cm)	63,0 (61,4 – 64,4) (56,2 – 68,0)	61,4 (59,0 – 63,0) (57,1 – 65,8)	0,0117*
SDS Gewicht bei Messung	-0,93 (-1,63 - 0,02) (-3,36 - 0,65)	-1,89 (-2,33 (-) -1,20) (-3,50 - 1,20)	0,0263*
BM (g)	6258 (5837 – 6973) (5079 – 7543)	5373 (5055 – 5849) (4595 – 7235)	<0,0001*
BF % (%)	23,8 (21,4 - 28,1) (13,9 - 37,1)	23,5 (20,6 – 27,0) (9,8 - 29,6)	0,3454
FFM % (%)	76,2 (72,0 - 78,7) (62,9 - 86,1)	76,5 (73,0 - 79,4) (70,4 - 90,2)	0,3454
FM (g)	1539 (1294 – 1916) (813 – 2427)	1223 (1110 – 1519) (565 – 2134)	0,0087*
FFM (g)	4747 (4365 – 5157) (3761 – 5926)	4176 (4015 – 4679) (3470 – 5276)	0,0027*

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse
Angaben als Median, (Q1-Q3), (Min – Max)
P-Wert: ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; * signifikanter Unterschied

Ergebnisse

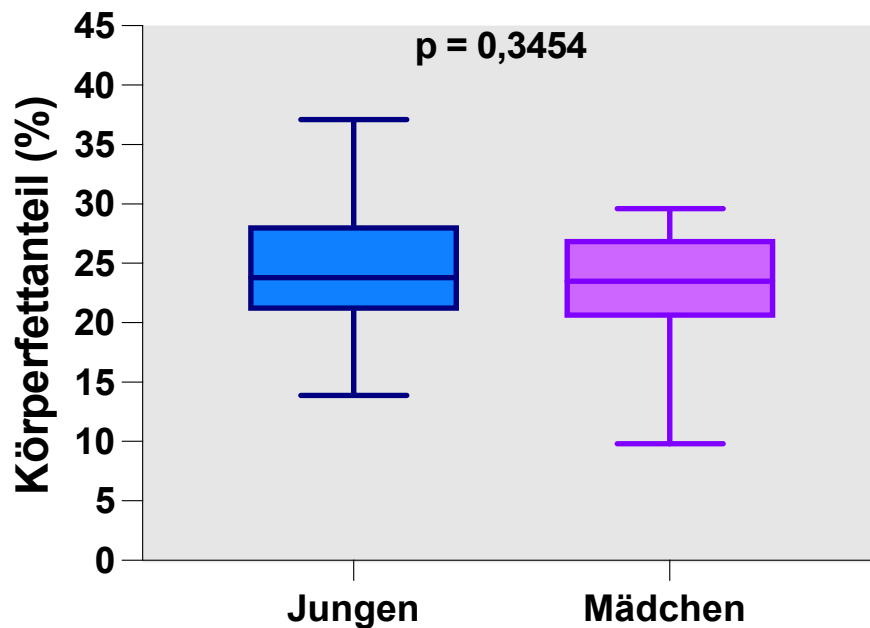


Abbildung 3: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil Follow-Up Jungen vs. Mädchen

Die Boxen entsprechen den jeweiligen Medianen und Quartilen. Die Whisker stellen die Spannweite der gesamten Daten dar. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3.4 Darstellung der Messergebnisse von Frühgeborenen < 28 SSW im Vergleich zu Frühgeborenen ≥ 28 SSW bei Geburt

3.4.1 Demografische und klinische Daten

Tabelle 9 stellt die demografischen und klinischen Daten der Frühgeborenen abhängig von ihrem Gestationsalter bei Geburt dar. Die Daten der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bei Geburt kleiner 28 SSW wurden den Daten der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bei Geburt größer 28 SSW gegenübergestellt. Dargestellt werden sowohl normal als auch nicht normal verteilte Daten zur besseren Vergleichbarkeit als Median, Interquartilenbereich (1. Quartil – 3. Quartil, Q1 – Q3), Minimum und Maximum (Min – Max) in den Tabellen 9 bis 11.

Ergebnisse

Das Gestationsalter bei Geburt betrug für die FG < 28 SSW im Median 26,6 SSW und für die FG ≥ 28 SSW im Median 29,6 SSW. Im Median lag das Geburtsgewicht der FG ≥ 28 SSW um 358 g höher als bei den FG < 28 SSW.

Tabelle 9: Demografische und klinische Daten der Frühgeborenen < vs. ≥ 28 SSW

	FG < 28 SSW	FG ≥ 28 SSW
Anzahl gesamt n	67	38
Geschlecht (m / w)	28 / 39	20 / 18
Mehrlingsgeborene	25	18
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	26,6 (25,4 - 27,1) (23,3 - 27,9)	29,6 (28,6 – 30,7) (28,0 - 31,7)
Geburtsgewicht (g)	730 (633 - 903) (340 – 1100)	1088 (860 - 1398) (715 – 1800)
Geburtsgewicht - SDS	-0,99 (-1,60 (-) -0,54) (-3,83 - 0,92)	-1,16 (-1,94 (-) -0,19) (-3,02 - 0,92)
Geburts-Körperlänge (cm)	33,0 (31,0 – 35,0) (26,5 – 47,0)	37,0 (35,6 – 40,8) (33,0 – 48,0)
Geburts-Kopfumfang (cm)	23,5 (22,0- 24,2) (18,5 - 26,5)	26,0 (25,0- 28,0) (22,3 – 31,0)
10 Minuten APGAR	9 (8- 9) (4 – 10)	9 (9- 10) (7 – 10)
Nabelarterien-pH	7,30 (7,24- 7,35) (6,96 - 7,43)	7,30 (7,25- 7,35) (7,10 - 7,46)

Abk.: n – Anzahl, m – männlich, w – weiblich, SSW – Schwangerschaftswochen, g – Gramm, SDS – Standard Deviation Score, cm - Zentimeter

3.4.2 Körperzusammensetzung vor Entlassung

Die Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung werden in der Tabelle 10 geordnet nach dem Gestationsalter bei Geburt dargestellt. Die FG \geq 28 SSW wurden im Median im korrigierten Alter von 37,5 Wochen gemessen. Dagegen lag das korrigierte Alter bei Messung für die FG $<$ 28 SSW im Median um 0,6 Wochen höher ($p = 0,0174$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für den prozentualen Fettanteil in beiden Gruppen ($p = 0,1242$). Zur graphischen Gegenüberstellung des BF % wurde in Abbildung 4 ein Box- and Whisker-Plot erstellt.

Ergebnisse

Tabelle 10: Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung nach Gestationsalter bei Geburt

	FG < 28 SSW	FG ≥ 28 SSW	P-Wert
Anzahl n	67	38	
PMA bei Messung (Wochen)	38,1 (36,7 - 39,9) (34,4 - 48,9)	37,5 (36,1 - 38,3) (34,7 - 43,6)	0,0174*
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	79 (67 - 98) (52 - 151)	53 (45 - 62) (23 - 99)	<0,0001*
Chronologisches Alter bei Entlassung (Tage)	89 (75 - 106) (56 - 153)	58 (49 - 67) (25 - 102)	<0,0001*
Körperlänge bei Messung (cm)	45,0 (43,9 - 47,0) (40,0 - 51,0)	45,3 (44,0 - 46,9) (41,0 - 50,0)	0,8849
SDS Gewicht bei Messung	-0,77 (-1,45 (-) -0,26) (-9,75 - 0,54)	-0,84 (-1,46 (-) -0,31) (-2,63 - 1,21)	0,5615
BM (g)	2671 (2395 - 3024) (1900 - 3797)	2510 (2317 - 2786) (1873 - 3497)	0,1672
BF % (%)	17,0 (15,1 - 20,2) (8,9 - 25,2)	16,8 (13,1- 18,1) (10,7 - 30,6)	0,1242
FFM % (%)	83,0 (79,9 - 85,0) (74,8 - 91,1)	83,3 (81,9 - 86,9) (69,4 - 89,3)	0,1242
FM (g)	436 (370 - 595) (227 - 951)	403 (332 - 469) (232 - 863)	0,1035
FFM (g)	2227 (2025 - 2457) (1577 - 2903)	2083 (1960 - 2322) (1542 - 3062)	0,2569

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse
Angaben als Median, (Q1-Q3), (Min – Max)
P-Wert: ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; * signifikanter Unterschied

Ergebnisse

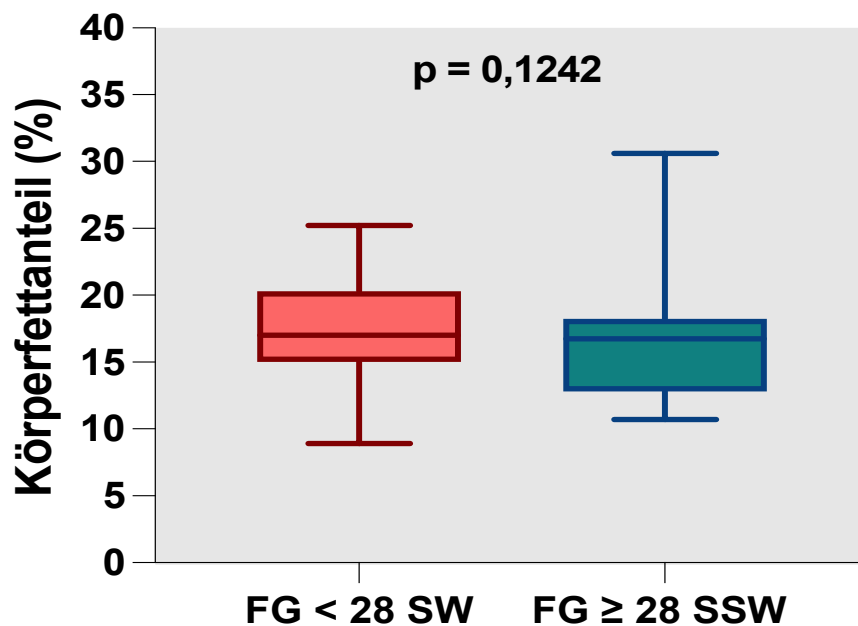


Abbildung 4: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil vor Entlassung FG < 28 SSW vs. FG ≥ 28 SSW

Die Boxen entsprechen den jeweiligen Medianen und Quartilen. Die Whisker stellen die Spannweite der gesamten Daten dar. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3.4.3 Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten

Analog zum prozentualen Körperfettanteil bei Entlassung konnte in der Follow-Up-Messung mit 4 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Der mediane prozentuale Körperfettanteil lag für FG < 28 SSW bei 23,5 % und für FG ≥ 28 SSW bei 25,1 % ($p = 0,1785$) (Tabelle 11 und Abbildung 5).

Ergebnisse

Tabelle 11: Ergebnisse der Körperzusammensetzung zum Zeitpunkt der Follow-Up-Messung nach Gestationsalter bei Geburt

	FG < 28 SSW	FG ≥ 28 SSW	p-Wert
Anzahl n	40	28	
PMA bei Messung (Wochen)	57,4 (57,1 - 58,9) (51,6 - 69,7)	57,9 (57,1 - 59,1) (56,4 - 64,1)	0,5206
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	222 (213 – 226) (169 – 302)	195 (193 – 208) (185 – 240)	<0,0001*
Körperlänge bei Messung (cm)	62,0 (59,3 – 63,6) (56,2 – 68,0)	62,4 (60,9 – 64,1) (57,7 – 66,8)	0,3169
SDS Gewicht bei Messung	-1,61 (-2,14 (-) -0,38) (-3,26 - 0,44)	-1,09 (-1,98 (-) -0,12) (-3,50 - 1,20)	0,1996
BM (g)	5705 (5248 - 6345) (4684 – 7543)	6057 (5362 – 6959) (4595 – 7438)	0,2407
BF % (%)	23,5 (20,5 - 27,1) (9,8 - 32,7)	25,1 (22,4 – 28,0) (17,7 - 37,1)	0,1785
FFM % (%)	76,6 (72,9 - 79,5) (67,3 - 90,2)	74,9 (72,0 – 77,6) (62,9 – 82,3)	0,1785
FM (g)	1351 (1126 - 1626) (565 – 2188)	1450 (1223 - 1984) (882 – 2427)	0,1097
FFM (g)	4476 (4099 – 4897) (3470 – 5926)	4643 (4105 - 5089) (3517 - 5468)	0,5901

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse
Angaben als Median, (Q1-Q3), (Min – Max)

P-Wert: ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; * signifikanter Unterschied

Ergebnisse

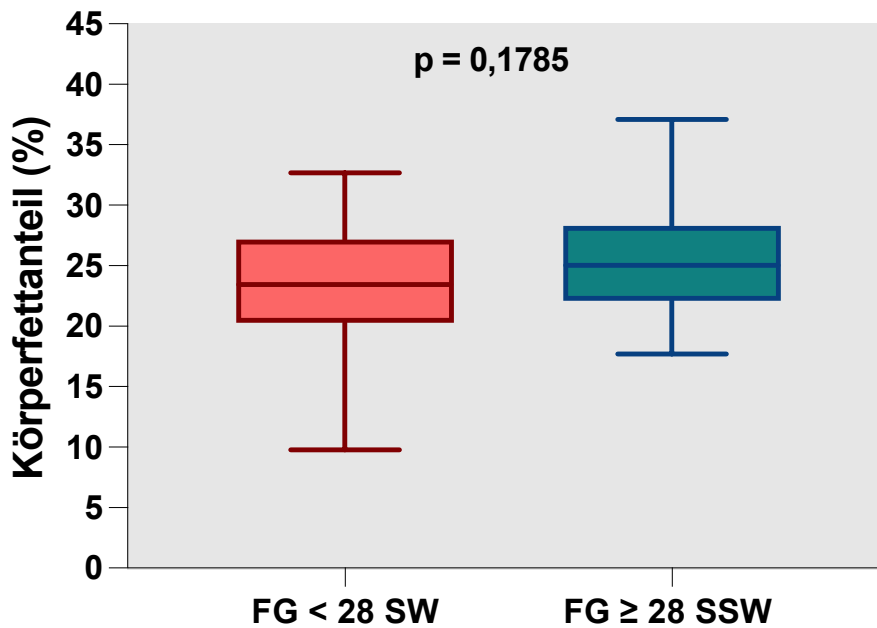


Abbildung 5: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil Follow-Up FG < 28 SSW vs. FG ≥ 28 SSW

Die Boxen entsprechen den jeweiligen Medianen und Quartilen. Die Whisker stellen die Spannweite der gesamten Daten dar. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3.5 Darstellung der Messergebnisse für AGA- vs. SGA-Frühgeborene

3.5.1 Demografische und klinische Daten

Die demografischen und klinischen Daten abhängig vom Standard Deviation Score des Geburtsgewichts (siehe Kapitel 2.3.5.) werden in Tabelle 12 dargestellt. Gegenübergestellt werden dabei eutrophe FG (AGA, $n = 65$) und hypotrophe FG mit einem Geburtsgewicht- SDS- Wert $< -1,28$ d.h. kleiner der 10. Perzentile (SGA, $n = 40$).

Die Daten werden als Median, Interquartilenbereich (1. Quartil – 3. Quartil, Q1 – Q3), Minimum und Maximum dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 12: Demografische und klinische Daten der AGA- und SGA-Frühgeborenen

	AGA	SGA
Anzahl gesamt n	65	40
Geschlecht (m / w)	32 / 33	16 / 24
Gestationsalter (< 28 SSW / > 28 SSW)	44 / 21	23 / 17
Mehrlingsgeborene	28	5
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	27,1 (25,9 – 28,4) (23,3 - 31,7)	27,3 (26,5 – 28,8) (24,0 – 31,3)
Geburtsgewicht (g)	940 (780 - 1124) (595 – 1800)	723 (519 - 841) (340 – 1200)
Geburtsgewicht - SDS	-0,56 (-0,89 (-) -0,14) (-1,26 - 0,92)	-2,13 (-2,65 (-) -1,59) (-3,83 (-) -1,32)
Geburts-Körperlänge (cm)	35 (33- 38) (29 – 48)	33,3 (30,9 – 35,5) (26,5 – 39,0)
Geburts-Kopfumfang (cm)	24,7 (23,5 – 26,0) (21,0 – 31,0)	23,5 (22,0 – 25,0) (18,5 – 28,0)
10 Minuten APGAR	9 (8 – 9) (6 – 10)	9 (9 - 10) (4 – 10)
Nabelarterien-pH	7,32 (7,27 - 7,36) (7,05 - 7,46)	7,27 (7,22 - 7,31) (6,96 - 7,41)

Abk.: n – Anzahl, m – männlich, w – weiblich, SSW – Schwangerschaftswochen, g – Gramm, SDS – Standard Deviation Score, cm - Zentimeter

Der Standard-Deviation-Score bei Geburt betrug für die AGA- FG im Median - 0,56 und für die SGA – FG -2,13. Die AGA- FG waren bei Geburt im Median 217 g schwerer.

3.5.2 Körperzusammensetzung vor Entlassung

Das mediane postmenstruale Alter bei Messung vor Entlassung betrug für die AGA-FG 37,4 Wochen und für die SGA-FG 38,1 Wochen, $p = 0,0401$ (Tabelle 13). Die AGA-FG waren bei Entlassung im Median 265 g schwerer als die SGA-FG ($p = 0,0008$) mit einer höheren fettfreien Masse ($p = < 0,0001$).

Der prozentuale Körperfettanteil war bei den SGA-FG im Median um 0,9 % höher, im Vergleich zu AGA-FG aber nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,6995$). Die erhobenen Daten werden in Abbildung 6 in Box- and Whisker-Plots dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 13: Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung bei AGA- und SGA- FG

	AGA	SGA	P-Wert
Anzahl n	65	40	
PMA bei Messung (Wochen)	37,4 (36,0 - 38,7) (34,4 - 42,6)	38,1 (37,1 - 39,5) (35,3 - 48,9)	0,0401*
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	67 (53 - 85) (23 – 127)	72 (59 - 96) (34 – 151)	0,3293
Chronologisches Alter bei Entlassung (Tage)	74 (62 - 91) (25 - 136)	82 (63 - 99) (41 – 154)	0,2473
Körperlänge bei Messung (cm)	46,0 (44,0 – 48,0) (41,7 – 51,0)	44,6 (43,0 – 46,0) (40,0 – 51,0)	0,0019*
SDS Gewicht bei Messung	-0,47 (-0,83 (-) -0,04) (-9,75 - 1,21)	-1,55 (-1,96 (-) -1,10) (-4,08 (-) -0,30)	<0,0001*
BM (g)	2671 (2452 - 3119) (2106 – 3797)	2406 (2171 – 2791) (1873 – 3449)	0,0008*
BF % (%)	16,7 (15,0 – 20,0) (8,9 – 25,0)	17,6 (14,8 – 19,1) (11,2 - 30,6)	0,6995
FFM % (%)	83,3 (80,0 – 85,0) (75,0 – 91,1)	82,4 (81,0 – 85,2) (69,4 – 88,8)	0,6995
FM (g)	424 (376 - 591) (227 – 951)	408 (338 - 499) (232 - 863)	0,1974
FFM (g)	2246 (2075 – 2556) (1811 – 3062)	2027 (1833 – 2255) (1542 – 2811)	<0,0001*

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse
Angaben als Median, (Q1-Q3), (Min – Max)
P-Wert: ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; * signifikanter Unterschied

Ergebnisse

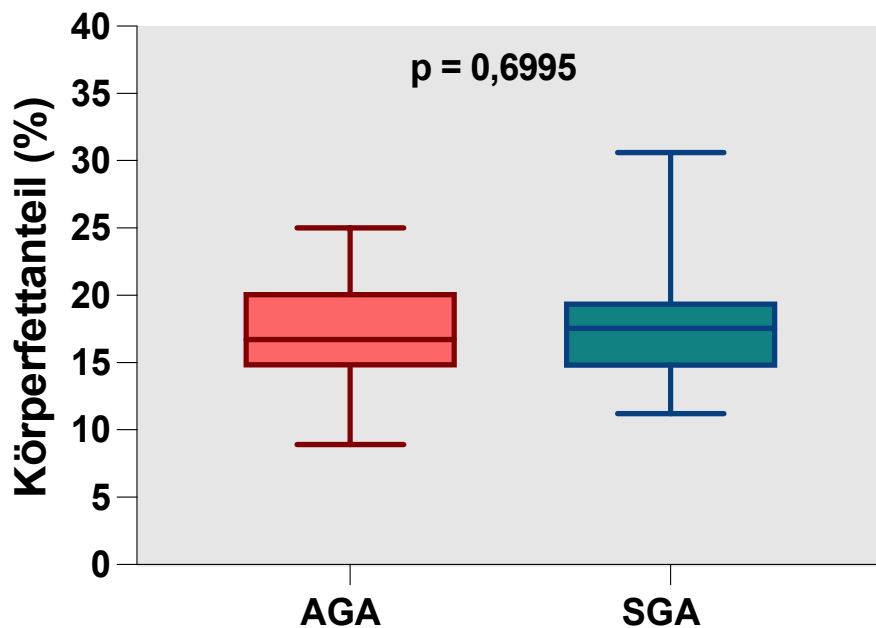


Abbildung 6: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil vor Entlassung AGA vs. SGA

Die Boxen entsprechen den jeweiligen Medianen und Quartilen. Die Whisker stellen die Spannbreite der gesamten Daten dar. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3.5.3 Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten

An der Follow-Up- Messung im Alter von 4 Monaten nahmen $n= 40$ ehemalige AGA-FG und $n= 28$ ehemalige SGA-FG teil (Tabelle 14). Die SGA-FG wogen im Median 648 g weniger als die AGA-FG ($p = 0,0075$). Der prozentuale Körperfettanteil von SGA- FG lag bei 22,0 % im Vergleich zu 26,7 % bei AGA-FG ($p = 0,0032$, Abbildung 7). Im Vergleich zur ersten Messung zeigte die Follow-Up-Untersuchung zudem signifikante Unterschiede für die prozentuale fettfreie Masse und die Fettmasse ($p = 0,0032$ und $p = 0,0003$).

Ergebnisse

Tabelle 14: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der Follow-Up- Messung der AGA- und SGA- FG

	AGA	SGA	p-Wert
Anzahl n	40	28	
PMA bei Messung (Wochen)	57,4 (57,1 – 58,9) (51,6 - 60,1)	57,9 (57,3 - 59,1) (56,4 - 69,7)	0,2949
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	213 (199 – 224) (169 – 247)	213 (197 – 223) (185 – 302)	0,9580
Körperlänge bei Messung (cm)	62,6 (61,4 – 64,2) (57,3 – 68,0)	60,4 (59,0 – 63,1) (56,2 – 66,8)	0,0147*
SDS Gewicht bei Messung	-0,97 (-1,79 - 0,14) (-3,50 - 1,20)	-1,95 (-2,51 (-) -1,26) (-3,36 - 1,07)	0,0015*
BM (g)	6157 (5624 – 6943) (4595 – 7543)	5509 (5212 – 5853) (4700 – 7438)	0,0075*
BF % (%)	26,7 (22,7 - 28,3) (13,8 - 37,1)	22,0 (19,8 - 26,4) (9,8 - 29,5)	0,0032*
FFM % (%)	73,3 (71,7 - 77,3) (62,9 - 86,2)	78,0 (73,6 - 80,2) (70,5 - 90,2)	0,0032*
FM (g)	1547 (1314 - 1946) (742 – 2427)	1150 (1071 – 1431) (565 – 2168)	0,0003*
FFM (g)	4589 (4172 – 4977) (3470 – 5926)	4284 (4080 – 4781) (3548 – 5393)	0,1736

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse
Angaben als Median, (Q1-Q3), (Min – Max)

P-Wert: ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; * signifikanter Unterschied

Ergebnisse

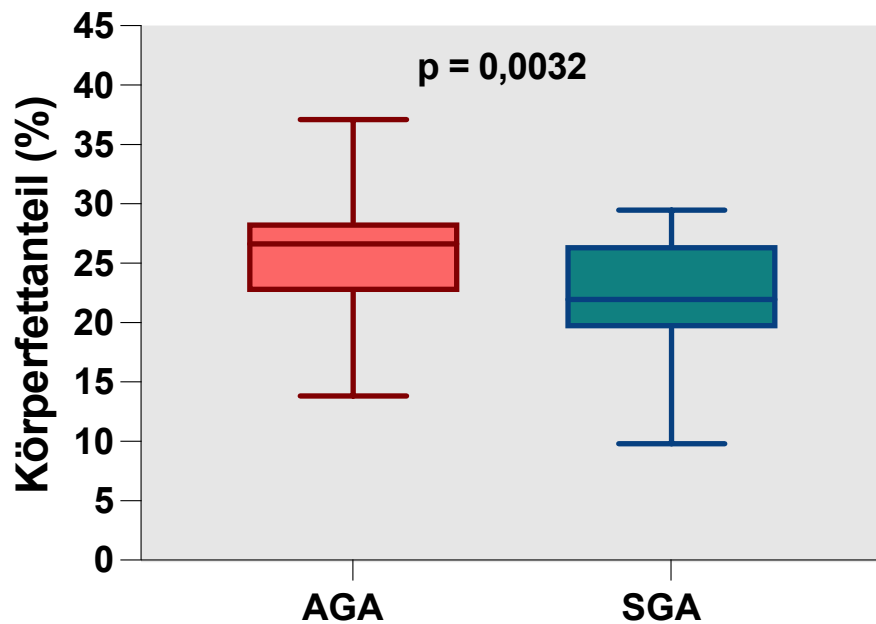


Abbildung 7: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil bei Follow-Up AGA vs. SGA

Die Boxen entsprechen den jeweiligen Medianen und Quartilen. Die Whisker stellen die Spannbreite der gesamten Daten dar. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3.6 Darstellung der Messergebnisse von Einlings- und Mehrlingsfrühgeborenen

3.6.1 Demografische und klinische Daten

Von den insgesamt $n = 105$ Frühgeborenen waren $n = 33$ Kinder Mehrlingsfrühgeborene. Die demografischen und klinischen Daten der Einlinge werden in Tabelle 15 den Daten der Mehrlingsgeborenen gegenübergestellt. Die Darstellung erfolgt mittels Medians, Quartile (P25-P75), Minimum und Maximum.

Ergebnisse

Tabelle 15: Demografische und klinische Daten der Einlinge vs. Mehrlinge

	Einlinge	Mehrlinge
Anzahl gesamt n (%)	72 (69%)	33 (31%)
davon Zwillinge	-	25 (76%)
davon Drillinge	-	8 (24%)
Geschlecht (m / w)	38 / 34	10 / 23
Gestationsalter (< 28 SSW / ≥ 28 SSW)	42 / 30	25 / 8
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	27,3 (26,4 - 29,4) (24,0 - 31,7)	27,0 (25,4 - 27,9) (23,3 - 31,7)
Geburtsgewicht (g)	885 (714 - 1039) (340 - 1800)	835 (650 - 940) (400 - 1760)
Geburtsgewicht - SDS	-1,11 (-2,07 (-) -0,49) (-3,83 - 0,92)	-0,99 (-1,39 (-) -0,42) (-3,05 - 0,92)
Geburts-Körperlänge (cm)	35,0 (33,0 - 37,6) (26,5 - 48,0)	34,0 (32,0 - 36,0) (27,0 - 45,0)
Geburts-Kopfumfang (cm)	24,0 (23,0 - 25,5) (18,5 - 31,0)	24,0 (22,5 - 25,0) (21,0 - 30,0)
10 Minuten APGAR	9 (8 - 9) (4 - 10)	9 (8 - 10) (6 - 10)
Nabelarterien-pH	7,28 (7,23 - 7,34) (6,96 - 7,43)	7,31 (7,27 - 7,37) (7,10 - 7,46)

Abk.: n – Anzahl, m – männlich, w – weiblich, SSW – Schwangerschaftswochen, g – Gramm, SDS – Standard Deviation Score, cm - Zentimeter

Das mediane Geburtsgewicht lag bei Einlingen um 50 g höher als bei Mehrlingen. Kein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen Gestationsalters bei Geburt beider Gruppen.

3.6.2 Körperzusammensetzung vor Entlassung

Der Körperfettanteil der Einlinge vor Entlassung betrug im Median 17%, der Körperfettanteil der Mehrlinge im Median 16,8% (Tabelle 16, p = 0,5603).

Ergebnisse

Abbildung 8 zeigt Boxplots zur grafischen Gegenüberstellung.

Tabelle 16: Ergebnisse der Körperzusammensetzung vor Entlassung bei Einlingen und Mehrlingen

	Einlinge	Mehrlinge	P-Wert
Anzahl n	72	33	
PMA bei Messung (Wochen)	37,6 (36,1 - 39) (34,4 - 43,6)	38,1 (36,4 – 39,1) (35,3 - 48,9)	0,3431
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	68 (52 – 85) (23 – 121)	73 (59 – 98) (42 – 151)	0,1305
Chronologisches Alter bei Entlassung (Tage)	75 (62 – 92) (25 – 130)	82 (65 – 108) (44 – 154)	0,1983
Körperlänge bei Messung (cm)	45,0 (43,4 – 47,0) (40,0 – 51,0)	45,5 (45,0 – 48,0) (42,0 – 51,0)	0,1103
SDS Gewicht bei Messung	-0,68 (-1,51 (-) -0,25) (-4,08 - 1,21)	-0,90 (-1,13 (-) -0,62) (-9,75 - 0,50)	0,4348
BM (g)	2577 (2363 – 2917) (1873 – 3797)	2663 (2314 – 3090) (2054 – 3584)	0,7547
BF % (%)	17,0 (14,9 – 19,4) (8,9 - 30,6)	16,8 (14,5 – 20,3) (11,0 - 24,6)	0,5603
FFM % (%)	83,0 (80,6 – 85,1) (69,4 - 91,1)	83,2 (79,7 – 85,5) (75,4 – 89,0)	0,5603
FM (g)	412 (343 – 540) (227 – 951)	449 (377 – 601) (249 – 856)	0,4951
FFM (g)	2147 (1965 – 2418) (1542 – 3062)	2227 (1983 – 2481) (1764 – 2811)	0,7704

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse
Angaben als Median, (Q1-Q3), (Min – Max)
P-Wert: ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; * signifikanter Unterschied

Ergebnisse

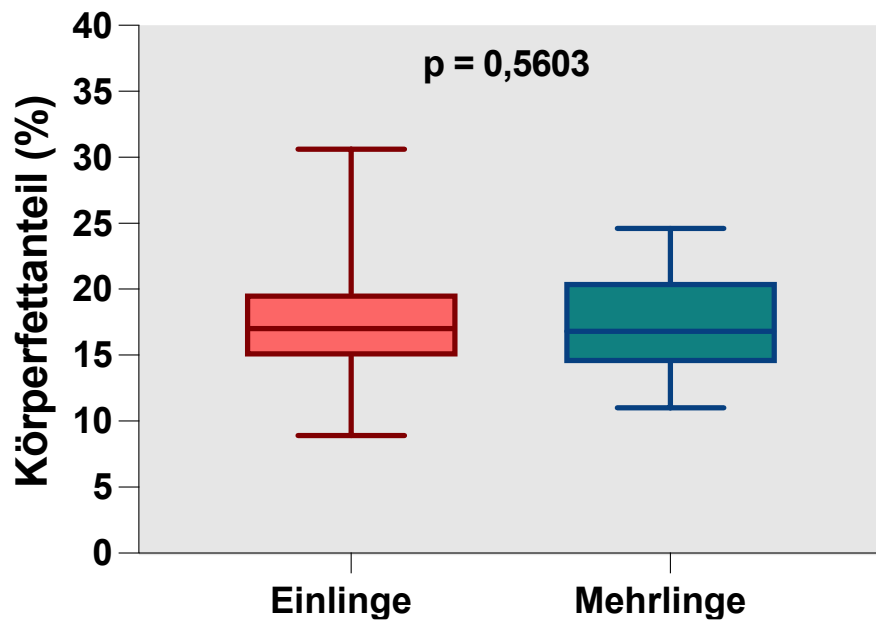


Abbildung 8: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil vor Entlassung Einlinge vs. Mehrlinge

Die Boxen entsprechen den jeweiligen Medianen und Quartilen. Die Whisker stellen die Spannweite der gesamten Daten dar. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3.6.3 Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten

Es nahmen von der ursprünglichen Studienpopulation $n = 48$ Einlinge und $n = 20$ Mehrlinge an der Follow-Up-Untersuchung im korrigierten Alter von 4 Monaten teil. Der Körperfettanteil der Mehrlinge lag im Median um 0,4 % niedriger als bei Einlingen ($p = 0,1490$, Tabelle 17 und Abbildung 9).

Ergebnisse

Tabelle 17: Ergebnisse der Körperzusammensetzung der Follow-Up-Messung bei Einlingen und Mehrlingen

	Einlinge	Mehrlinge	p-Wert
Anzahl n	48	20	
PMA bei Messung (Wochen)	57,4 (57,1 - 58,5) (51,6 - 69,7)	58,9 (57,4 - 59,4) (57,0 - 66,9)	0,0082*
Chronologisches Alter bei Messung (Tage)	212 (197 – 221) (169 – 302)	221 (208 – 233) (192 – 279)	0,0532
Körperlänge bei Messung (cm)	62,1 (59,5 – 63,6) (56,2 – 68,0)	62,5 (60,8 – 64,4) (58,4 – 66,8)	0,3487
SDS Gewicht bei Messung	-1,12 (-2,04 - 0,03) (-3,50 - 1,20)	-1,80 (-2,07 (-) -1,48) (-2,83 - 1,07)	0,1598
BM (g)	6057 (5318 - 6723) (4595 - 7543)	5571 (5313 – 5902) (4955 – 7438)	0,2751
BF % (%)	23,8 (21,5 – 28,0) (15,5 - 37,1)	23,4 (19,9 - 27,1) (9,8 - 29,6)	0,2648
FFM % (%)	76,2 (72,0 - 78,5) (62,9 – 84,5)	76,6 (72,9 – 80,1) (70,4 – 90,2)	0,2648
FM (g)	1447 (1151 – 1857) (771 – 2427)	1275 (1143 – 1543) (565 – 2134)	0,1490
FFM (g)	4589 (4109 – 4921) (3470 – 5767)	4324 (4068 – 5057) (3561 - 5926)	0,6071

Abk.: PMA – Postmenstruelles Alter, cm – Zentimeter, SDS – Standard Deviation Score, BM – Körpermasse, g – Gramm, BF% – Körperfettanteil, FFM % - prozentuale fettfreie Körpermasse, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse
Angaben als Median, (Q1-Q3), (Min – Max)

P-Wert: ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; * signifikanter Unterschied

Ergebnisse

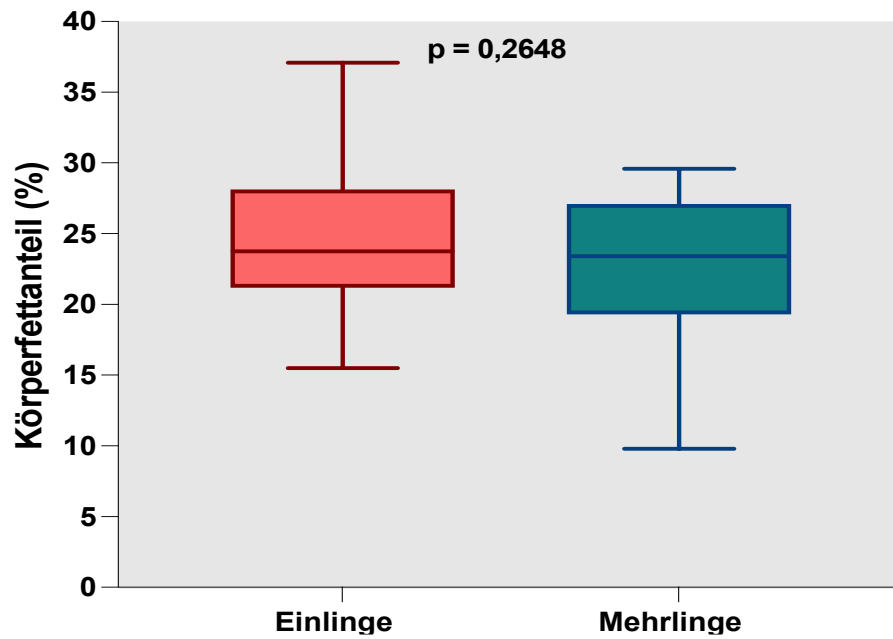


Abbildung 9: Box- and Whisker-Plot Körperfettanteil bei Follow-Up Einlinge vs. Mehrlinge

Die Boxen entsprechen den jeweiligen Medianen und Quartilen. Die Whisker stellen die Spannbreite der gesamten Daten dar. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt

3.7 Korrelation des postmenstruellen Alters bei Messung vor Entlassung mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse

Die Messung der Körperzusammensetzung vor Entlassung fand im Median im PMA von 37,6 Wochen statt. Anhand von Streudiagrammen (Abbildungen 10-12) wurde geprüft, ob und in welchem Ausmaß das PMA zum Zeitpunkt der ersten Messung mit dem prozentualen Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse korrelierte.

Die Korrelation wurde nach erfolgter linearer Regressionsanalyse mit dem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson berechnet, da die Variablen normal verteilt waren. Die lineare Regression wird mit der Funktion $y = a + b \cdot x$ beschrieben.

3.7.1 Korrelation des PMA bei erster Messung mit dem BF%

Die Abbildung 10 zeigt ein Streudiagramm, das das PMA zum Zeitpunkt der ersten Messung und den prozentualen Körperfettanteil aller Studienteilnehmer darstellt.

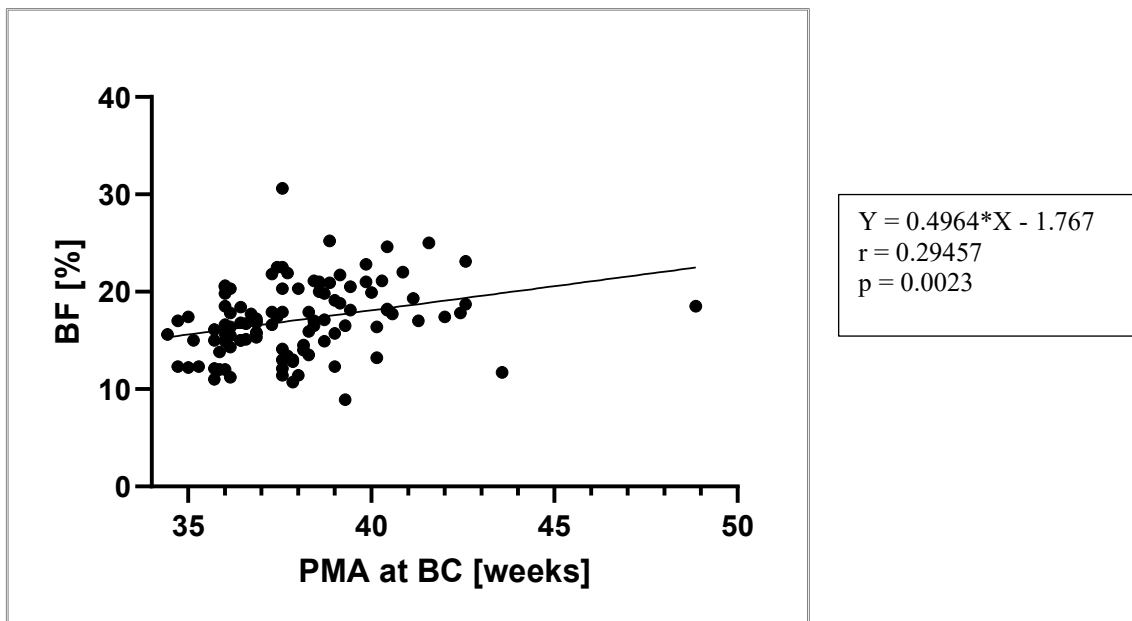


Abbildung 10: PMA zum Zeitpunkt der Messung vor Entlassung vs. BF %

Ergebnisse

Zwischen dem PMA bei erster Messung und dem BF% besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($r = 0,29457$, $p = 0,0023$). Nach oben genannter Funktion zeigt sich eine Zunahme des prozentualen Körperfettanteils um 0,5 % pro Woche.

3.7.2 Korrelation des PMA bei erster Messung mit der FM

Die Abbildung 11 zeigt ein Streudiagramm, dass das PMA zum Zeitpunkt der ersten Messung und die Fettmasse aller Studienteilnehmer darstellt.

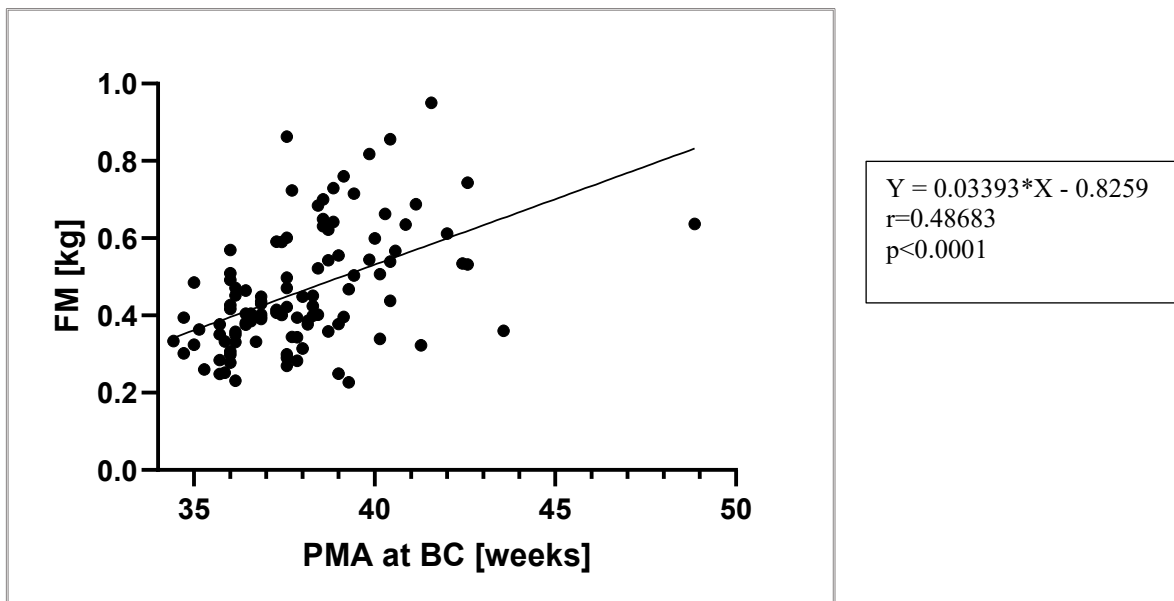


Abbildung 11: PMA zum Zeitpunkt der Messung vor Entlassung vs. FM

Zwischen dem PMA bei erster Messung und der FM besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($r = 0,48683$, $p = < 0,0001$). Nach oben genannter Funktion zeigt sich eine Zunahme der Fettmasse um 34 g pro Woche.

3.7.3 Korrelation des PMA bei erster Messung mit der FFM

Die Abbildung 12 zeigt ein Streudiagramm, das das PMA zum Zeitpunkt der ersten Messung und die fettfreie Masse aller Studienteilnehmer darstellt.

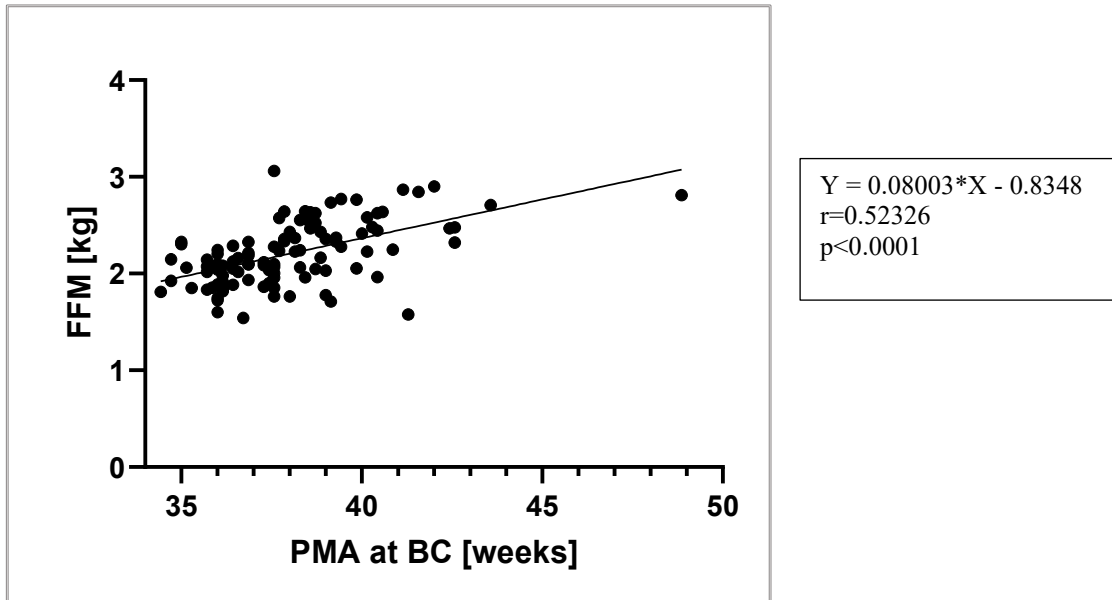


Abbildung 12: PMA zum Zeitpunkt der Messung vor Entlassung vs. FFM

Zwischen dem PMA bei erster Messung und der fettfreien Masse besteht ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation ($r = 0,52326$, $p = < 0,0001$). Nach oben genannter Funktion zeigt sich eine Zunahme der fettfreien Masse um 80 g pro Woche.

3.8 Korrelation des postmenstruellen Alters bei zweiter Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse

Die Messung der Körperzusammensetzung bei der Follow-Up-Untersuchung fand im Median im korrigierten PMA von 57,6 Wochen statt. Analog zu Kapitel 3.7. wurde anhand von Streudiagrammen (Abbildungen 13-15) geprüft, ob und in welchem Ausmaß eine Korrelation bestand.

3.8.1 Korrelation des PMA bei zweiter Messung mit dem BF %

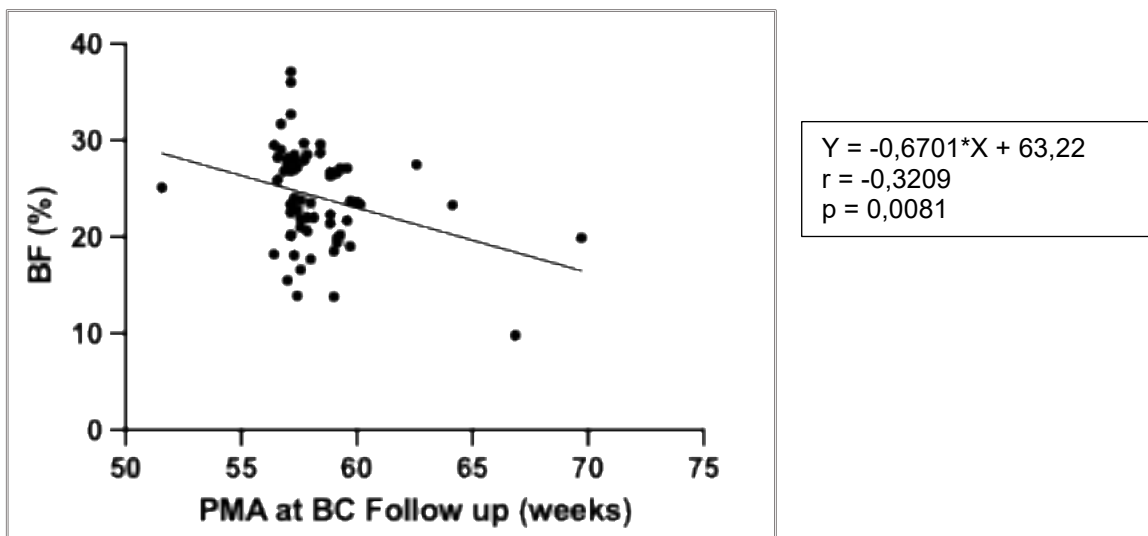


Abbildung 13: PMA zum Zeitpunkt der zweiten Messung vs. BF %

Zwischen dem PMA und dem BF % besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($r = -0,3209$, $p = 0,0081$). Nach oben genannter Funktion zeigt sich eine Abnahme des prozentualen Körperfettanteils um 0,67 % pro Woche.

3.8.2 Korrelation des PMA bei zweiter Messung mit der FM

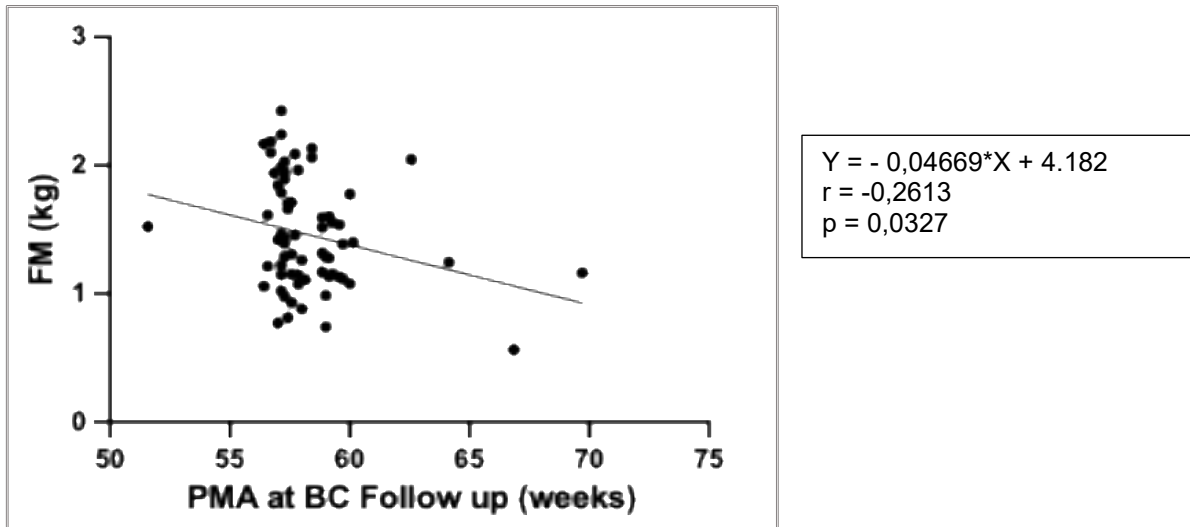


Abbildung 14: PMA zum Zeitpunkt der zweiten Messung vs. FM in kg

Das Streudiagramm in Abbildung 14 stellt eine signifikante Korrelation zwischen dem PMA und dem BF dar ($r = -0,2613$ und $p = 0,0327$). Es zeigt sich eine Abnahme der Fettmasse um 47 g pro Woche.

3.8.3 Korrelation des PMA bei zweiter Messung mit der FFM

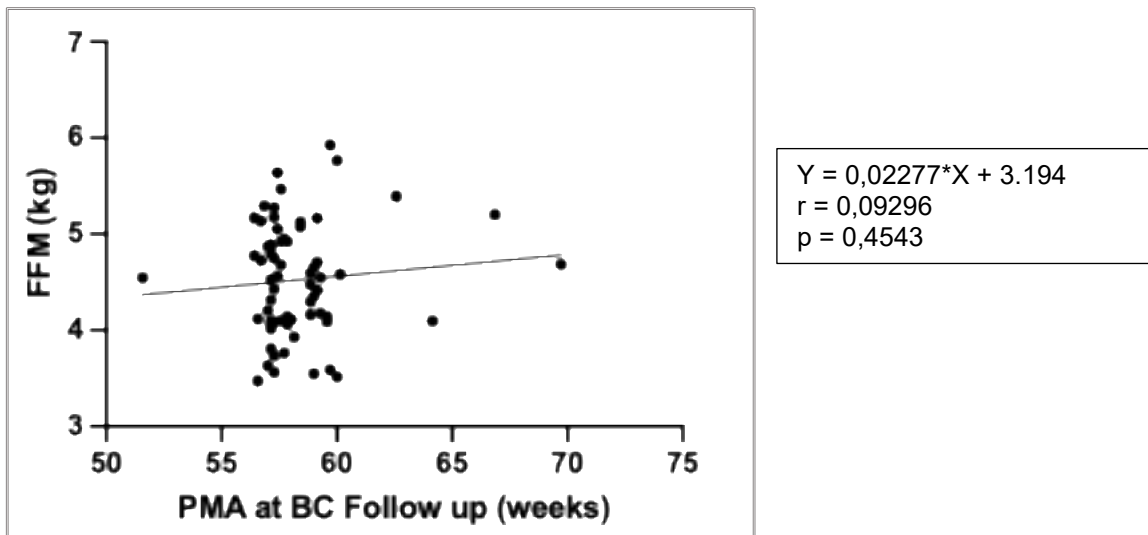


Abbildung 15: PMA zum Zeitpunkt der zweiten Messung vs. FFM in kg

Abbildung 15 zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem PMA zum Zeitpunkt der zweiten Messung und der FFM ($r = 0,09296$ und $p = 0,4543$).

Ergebnisse

Zusammenfassend zeigte sich für die Gesamtkohorte zum Messzeitpunkt vor Entlassung eine Zunahme des prozentualen Körperfettanteils mit zunehmendem postmenstruellem Alter. Dagegen zeigte sich im korrigierten Alter von 4 Monaten eine Abnahme des prozentualen Körperfettanteils mit zunehmendem postmentruellem Alter.

3.9 Zeitdauer des oralen Nahrungsaufbaus

Die Tabelle 18 veranschaulicht die Dauer der teilparenteralen Ernährung aller Kinder, sowie die Anzahl der Tage bis zur Vollendung des enteralen Nahrungsaufbaus. Dieser ist bei einer enteralen Nahrungsmenge von 140 ml/kg KG/d erreicht. Im Median war ein vollständiger Nahrungsaufbau nach 5 Tagen erreicht, parenteral ernährt wurden die Frühgeborenen im Median 4 Tage. Das Maximum von 28 Tagen parenteraler Ernährung erreichte ein Drillings-FG, dass mit 27,2 SSW und 485g zur Welt kam und konsekutiv ein Mekoniumpfropf und pulmonale Komplikationen entwickelte.

Tabelle 18: Dauer der teilparenteralen Ernährung bis zur Vollendung des enteralen Nahrungsaufbaus – gesamte Studienpopulation

	Studienpopulation n=105
Tage gesamt teilparenterale Ernährung	4 (4 - 6) (1 - 28)
Tage gesamt bis orale Ernährung bei 140 ml/kg/d	5 (5 - 7) (4 - 42)

Abk.: n – Anzahl, ml/kg/d – Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag

3.9.1 Korrelation der Dauer der teilparenteralen Nährstoffzufuhr mit dem Körperfettanteil vor Entlassung

Zur Prüfung einer möglichen Korrelation zwischen der Dauer der parenteralen Nährstoffzufuhr und dem Körperfettanteil zum Zeitpunkt der Entlassung wurde ein Streudiagramm (Abbildung 16) erstellt und die Korrelation nach Pearson berechnet.

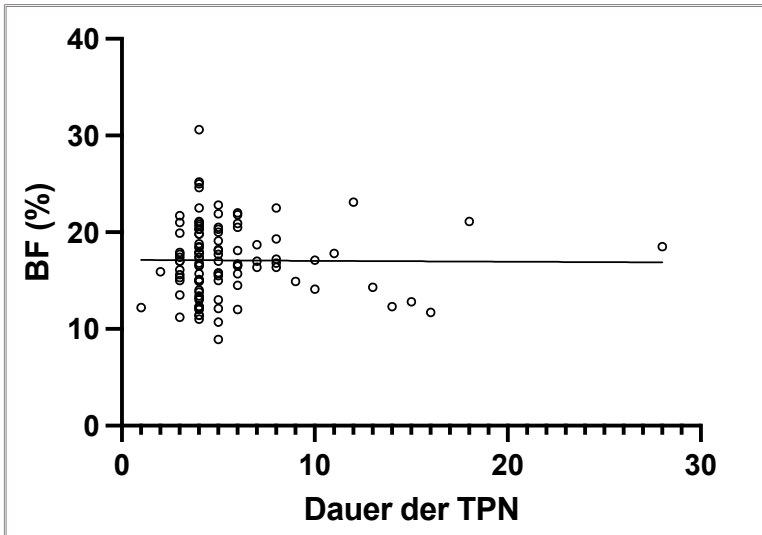


Abbildung 16: Dauer der TPN vs. BF % vor Entlassung

Es bestand keine relevante Korrelation zwischen der Dauer der teilparenteralen Nährstoffzufuhr und dem Körperfettanteil vor Entlassung. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson ergab $r = 0,04296$ und $p = 0,6635$.

3.9.2 Korrelation der Dauer der teilparenteralen Nährstoffzufuhr mit dem Körperfettanteil im korrigierten Alter von 4 Monaten

Analog zu Absatz 3.9.1. wurde mittels eines Streudiagramms geprüft, ob eine Korrelation zwischen der Dauer der parenteralen Nährstoffzufuhr und dem Körperfettanteil im korrigierten Alter von 4 Monaten besteht (Abbildung 17).

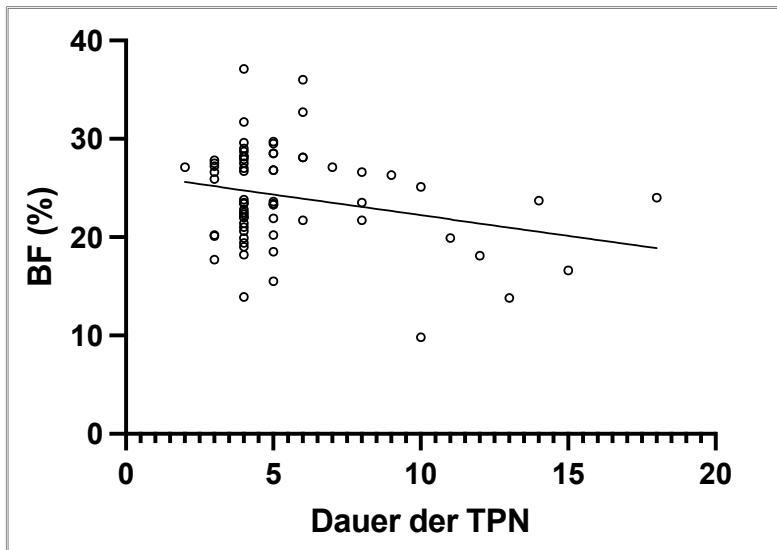


Abbildung 17: Dauer der TPN vs. BF % im korrigierten Alter von 4 Monaten

Auch zwischen der Dauer der TPN und dem Körperfettanteil im korrigierten Alter von 4 Monaten konnte keine Korrelation gezeigt werden ($r = -0,09442$, $p = 0,4438$).

3.10 Korrelation des Körperfettanteils, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei Entlassung mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse im Alter von 4 Monaten

Anhand von Streudiagrammen (Abbildungen 18-20) wurde geprüft, ob und in welchem Ausmaß der BF%, die FM und die FFM bei Entlassung mit dem BF %, der FM und der FFM im Alter von 4 Monaten korrelierte.

Die Korrelation wurde nach erfolgter linearer Regressionsanalyse mit dem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson berechnet.

3.10.1 Korrelation des BF % bei Entlassung mit dem BF % nach 4 Monaten

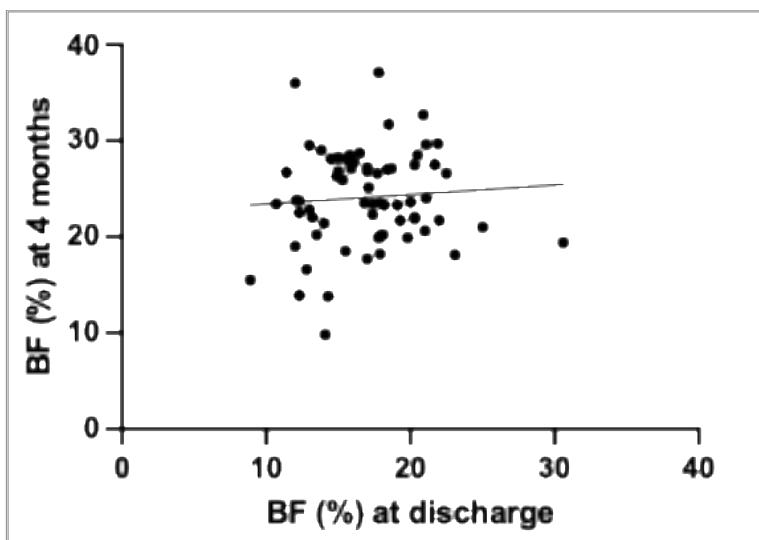


Abbildung 18: BF % bei Entlassung vs. BF% im Alter von 4 Monaten

Es bestand keine relevante Korrelation zwischen dem Körperfettanteil bei Entlassung und dem Körperfettanteil im Alter von 4 Monaten. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson ergab $r = 0,07417$ und $p = 0,5478$.

3.10.2 Korrelation der FM bei Entlassung mit der FM nach 4 Monaten

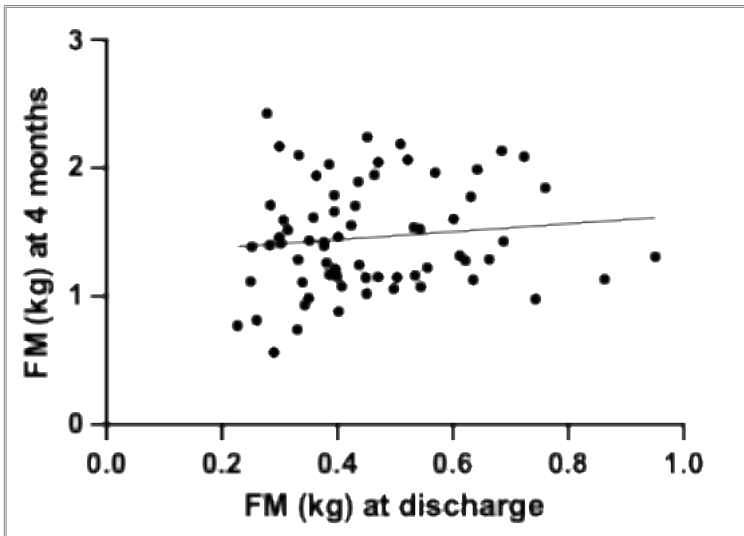


Abbildung 19: FM bei Entlassung vs. FM im Alter von 4 Monaten

Auch zwischen der FM bei Entlassung und der FM im Alter von 4 Monaten konnte keine Korrelation gezeigt werden ($r = 0,1151$, $p = 0,3499$).

3.10.3 Korrelation der FFM bei Entlassung mit der FFM nach 4 Monaten

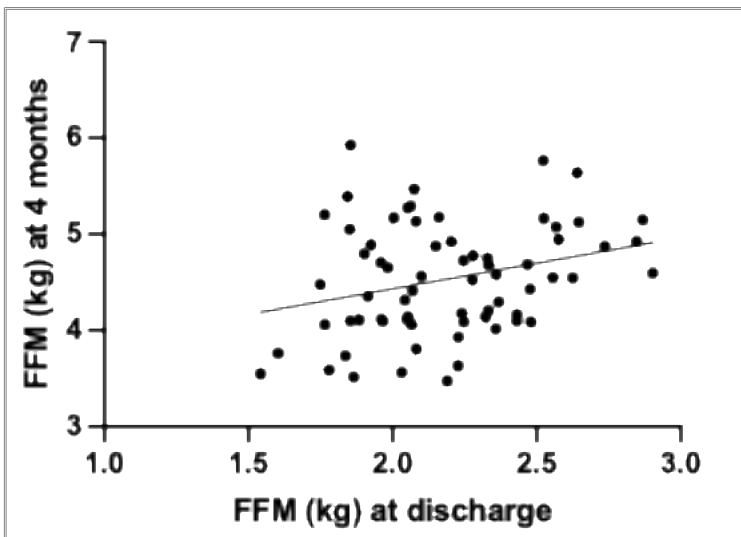


Abbildung 20: FFM bei Entlassung vs. FFM im Alter von 4 Monaten

Das Streudiagramm in Abbildung 20 stellt eine gering ausgeprägte signifikante positive Korrelation zwischen der FFM bei Entlassung und der FFM im Alter von 4 Monaten dar ($r = 0,2824$ und $p = 0,0196$).

3.11 Korrelation des Geburtsgewichts und des GG-SDS mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei erster Messung vor Entlassung

3.11.1 Korrelation GG und GG-SDS bei erster Messung mit dem BF %

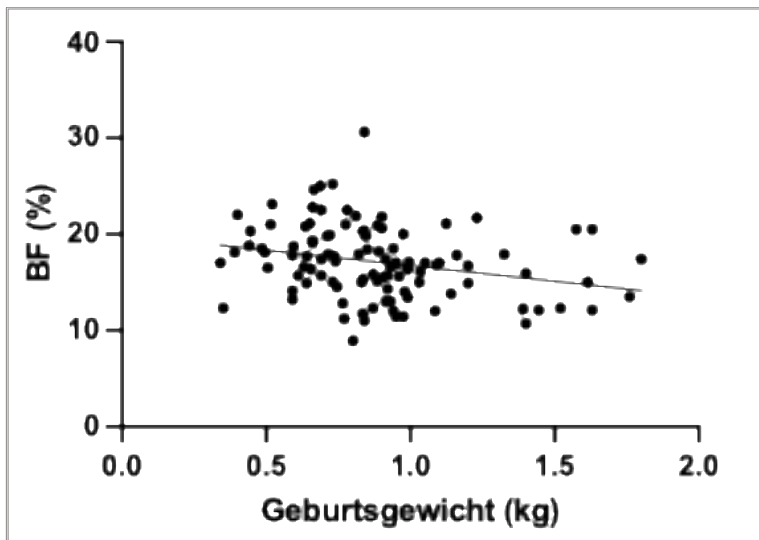


Abbildung 21: GG vs. BF % vor Entlassung

Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem Körperfettanteil bei Messung vor Entlassung. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson ergab $r = -0,2653$ und $p = 0,0062$.

Ergebnisse

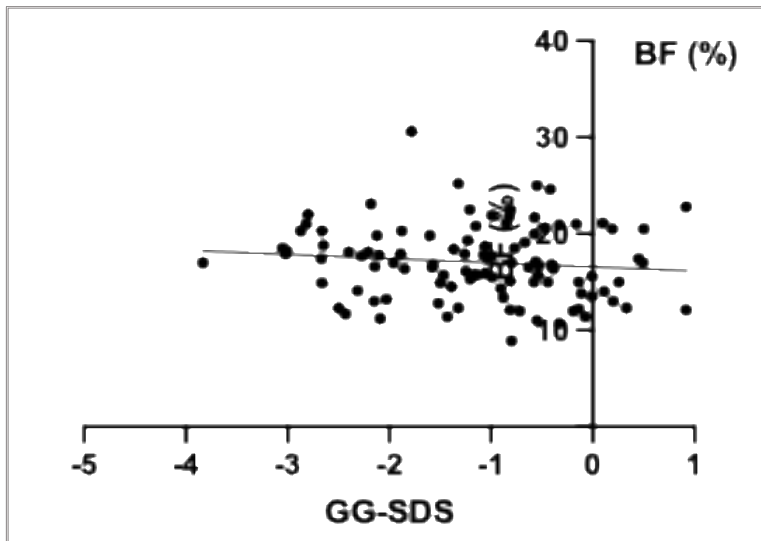


Abbildung 22: GG-SDS vs. BF % vor Entlassung

Das Streudiagramm in Abbildung 22 stellt keine signifikante Korrelation zwischen dem GG-SDS und dem Körperfettanteil bei Messung vor Entlassung dar ($r = -0,1129$ und $p = 0,2563$).

3.11.2 Korrelation GG und GG-SDS bei erster Messung mit der FM

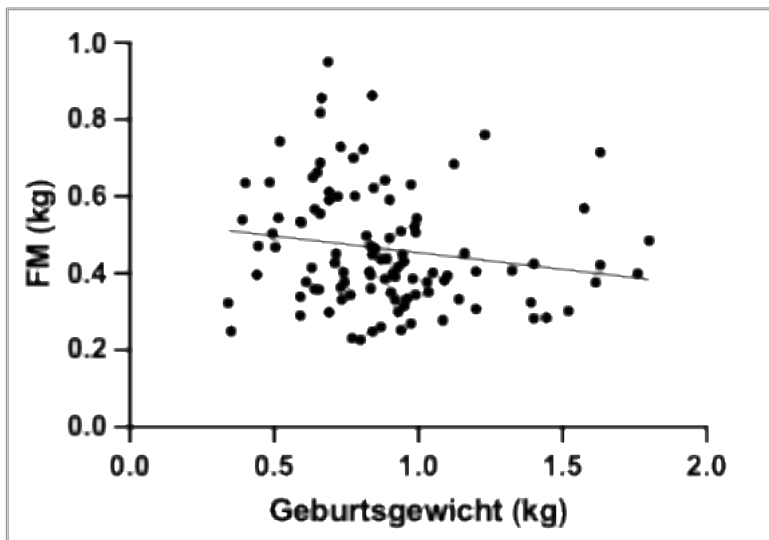


Abbildung 23: GG vs. FM vor Entlassung

Zwischen dem Geburtsgewicht und der Fettmasse vor Entlassung konnte keine Korrelation gezeigt werden ($r = -0,1728$ und $p = 0,0779$).

Ergebnisse

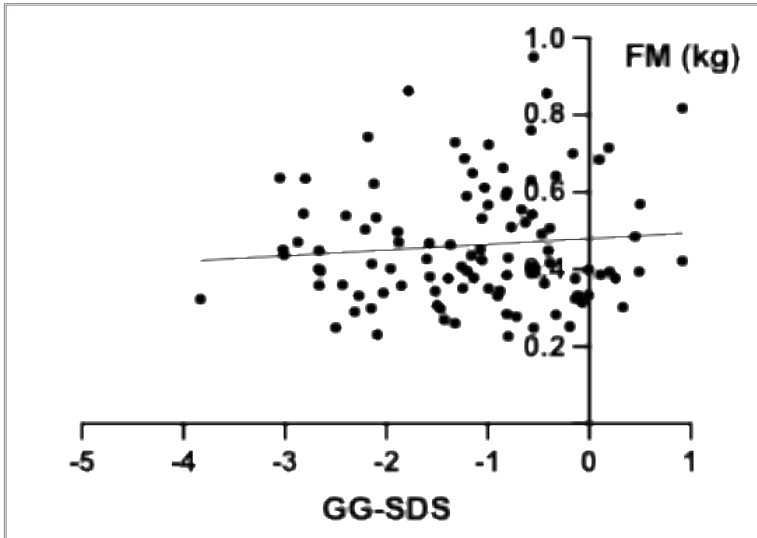


Abbildung 24: GG-SDS vs. FM vor Entlassung

Auch zwischen dem GG-SDS und der Fettmasse vor Entlassung konnte keine Korrelation gezeigt werden ($r = 0,09399$ und $p = 0,3450$).

3.11.3 Korrelation GG und GG-SDS bei erster Messung mit der FFM

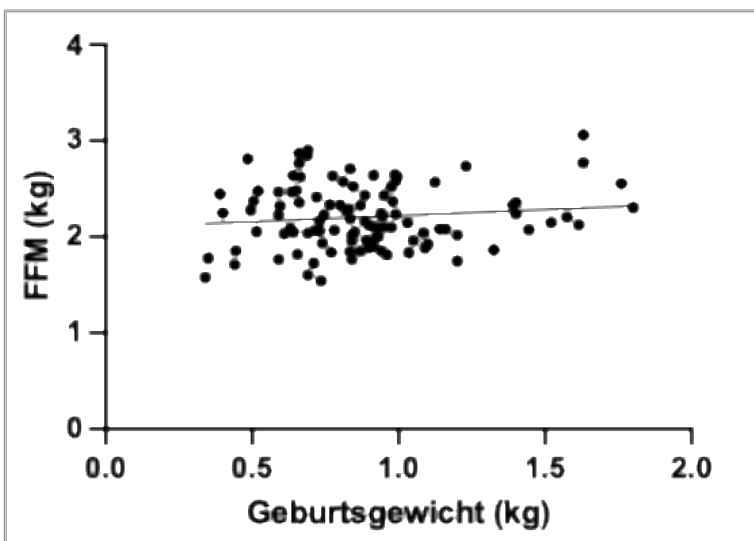


Abbildung 25: GG vs. FFM vor Entlassung

Das Streudiagramm in Abbildung 25 stellt keine signifikante Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der fettfreien Masse vor Entlassung dar ($r = 0,1191$ und $p = 0,2261$).

Ergebnisse

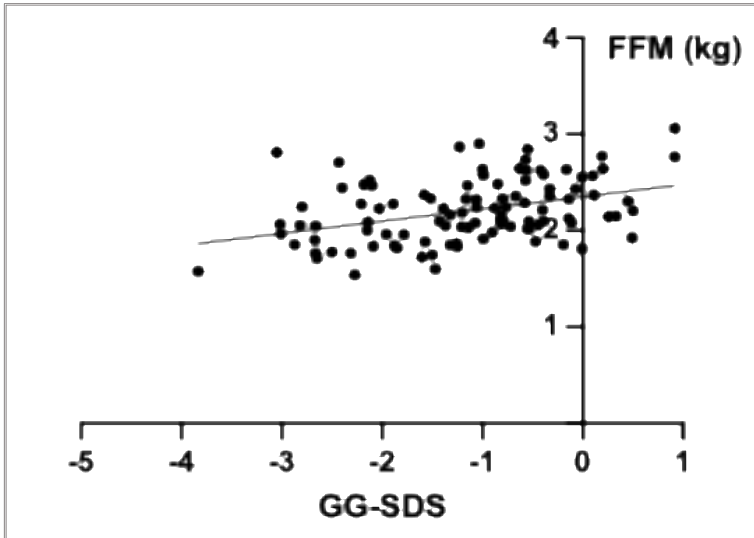


Abbildung 26: GG-SDS vs. FFM vor Entlassung

Zwischen dem GG-SDS und der fettfreien Masse vor Entlassung besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($r = 0,3844$, $p < 0,001$).

3.12 Korrelation des Geburtsgewichts und des GG-SDS mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei zweiter Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten

3.12.1 Korrelation GG und GG-SDS bei zweiter Messung mit dem BF %

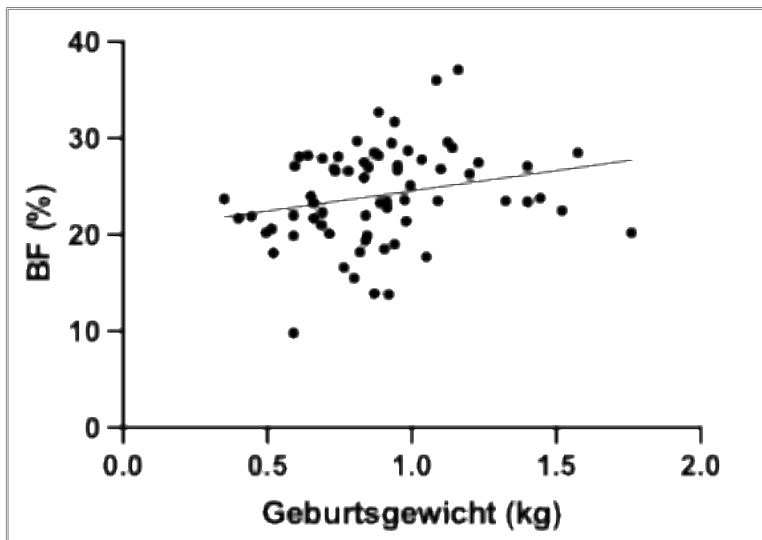


Abbildung 27: GG vs. BF % im Alter von 4 Monaten

Zwischen dem Geburtsgewicht und dem Körperfettanteil besteht keine relevante Korrelation ($r = 0,2354$ und $p = 0,0533$).

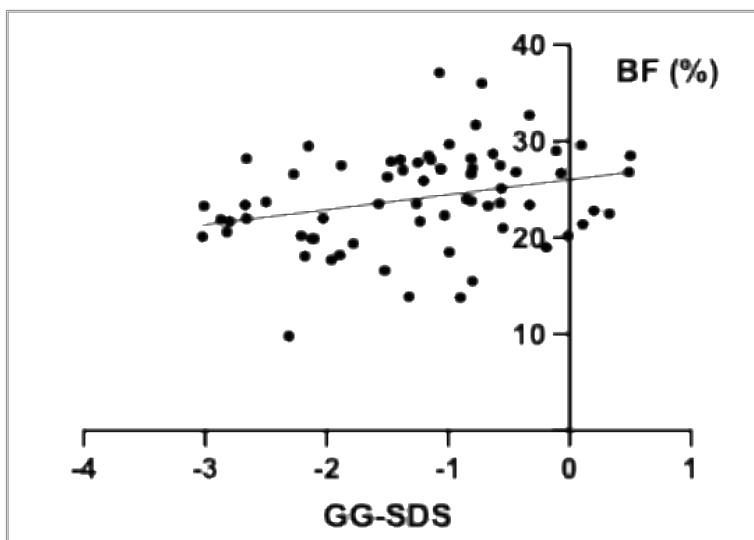


Abbildung 28: GG-SDS vs. BF % im Alter von 4 Monaten

Ergebnisse

Das Streudiagramm in Abbildung 28 stellt eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem GG-SDS und dem BF% im Alter von 4 Monaten dar ($r = 0,2843$ und $p = 0,0188$).

3.12.2 Korrelation GG und GG-SDS bei zweiter Messung mit der FM

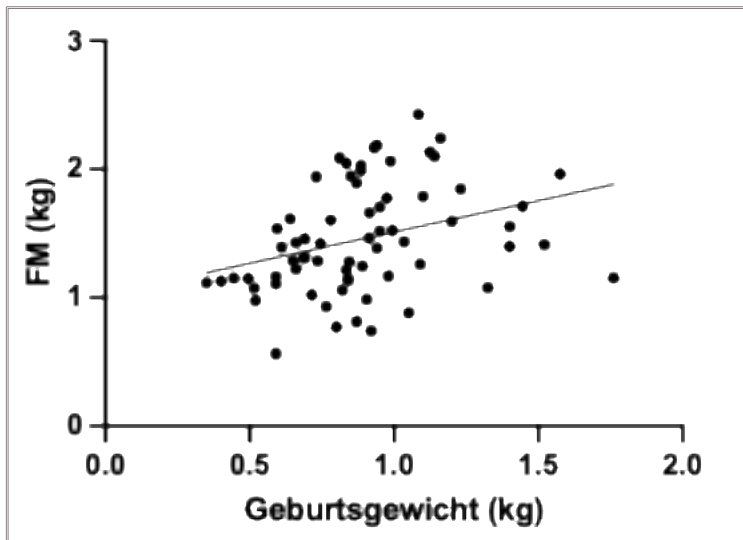


Abbildung 29: GG vs. FM im Alter von 4 Monaten

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der Fettmasse im Alter von 4 Monaten ($r = 0,3270$ und $p = 0,0065$).

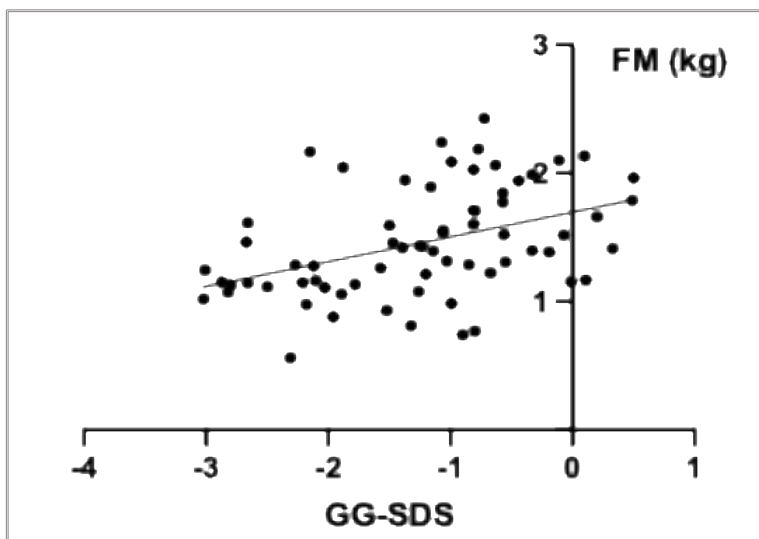


Abbildung 30: GG-SDS vs. FM im Alter von 4 Monaten

Ergebnisse

Auch zwischen dem GG-SDS und der Fettmasse im Alter von 4 Monaten stellt sich eine relevante Korrelation dar ($r = 0,4199$ und $p = 0,0074$).

3.12.3 Korrelation GG und GG-SDS bei zweiter Messung mit der FFM

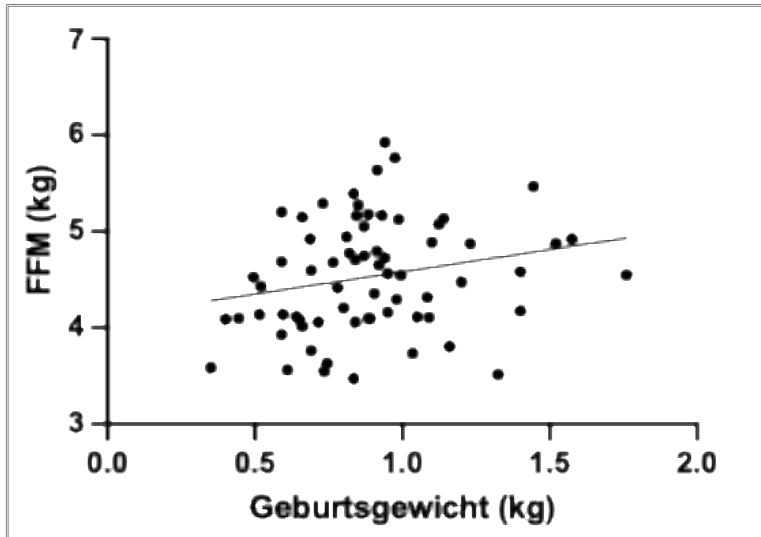


Abbildung 31: GG vs. FFM im Alter von 4 Monaten

Es stellt sich keine statistisch relevante Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem fettfreien Masse im Alter von 4 Monaten dar ($r = 0,2238$ und $p = 0,0666$).

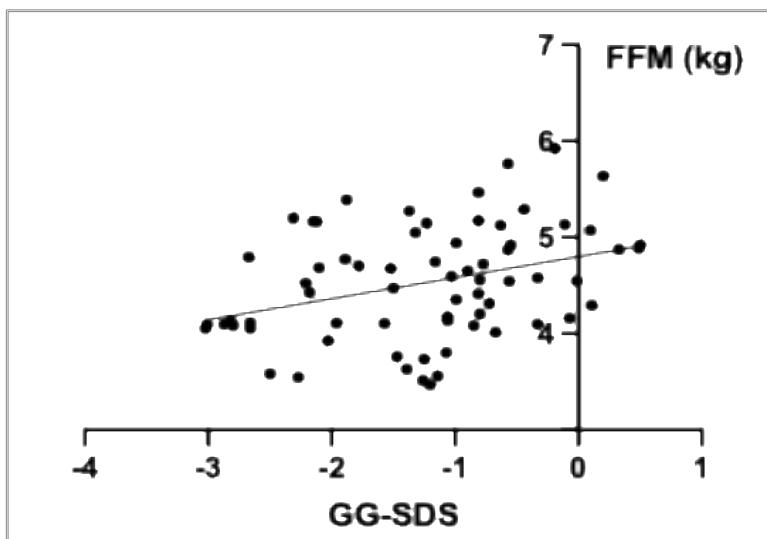


Abbildung 32: GG-SDS vs. FFM im Alter von 4 Monaten

Ergebnisse

Das Streudiagramm in Abbildung 32 stellt eine relevante Korrelation zwischen dem GG-SDS und der fettfreien Masse im Alter von 4 Monaten dar ($r = 0,3443$ und $p = 0,0040$).

3.13 Korrelation des mütterlichen und väterlichen Body-Mass-Index mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei erster Messung vor Entlassung

Anhand von Streudiagrammen und linearer Regressionsanalyse wurde geprüft, ob und in welchem Ausmaß der BMI der Mutter vor der Schwangerschaft und der BMI des Vaters mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse korrelierte.

Die Ergebnisse des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson und der p -Werte wurde in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Korrelation des mütterlichen und väterlichen BMI mit der Körperzusammensetzung vor Entlassung

	BF (%)		FM (kg)		FFM (kg)	
	r	p	r	p	r	p
BMI Mutter (kg/m²)	-0,1810	0,0659	-0,1430	0,1477	-0,0306	0,7574
BMI Vater (kg/m²)	-0,1453	0,1470	-0,1024	0,3082	0,0483	0,6318

Abk.: BF % - Körperfettanteil, FM – Fettmasse, kg – Kilogramm, FFM – fettfreie Körpermasse, BMI – Body Mass Index

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem mütterlichen und väterlichen BMI und der Körperzusammensetzung vor Entlassung.

3.14 Korrelation des mütterlichen und väterlichen Body-Mass-Index mit dem Körperfettanteil, der Fettmasse und der fettfreien Masse bei zweiter Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten

Analog zu Kapitel 3.13 wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen dem mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft und dem väterlichen BMI und der Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten besteht (Ergebnisse siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Korrelation des mütterlichen und väterlichen BMI mit der Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten

	BF (%)		FM (kg)		FFM (kg)	
	r	p	r	p	r	p
BMI Mutter (kg/m²)	-0,1323	0,2860	-0,0761	0,5407	0,1099	0,3762
BMI Vater (kg/m²)	0,0089	0,9430	0,0112	0,9285	0,0286	0,8181

Abk.: BF % - Körperfettanteil, FM – Fettmasse, kg – Kilogramm, FFM – fettfreie Körpermasse, BMI – Body Mass Index

Auch zwischen dem mütterlichen und väterlichem BMI und der Körperzusammensetzung im korrigierten Alter von 4 Monaten stellt sich keine relevante Korrelation dar.

3.15 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das mediane Gestationsalter bei Geburt der Gesamtkohorte von $n = 105$ Frühgeborenen betrug 27,3 SSW und das Geburtsgewicht lag im Median bei 845 g. Die Messung der Körperzusammensetzung mittels PeaPod® fand im Median im korrigierten PMA von 37,6 Wochen statt. Die Frühgeborenen wogen bei der Messung im Median 2598g und besaßen einen medianen Körperfettanteil von 17,0 %. Im Geschlechtervergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied des prozentualen Körperfettanteils (Jungen 17,3 % versus Mädchen 16,8 %; $p = 0,7234$) trotz insgesamt signifikant höherem Körpergewicht der Jungen um 142 g ($p = 0,0207$). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Körperzusammensetzung in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt. Der prozentuale Körperfettanteil lag bei $FG < 28$ SSW im Median um 0,2% höher ($p = 0,1242$), wobei die Messung im Median 0,6 Wochen später erfolgte ($p = 0,0174$).

Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen eutrophen und hypotrophen Frühgeborenen bezüglich des Messzeitpunktes (37,4 vs. 38,1 Wochen, $p = 0,0401$), der fettfreien Masse (2246 g vs. 2027 g, $p = <0,0001$) und dem Körpergewicht (2671 g vs. 2406 g, $p = 0,0008$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des prozentualen Körperfettanteils vor Entlassung. Der BF % lag bei hypotrophen im Vergleich zu eutrophen Frühgeborenen im Median um 0,9% höher ($p = 0,6995$). Desgleichen zeigte sich kein relevanter Unterschied des Körperfettanteils bei Einlingsgeborenen im Vergleich zu Mehrlingsgeborenen (17,0 % vs. 16,8 %, $p = 0,5603$).

Im korrigierten Alter von 4 Monaten erreichte die gesamte Studienpopulation ein medianes Körpergewicht von 5844g. Der mediane Körperfettanteil betrug 23,7% und lag somit im Median um 6,7 % höher als bei der ersten Messung. Es zeigte sich auch in der Follow-Up-Messung kein signifikanter Unterschied für den prozentualen Körperfettanteil zwischen den Geschlechtern. Dieser betrug im Median 23,8% für Jungen und 23,5% für Mädchen ($p = 0,3454$). Die Jungen waren im Median 885 g schwerer als die Mädchen ($p = <0,0001$).

Ergebnisse

Analog zum Körpergewicht zeigte sich ebenfalls die Fettmasse und die fettfreie Masse der Jungen signifikant höher ($p = 0,0087$ und $p = 0,0027$). Im korrigierten Alter von 4 Monaten konnte auch kein signifikanter Unterschied für den prozentualen Körperfettanteil in Abhängigkeit vom dichotomisierten Gestationsalter bei Geburt nachgewiesen werden ($p = 0,1785$). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Körperfettanteils von Mehrlingen im Vergleich zu Einlingen ($p = 0,1490$).

Dagegen unterschieden sich die Ergebnisse zwischen hypotrophen und eutrophen Frühgeborenen im korrigierten Alter von 4 Monaten. Der prozentuale Körperfettanteil betrug im Median zu diesem Messzeitpunkt für die hypotrophen Kinder 22,0 % und für die eutrophen Kinder 26,7% ($p = 0,0032$).

Eine lineare Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation des PMA zum Zeitpunkt der ersten Messung mit dem BF %, der Fettmasse und der fettfreien Masse. Für die Follow-Up-Untersuchung korrelierte das PMA nur noch mit dem BF % und der Fettmasse.

Zusammenfassend zeigte sich für die Gesamtkohorte zum Messzeitpunkt vor Entlassung eine Zunahme des prozentualen Körperfettanteils mit zunehmendem postmenstruellem Alter bei Messung. Dagegen zeigte sich im korrigierten Alter von 4 Monaten eine Abnahme des prozentualen Körperfettanteils mit zunehmendem postmentruellem Alter bei Messung.

Eine Korrelation zwischen der Dauer der parenteralen Nährstoffzufuhr und dem prozentualen Körperfettanteil konnte zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

Ebenso zeigte sich keine Korrelation zwischen den Körperfettanteilen und den Fettmassen zum Zeitpunkt der Messung vor Entlassung und im korrigierten Alter von 4 Monaten. Im Vergleich dazu bestand eine relevante Korrelation der fettfreien Massen zu beiden Zeitpunkten ($p = 0,0196$).

Ergebnisse

Darüber hinaus wurde anhand einer linearen Regressionsanalyse eine mögliche Korrelation zwischen weiteren Faktoren wie dem Geburtsgewicht, dem Geburtsgewicht-SDS, dem mütterlichen sowie väterlichen BMI und der Körperzusammensetzung zu beiden Messzeitpunkten geprüft.

Das Geburtsgewicht korrelierte im Vergleich zum Geburtsgewicht-SDS signifikant negativ mit dem Körperfettanteil zum Messzeitpunkt vor Entlassung ($p = 0,0062$). Dagegen zeigte sich keine relevante Korrelation des GG und des Körperfettanteils im korrigierten Alter von 4 Monaten.

Hierfür zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem GG-SDS und der Körperzusammensetzung im Alter von 4 Monaten.

Der mütterliche BMI vor der Schwangerschaft und der väterliche BMI korrelierte zu keinem Messzeitpunkt mit der Körperzusammensetzung der Frühgeborenen.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Relevanz der Fragestellung

Eine adäquate Nährstoffversorgung sowie das optimale postnatale Wachstum Frühgeborener spielt im Hinblick auf die metabolische Gesundheit und die neurologische Entwicklung eine wichtige Rolle. Die Beurteilung des quantitativen Wachstums erfolgt standardmäßig durch die Bestimmung anthropometrischer Parameter wie dem Gewicht, der Körperlänge und dem Kopfumfang. [37] Dagegen erlaubt die Bestimmung der Körperzusammensetzung, eine Aussage über die Qualität des Wachstums bzw. der Gewichtszunahme. In Anbetracht der Tatsache, dass das Wachstum kurz- und langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes hat, gewinnt die Bestimmung der Körperzusammensetzung an Bedeutung und scheint auch für die Beurteilung von Ernährungsinterventionen wichtig zu sein. [39]

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben die Körperzusammensetzung frühgeborener Kinder bereits untersucht. Bis dato stammen die Ergebnisse allerdings größtenteils aus dem Ausland und nur wenige Daten wurden für dieses vulnerable Kollektiv in Deutschland erhoben. Es besteht somit großes Interesse das Verfahren auch hierzulande zur qualitativen Beurteilung des Wachstums zu etablieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Körperfettanteil, die Fettmasse und die fettfreie Masse in Tübingen geborener Frühgeborener mittels ADP zu bestimmen und mögliche Einflussfaktoren auf die Körperzusammensetzung zu untersuchen.

4.1.2 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als prospektive Beobachtungsstudie geplant und durchgeführt, die Rekrutierung der Frühgeborenen erfolgte monozentrisch auf den neonatologischen Stationen NEO 1-3 der Abteilung Neonatologie des

Universitätsklinikums Tübingen. Zu den Vorteilen des monozentrischen Vorgehens gehören die einheitlichen Standards bei der postnatalen Versorgung und Ernährung aller Studienteilnehmer. Aufgrund fehlender einheitlicher standardisierter Ernährungsregimen zwischen den verschiedenen neonatologischen Zentren, hätte ein multizentrischer Studienansatz die Ergebnisse beeinflussen können. Zu den Nachteilen des monozentrischen Vorgehens gehört die Tatsache, dass das Universitätsklinikum als großes Perinatalzentrum eine wichtige Anlaufstelle für die Betreuung von Risikoschwangerschaften darstellt. Demnach weisen die Kinder unter Umständen verstärkt Risikofaktoren auf, die das postnatale Wachstum und die Körperzusammensetzung beeinflussen können. Diese Störfaktoren hätten im Rahmen eines multizentrischen Studienansatzes möglicherweise minimiert werden können. Ein weiterer Nachteil des monozentrischen Studienansatzes ist, dass die Ergebnisse nicht ohne Weiteres verallgemeinert werden können und ggf. nur für in Tübingen versorgte FG gelten.

4.1.3 Studienplanung und -ablauf

Da zu Beginn der Studie nur wenige Daten zum Körperfettanteil von Frühgeborenen in Deutschland vorlagen, wurde keine Fallzahlberechnung durchgeführt. Die Größe des Gesamtkollektivs mit $n = 105$ Frühgeborenen lag im Vergleich zu anderen Studien mit gleicher Fragestellung im mittleren Bereich. Die Bewertung möglicher Einflussfaktoren erfolgte orientierend durch Dichotomisierung des Gesamtkollektivs nach Geschlecht, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht und Einling/Mehrling. Die daraus resultierenden Untergruppen fielen infolgedessen kleiner aus. Auch waren die Gruppen nicht immer gleich groß, der größte Unterschied wurde beim Vergleich der Einlinge und Mehrlinge ($n = 72$ vs. $n = 33$) beobachtet.

In die Auswertung wurden Einlings- und Mehrlings-Frühgeborene mit einem GA < 32 0/7 SSW eingeschlossen. Wegen begrenzter personeller Kapazität mussten die Einschlusskriterien im Verlauf der Studie angepasst werden, sodass ab Januar 2018 ein Gestationsalter bei Geburt < 28 0/7 SSW oder ein Geburtsgewicht ≤ 1000 g Voraussetzung für die Studienteilnahme waren.

Bei der Follow-Up-Messung im korrigierten Alter von 4 Monaten konnten insgesamt nur n=68 Kinder (64,8 % des Gesamtkollektivs) untersucht werden, da Kinder aus verschiedenen Gründen nicht zur Routine Follow-Up Kontrolle im Alter von korrigiert 4 Monaten in der neonatologischen Nachsorgeambulanz vorgestellt wurden. Die Aussagekraft der Follow-Up-Ergebnisse ist somit durch die geringere Fallzahl etwas eingeschränkt.

Der Einschluss von Mehrlingen ist sowohl eine Stärke als auch eine Schwäche dieser Arbeit. In der Literatur gibt es kaum Daten zur mittels ADP gemessener Körperzusammensetzung Mehrlingsfrühgeborener. Demzufolge stellt die Veröffentlichung dieser Studienergebnisse einen Mehrwert dar.

Da Mehrlinge in den meisten Studien ausgeschlossen wurden und sich der prozentuale Körperfettanteil der Einlinge und Mehrlinge in dieser Arbeit sowohl vor Entlassung als auch im korrigierten Alter von 4 Monaten nicht signifikant unterscheidet (BF % vor Entlassung: Einlinge vs. Mehrling: 17 % vs 16,8 %, $p=0,5603$; BF% Follow-Up: Einlinge vs. Mehrlinge: 23,8% vs. 23,4%, $p=0,2648$), wird im direkten Vergleich mit anderen Studienergebnissen keine Bias erwartet.

Eine weitere Schwäche dieser Studie ist die aus Zeitgründen erfolgte Anpassung der Einschlusskriterien ab Januar 2018 (siehe Kapitel 2.3.3.). Die Anzahl möglicher Studienteilnehmer wurde durch diese Maßnahme deutlich verringert. Zudem war die Zahl der Eltern, die einer Messung zugestimmt hätten, höher als die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Messungen, so konnten n=13 FG aufgrund von überraschenden Verlegungen oder aus Zeitgründen nicht gemessen werden.

4.1.4 Validität und Reliabilität der Air Displacement Plethysmography

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte in dieser Arbeit mittels Air Displacement Plethysmography mit dem PeaPod®. Wie in Kapitel 2.5.5. dargelegt, zeichnet sich diese Methode durch nicht-invasive Messungen ohne ionisierende Strahlen aus. Die Dauer der Messung ist auf wenige Minuten begrenzt und gestaltet sich für das Neugeborene wenig belastend.

Diskussion

Eine ausführliche Literaturrecherche unter Verwendung der Meta-Datenbank PubMed® ergab bis zum 01.05.2024 keine Publikation von BF%-Werten für ein deutsches Frühgeborenen-Kollektiv, die mit dem gleichen Messverfahren bestimmt wurden. Der Vergleich unserer Ergebnisse kann somit nur international erfolgen. Bei internationalen Vergleichen muss berücksichtigt werden, dass vielfältige Faktoren wie verschiedene Ethnien, Ernährungsgewohnheiten der Mutter sowie unterschiedliche neonatologische Therapiestrategien und Ernährungsregime einen Einfluss auf den Körperfettanteil der Frühgeborenen haben können.

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung bei Säuglingen mittels ADP ist seit 2005 durch die Markteinführung des PeaPod® möglich. Die Validierung der Methode bei reifen Neugeborenen erfolgte durch den Vergleich mit bereits etablierten Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wie zum Beispiel der Deuteriumdilution [64], der Dual-Röntgen-Absorptiometrie [65] oder der Bio-Impedanzanalyse [66]. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2018 diskutierten Mazahery et al. die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des PeaPod® sowohl für reife Neugeborene als auch für Frühgeborene. [67] Roggero et al. publizierten 2012 eine Arbeit, die die BF%-Bestimmung mittels ADP in puncto Genauigkeit und Zuverlässigkeit bei Frühgeborenen gegenüber der $H_2^{18}O$ – Isotopendilution validierte. [59] Diese gilt als eine der genauesten und zuverlässigsten Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung Frühgeborener. [68]

Die Ergebnisse dieser Studie [59] sollen im Folgenden dargestellt werden:

Die Genauigkeit der ADP-Messmethode wurde durch Gegenüberstellung der Ergebnisse der ADP-Methode und der $H_2^{18}O$ – Isotopendilution bei $n=10$ Frühgeborenen überprüft. Der Mittelwert \pm SD des BF% betrug für die ADP-Methode 5.67 ± 1.84 und für die $H_2^{18}O$ – Isotopendilution 5.99 ± 2.56 (Alter bei Messung 15 ± 9 Tage, GA bei Messung $32,5 \pm 1,95$ Wochen). Eine lineare Regressionsanalyse zeigte mit $r = 0,7937$ und $p = 0,006$ eine signifikante Korrelation der Ergebnisse. Bei der Testung der Reproduzierbarkeit der ADP

erfolgten bei n=57 Frühgeborenen zwei aufeinanderfolgende Messungen. Der prozentuale Körperfettanteil betrug in der ersten Messung 8,97% vs. 8,55% in der zweiten Messung und zeigte eine starke Korrelation ohne signifikanten Unterschied ($r > 0,96$, $p < 0,001$). Das Alter bei Messung betrug 32 ± 32 Tage und das GA $30,92 \pm 2,02$ Wochen. Die ADP erwies sich somit als genau und reproduzierbar. [59] Die Arbeitsgruppe von Forsum et al. validierten 2016 die Methode der ADP gegenüber der Deuteriumdilutionsmethode bei Frühgeborenen (GA bei Geburt: 32+3 bis 35+6 Wochen; Alter bei Messung 3-7 Tage) und fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den gemessenen BF%-Werten (BF%-Werte dargestellt als Mittelwert \pm SD, ADP: 4.2 ± 3.9 vs. Deuteriumdilution: 3.2 ± 3.8). [69] Weitere Studien untersuchten die Validität der ADP, indem sie den BF% gemessen mittels ADP und Dual-Röntgen-Absorptiometrie miteinander verglichen. Fields et al. kamen zu dem Resultat, dass die Werte für den prozentualen Körperfettanteil signifikant korrelierten ($r=0,925$, $p<0,01$), allerdings gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Methoden. Der prozentuale Körperfettanteil fiel bei Säuglingen im Alter von 6 Monaten mittels der ADP-Messung niedriger aus als mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Mittelwert \pm SD BF%_{ADP} $26,7 \pm 4,7\%$ vs BF%_{DXA} $31,1 \pm 3,6\%$, $p < 0,001$). Weitere Studien sind notwendig, um diese Ergebnisunterschiede zwischen beiden Methoden in Zukunft besser verstehen zu können. [65]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Air Displacement Plethysmography eine zuverlässige Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung darstellt und sich aufgrund der nicht-invasiven, belastungsarmen und strahlenfreien Durchführung besonders für Neugeborene eignet.

4.1.5 Praktische Herausforderungen der ADP mittels PEAPOD®

Die ADP mittels PEAPOD® stellte den Testleiter bei der Anwendung auch in dieser Arbeit vor einige praktische Herausforderungen. Diese werden im Folgenden dargestellt und diskutiert:

- Die manuelle Eingabe der kindlichen demografischen Daten, sowie der Körperlänge erfolgte durch den Testleiter. Mögliche Fehlerquellen wie

Diskussion

Übertragungsfehler, sollten durch mehrfache Kontrolle der eingegeben Daten vor und nach jeder Messung minimiert werden. Im Falle eines Übertragungsfehlers, konnte dieser nochmals vor dem Speichern der Ergebnisse korrigiert werden.

- Um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Messergebnisse zu erhöhen, empfiehlt der Hersteller die Durchführung mehrfach wiederholter Messungen. [62] Die Umsetzung dieser Empfehlung konnte im Rahmen unserer Arbeit aufgrund der damit verbundenen zusätzlichen zeitlichen Belastung für den Testleiter und die Familien nicht erfolgen. Bis dato existieren nur wenige Studien, die eben dargestellte Empfehlung umsetzten. [67]
- Die Körperfeuchtigkeit, Körpertemperatur und Haare haben nachweislich einen erheblichen Einfluss auf die Messergebnisse der Körperzusammensetzung. Um mögliche Fehlerquellen zu vermeiden, sollte die Haut des Neugeborenen möglichst trocken und die Haare mit Babyöl oder einer Mütze geglättet sein. [70, 71]
- Der Einfluss von starker Unruhe, Schreien, Urinieren und Defäkation während der Messung ist zum heutigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend untersucht worden. Wenige Studien haben hier keinen Effekt auf das Messergebnis feststellen können. [64]
- Wie in Kapitel 2.5.4. dargelegt, mussten Qualitätssicherung und Kalibrierung der PeaPod® vor jeder Messung durchgeführt werden, da das Auslassen dieser Verfahren ungenaue Testergebnisse zur Folge haben konnte. [62]
- Die Messung der Körperzusammensetzung mittels PEAPOD® eignet sich nur für Säuglinge mit einem Gewicht bis zu 8kg, entsprechend dem 6. Lebensmonat. Die Körperzusammensetzung von Kindern und Erwachsenen kann mit dem BodPod® gemessen werden, dem Pendant zum PeaPod®. Dieser eignet sich allerdings erst ab dem 2.-5. Lebensjahr, da die Kinder bereits frei sitzen müssen. Folglich gibt es für den Zeitraum bis zum 2.-5. Lebensjahr keine Möglichkeit, die Körperzusammensetzung

mittels ADP zu bestimmen. Dies schränkt die Anwendbarkeit der Methode ein. [67]

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Analyse der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation

Die Ergebnisse für den prozentualen Körperfettanteil dieser Arbeit werden zur besseren Vergleichbarkeit an dieser Stelle als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) dargestellt, weil die Mehrzahl der herangezogenen Studien die Angaben als MW \pm SD machen.

Die Auswertungen der Messergebnisse ergaben für die gesamte Studienpopulation im korrigierten Alter von $38,0 \pm 2,2$ Wochen einen Körperfettanteil von $17,1 \pm 3,7$ %. Bisher veröffentlichte Publikationen zu dieser Fragestellung stammen aus dem Ausland. Verschiedene Faktoren schränken die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein: Dazu gehören die mutmaßlich verschiedenen Ernährungsregime, sowie auch unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien und Messzeitpunkte. In der Tabelle 21 werden die Messergebnisse zum Zeitpunkt vor Entlassung aus verschiedenen, dieser Studie vorangegangenen Publikationen mit gleicher Fragestellung und Methodik gegenübergestellt.

Diskussion

Tabelle 21: Gegenüberstellung der Körperzusammensetzung vor Entlassung verschiedener Publikationen

Autor	Vorliegende Arbeit [72]	Bruckner et al. [73]	Roggero et al. [74]	Simon et al. [75]
Publikationsjahr	2022	2020	2009	2012
Land	Deutschland	Österreich	Italien	Frankreich
Einschlusskriterien	siehe Kapitel 2.3.3.	GA < 32 SSW	GG < 1500 g Einlinge	GA < 35 SSW
Studienpopulation, n	105	74	110	180
Jungen (n; %)	48; 46	37; 50	50; 45	87; 48
Gestationsalter bei Geburt, Wochen	27,1 (± 2,0)	28,7 (± 2,4)	29,9 (± 2,3)	31,4 (± 2,6)
Geburtsgewicht, g	890 (± 310)	1162 (± 372)	1118 (± 274)	1523,6 (± 492)
Geburtsgewicht-SDS	-1,14 (± 0,99)	- 1,0	-2,14 (±1,1)	k. A.
PMA bei Messung, Wochen	38,0 (± 2,2)	36,8 (± 2,6)	39,5 (± 1,2)	37,8 (± 1,7)
Gewicht bei Messung, g	2670 (± 430)	2438 (± 397)	2460 (± 450)	2378 (± 318)
BF, %	17,1 (± 3,7)	15,9 (± 3,7)	14,8 (± 4,4)	13,4 (± 4,2)
FM (g)	460 (± 150)	388*	364*	323 (± 126)
FFM (g)	2210 (± 330)	2050*	2096*	2055 (± 280)
Gewicht bei Entlassung	2760 (± 430)	k. A.	k. A.	k. A.

Abk.: GA – Gestationsalter, GG – Geburtsgewicht, SSW – Schwangerschaftswochen, n – Anzahl, g – Gramm, SDS – Standard Deviation Score, PMA – postmenstruelles Alter, BF% - Körperfettanteil, FM – Körperfettmasse, FFM – fettfreie Körpermasse, k.A. – keine Angaben
*selbst berechnet aus dem BF % und dem Gewicht bei Messung bei fehlender Angabe in der Publikation.

Bruckner et al. publizierten 2020 eine Studie aus Österreich, in der die Körperzusammensetzung frühgeborener Kinder mit einem Gestationsalter bei Geburt < 32 SSW ebenfalls mittels ADP bestimmt wurde. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit kamen Bruckner et al. zu ähnlichen Ergebnissen für den BF % von Frühgeborenen (MW ± SD 15,9 ± 3,7%). [73] Mit n= 74 Frühgeborenen

Diskussion

untersuchten die Autoren dieser Studie ein etwas kleineres Studienkollektiv. Die Frühgeborenen waren im Mittel bei Geburt reifer und schwerer, bei Messung jedoch 1,2 Wochen jünger. Die Autoren der österreichischen Studie richteten sich bei der Ernährung der Frühgeborenen ebenso wie auch die Neonatologie Tübingen nach den ESPGHAN-Empfehlungen von 2010 für parenterale Ernährung. [76] Jedoch ist die Dauer der teilparenteralen Ernährung bzw. der Zeitpunkt des vollständigen enteralen Nahrungsaufbaus in der österreichischen Studie nicht angegeben. Unsere Untersuchung legt jedoch nahe, dass der Einfluss der Dauer der TPN, wie sie in Tübingen praktiziert wird, allenfalls einen sehr geringen Einfluss auf die Körperzusammensetzung bei Entlassung hat (siehe Kapitel 3.9.1).

Die italienische Studie von Roggero et al. untersuchte den Körperfettanteil von insgesamt $n = 110$ Frühgeborenen. Dieser lag bei einem $MW \pm SD$ von $14,8 \pm 4,4\%$. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit schlossen die Autoren dieser Studie Mehrlingsgeborene aus und führten die Messung der Körperzusammensetzung im Mittel 1,5 Wochen später durch. [74] Der Unterschied zwischen den Tübinger Ergebnissen und der Roggero-Studie ist besonders bemerkenswert, weil die italienischen Kinder mit höherem PMA untersucht wurden und zumindest unsere Daten nahelegen, dass in der Zeit um den errechneten Geburtstermin/der Zeit vor Entlassung der BF % pro Woche um 0,5 % steigt (siehe Kapitel 3.7.1).

Eine weitere Studie aus Frankreich von Simon et al. führte die Untersuchung mit $n = 180$ Frühgeborenen durch, der BF % vor Entlassung betrug $13,4 \pm 4,2\%$. Es gilt zu beachten, dass das mittlere Gestationsalter bei Geburt mit $31,4 \pm 2,6$ Wochen und das Geburtsgewicht mit 1524 ± 492 Gramm im Vergleich zu vorliegender Arbeit deutlich höher lagen. [75]

Nach der Geburt benötigen alle Kinder ca. 7-14 Tage, um nach postnataler Gewichtsabnahme das Geburtsgewicht wiederzuerlangen. Bei einer sich differierenden Behandlungsdauer von ca. 11 Wochen in Tübingen und ca. 6 Wochen in der Simon-Studie, ist es somit nicht überraschend, dass der BF% bei Simon et al. am geringsten ausfällt.

Diskussion

An dieser Stelle wäre ein detaillierterer Vergleich des postnatalen Ernährungsregime notwendig, um weitere Informationen darüber zu erhalten, wie sich diverse Nahrungsstrategien auf die Körperzusammensetzung auswirken können. Demzufolge sollten weitere Untersuchungen zukünftig darauf abzielen, den Einfluss oraler und parenteraler Nahrungszufuhr auf die Körperzusammensetzung bei Entlassung zu untersuchen.

Die Follow Up-Untersuchung dieser Arbeit fand im Median im korrigierten PMA von 57,6 Wochen statt. Es existieren bis dato wenige Studien, deren Ergebnisse im Folgenden vorliegender Arbeit gegenübergestellt werden können: In dieser Studie nahmen $n=68$ Frühgeborene an der Follow Up-Untersuchung teil, der BF % (MW \pm SD) lag bei $24,1 \pm 5$ % bei einem Körpergewicht von 5990 ± 830 g. Die US-amerikanische Studie von Ramel et al. aus dem Jahr 2011 untersuchte die Körperzusammensetzung von insgesamt $n=26$ Frühgeborenen (GA bei Geburt: $31,5 \pm 2,7$ Wochen; Geburtsgewicht: $1723,6 \pm 586,5$ g) am ET (38-42 Wochen) und im korrigierten Alter von 4 Monaten (PMA von 55- 62 Wochen), der BF % lag zu beiden Messzeitpunkten mit $18,7 \pm 0,8$ % und $27,7 \pm 1,7$ % höher als in unserer Arbeit. [47] Als möglicher Erklärungsansatz für diesen signifikanten Unterschied kann neben der postnatalen Ernährung ggf. auch die mütterliche Ernährung sowie auch der mütterliche BMI herangezogen werden. So zeigten Sewell et al., dass Neugeborene übergewichtiger Mütter einen signifikant höheren Körperfettanteil im Vergleich zu Neugeborenen normalgewichtiger Mütter haben ($11,6 \pm 4,7$ % vs. $9,7 \pm 4,3$ %, $p = 0.003$). [72, 77] Im Gegensatz dazu, legt unsere Untersuchung jedoch nahe, dass der BMI keinen Einfluss auf die Körperzusammensetzung der Frühgeborenen hat (siehe Kapitel 3.13.).

Da der Anteil adipöser Frauen in den USA höher ist, wäre es durchaus interessant, die BMI-Werte der Mütter gegenüberzustellen.

Es gilt zudem zu beachten, dass die amerikanische Studie weniger Patienten untersuchen konnte und die Gefahr besteht, dass deren Ergebnisse nicht repräsentativ sind.

Diskussion

Eine weitere Studie von Chmielewska et al. untersuchte die Körperzusammensetzung von insgesamt $n=25$ FG im korrigierten PMA von $55 \pm 0,7$ Wochen. Mit einem mittleren Körpergewicht von 5896 ± 765 g lag der BF % bei $26,5 \pm 4$ % und somit im Vergleich zu vorliegender Arbeit um 2,4 % höher. [41] Obgleich die Frühgeborenen der schwedischen Studie mit einem Gestationsalter bei Geburt von $28,1 \pm 2,6$ Wochen ähnlich unreif wie die Frühgeborenen der vorliegenden Arbeit waren, hatten sie doch ein höheres mittleres Geburtsgewicht von 1136 ± 406 g. [41] Es ist denkbar, dass das Tübinger Kollektiv mehr hypotrophe Kinder aufwies.

Hamatschek et al. publizierten 2020 eine systematische Literaturübersichtsarbeit mit dem Ziel, die Körperzusammensetzung Frühgeborener und reifer gesunder Neugeborener von Geburt bis zum korrigierten Alter von 6 Monaten zu vergleichen. Als Grundlage dienten die bis dato veröffentlichten Studienergebnisse von 1990 bis 2019 verschiedener Arbeitsgruppen. Im korrigierten PMA von 52 Wochen, konnte kein signifikanter Unterschied mehr bezüglich des BF% beider Kohorten nachgewiesen werden (FG: 24 % vs. reife NG: 25 %).

Mit zunehmendem PMA holten die Frühgeborenen ihre fettfreie Masse auf (am ET: FFM reifer Neugeborener 2900 g vs. FFM FG 2500 g und im korrigierten Alter von 52 Wochen: FFM reifer Neugeborener 4450 g vs. FFM der FG 4200 g). Hingegen holten die reifen Neugeborenen mit zunehmendem PMA bezüglich der Fettmasse auf (am ET: FM reifer NG 360 g vs. FM der FG 490 g und im korrigierten Alter von 52 Wochen: FM reifer NG 1570 g vs. FM der FG 1350 g). [45]

Vor dem Hintergrund, dass die neurokognitive Entwicklung von dem Aufholwachstum, in der Literatur auch als catch-up growth bekannt, zu profitieren scheint, dieses aber gleichzeitig mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung metabolischer Erkrankungen oder Adipositas im späteren Leben in Verbindung gebracht wird [51, 52], zeigt sich die Notwendigkeit weitere Longitudinalstudien

Diskussion

durchzuführen, die das Wachstum dieses vulnerablen Kollektivs über einen längeren Zeitraum näher untersuchen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, die Körperzusammensetzung unserer Frühgeborenen mit der Referenzgruppe des Tübinger Kollektivs von insgesamt $n=271$ reifen gesunden Neugeborenen, deren Körperzusammensetzung ebenso mittels PEA POD[®] bestimmt und bereits veröffentlicht wurde [60], zu vergleichen. An dieser Stelle werden die Messergebnisse als Median dargestellt. Die Auswertungen der gesamten Studienpopulation vorliegender Arbeit ergaben im Median einen BF % von 17 %, eine FM von 422 g und eine FFM von 2161 g. Die Messung erfolgte im korrigierten GA von 37,6 Wochen. Dagegen ergaben die Studienergebnisse der Referenzgruppe einen prozentualen Körperfettanteil von 10,8 % bei einer Fettmasse von 333 g und einer fettfreien Masse von 2843 g. Die Messung der Körperzusammensetzung erfolgte innerhalb von 96 h nach Geburt, die NG waren zum Zeitpunkt der Geburt im Median 39,7 Wochen reif. [60]

Ähnliche Ergebnisse erzielten Hamatschek et al. und Johnson et al. in ihren Übersichtsarbeiten. [40, 45] Im korrigierten PMA von 40 Wochen zeigte Hamatschek einen signifikanten Unterschied des BF% zwischen Frühgeborenen und reifen Neugeborenen (16 % vs. 11 %, $p = < 0,001$). Die Frühgeborenen besaßen im Vergleich zu den reifen Neugeborenen ähnlich zu unseren Ergebnissen eine höhere Fettmasse (490 g vs. 360 g) und eine niedrigere fettfreie Masse (2500 g vs. 2900 g). Die Frühgeborenen waren im Median mit 33 Wochen geboren und hatten ein Geburtsgewicht von 1820 g. [45] Johnson et al. analysierten die Ergebnisse von 8 Studien und konnten bei Frühgeborenen einen um 3 % höheren BF % im Vergleich zur reifen Neugeborenen nachweisen ($p = 0,03$). Das mediane Gestationsalter der Frühgeborenen dieser Studie betrug 30 Wochen und das Geburtsgewicht 1180 g. Es gilt zu beachten, dass die inkludierten Studien als Messmethode nicht nur die ADP, sondern auch die Dual-Röntgen-Absorptiometrie und das MRT verwendeten. [40]

Die Ursachen dieser Differenzen sind am ehesten multifaktoriell bedingt. Häufig notwendige prä- und postnatale Corticosteroidapplikationen [78], schwere Krankheitsverläufe [79] und eine inadäquate Nährstoffversorgung [80] dienen als möglicher Erklärungsansatz. In Anbetracht der Tatsache, dass das Wachstum kurz- und langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes hat, gewinnt die Bestimmung der Körperzusammensetzung zunehmend an Bedeutung und scheint auch für die Beurteilung von Ernährungsinterventionen wichtig zu sein. [39]

4.2.2 Betrachtung des Körperfettanteils in Abhängigkeit vom Geschlecht

Gewicht, Länge und Kopfumfang sind bekanntermaßen bei männlichen Frühgeborenen in jedem Schwangerschaftsalter größer. [81] Einen möglichen Erklärungsansatz lieferte Mittwoch U. 1993 in der schnelleren Zellteilung männlicher Embryonen im Vergleich zu weiblichen. [82]

Zu den bedeutendsten Einflussfaktoren für die Körperzusammensetzung reifer Neugeborener gehört das Geschlecht. Jungen besitzen bereits bei Geburt im Vergleich zu Mädchen eine größere FFM und einen niedrigeren BF%. [83] Einige wissenschaftliche Studien untersuchten den Einfluss des Geschlechts auf die Körperzusammensetzung reifer Neugeborener. [60, 84] Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede werden in erster Linie den Geschlechtshormonen wie dem Testosteron attribuiert, welches mutmaßlich das Wachstum fettfreier Masse in utero fördert. [85] Forest et al. untersuchten die Testosteronkonzentrationen im Serum männlicher und weiblicher Neugeborener und fanden heraus, dass die Konzentrationen der männlichen Neugeborenen in den ersten Lebenswochen beträchtlich ansteigen, während die Eierstöcke der weiblichen Neugeborenen ruhen und keine nennenswerten Mengen an Testosteron absondern. [85]

Diese Geschlechtsunterschiede konnten dagegen für die Körperzusammensetzung frühgeborener Kinder bis zum heutigen Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden. So war der Körperfettanteil in vorliegender Arbeit bei

Diskussion

beiden Geschlechtern vor Entlassung und im korrigierten Alter von 4 Monaten nicht signifikant unterschiedlich. Dieser betrug vor Entlassung im Median für die Jungen 17,3 % vs. 16,8 % für die Mädchen ($p=0,7234$) und im korrigierten Alter von 4 Monaten 23,8 % vs. 23,5 % ($p=0,3454$). Eine Studie aus Frankreich von Simon et al. aus dem Jahre 2012 untersuchte den Körperfettanteil von $n=46$ reifen Neugeborenen und $n=180$ Frühgeborenen mittels ADP mit dem Ergebnis, dass der BF % bei reifen Neugeborenen bei Mädchen höher als bei Jungen war ($11,1 \pm 3,7$ % vs. $9,0 \pm 3,3$ %), dagegen bei den frühgeborenen Kindern ähnlich zur vorliegenden Arbeit kein Geschlechterunterschied für den BF % vor Entlassung festgestellt werden konnte ($13,5 \pm 4,1$ % vs. $13,4 \pm 4,3$ %). [75] Ursächlich hierfür vermuteten die Autoren der Studie die verringerte Zunahme der fettfreien Masse und somit einen höheren BF %, insbesondere bei männlichen Frühgeborenen im Vergleich zu männlichen reifen Neugeborenen. [75] Diese Vermutung spiegelt sich in den Ergebnissen vorliegender Arbeit im Vergleich zur Referenzgruppe des Tübinger Kollektivs reifer gesunder Neugeborener wider. Die FFM-Differenz der Jungen und Mädchen beträgt für die Frühgeborenen im Vergleich zu den reifen Neugeborenen im Median 76,9 g vs. 209 g. [60]

Bekanntermaßen erleben männliche Frühgeborene schwerere Krankheitsverläufe als weibliche. [86] Infolgedessen gestaltet sich einerseits die Ernährung der Jungen komplexer, andererseits könnte dies zu einer erhöhten stressinduzierten Cortisolausschüttung führen, welche wiederum den Aufbau fettfreier Masse durch erhöhten Proteinabbau und Energieverbrauch verhindert. [75]

Gianni et al. untersuchten die Körperzusammensetzung Frühgeborener zum errechneten Entbindungstermin und im Alter von 5 Jahren und verglichen diese mit der Körperzusammensetzung reif geborener Kinder. Die Jungen zeigten im Alter von 5 Jahren weiterhin ein Defizit fettfreier Masse im Vergleich zu ihren Altersgenossen, während bei den Mädchen kein Unterschied mehr festgestellt wurde. [87]

Diskussion

Die Arbeitsgruppe von Tottman et al. untersuchte den Einfluss der Ernährung frühgeborener Mädchen und Jungen auf das neurologische Outcome im Alter von 2 Jahren. Insgesamt wurden n=478 Frühgeborene untersucht, davon waren n=263 Jungen. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt ähnlich alt (GA 28 Wochen), ähnlich schwer (GG-Mädchen: 1059 g vs. GG-Jungen: 1107 g) und wurden nach dem gleichen Ernährungsprotokoll ernährt. Abgepumpte Muttermilch machte den Großteil der enteralen Ernährung aller Kinder aus. Die Fettzufuhr in der ersten Lebenswoche und die Menge an enteraler Ernährung in der ersten Lebenswoche sowie auch im ersten Lebensmonat korrelierte nur für die Mädchen signifikant mit einem besseren neurologischen Outcome im Alter von 2 Jahren. [88]

Unter Berücksichtigung oben genannter Ergebnisse, erscheint die geschlechtsspezifische Optimierung der Frühgeborenen-Ernährung als ein weiterer fundamentaler Ansatz, um die adäquate Nährstoffversorgung zu gewährleisten und das postnatale Wachstum zu verbessern.

Unterstützt wird diese Hypothese durch experimentelle und klinische Beobachtungsstudien, welche Unterschiede in der Zusammensetzung der Muttermilch in Abhängigkeit vom Geschlecht des Kindes aufzeigen. [89, 90]

In der Tierwelt der Primaten und Rinder zeigte sich eine unterschiedliche Zusammensetzung der Muttermilch je nach Geschlecht. [91-94] Beispielsweise produzierten Rhesusaffenmütter für ihre männlichen Nachkommen ein geringeres Milchvolumen, aber mit höherem Energiegehalt. [93] Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe von Quinn et al. fand keine Unterschiede in der Zusammensetzung der Muttermilch abhängig vom kindlichen Geschlecht. [95] Im Vergleich dazu fanden Powe et al. bei amerikanischen Müttern männlicher Säuglinge einen höheren Energiegehalt in der Muttermilch. [96]

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Muttermilch wurden nicht nur bezogen auf Makronährstoffe, sondern auch auf den Gehalt von Immunglobulinen, Glukokortikoiden und Hormonen beobachtet. [97]

Galante et al. fassten die Ergebnisse 2018 in einem narrativen Review zusammen und betonten, dass ein besseres Verständnis der geschlechtsspezifischen Zusammensetzung der Muttermilch für die Förderung

einer optimalen Wachstumsentwicklung unerlässlich ist und es hierfür weiterer Studien bedarf. [89] Wenn sich die Zusammensetzung der Muttermilch je nach Geschlecht des Kindes in der Tat signifikant unterscheidet, könnte sich hierdurch ein weiterer Erklärungsansatz für das unterschiedliche Gedeihen von Jungen und Mädchen finden, die die gleiche intravenöse Ernährung oder Formula-Nahrung erhalten. [90]

4.2.3 Körperfettanteil in Abhängigkeit vom GA bei Geburt

Wie in den Kapiteln 3.4.2. und 3.4.3. bereits dargestellt, war der prozentuale Körperfettanteil bei Entlassung bei den $FG < 28$ SSW bzw. $FG \geq 28$ SSW sehr ähnlich (17,0 % vs. 16,8 %, $p = 0,1242$). Die $FG \geq 28$ SSW wurden im Median im korrigierten Alter von 37,5 Wochen gemessen. Dagegen lag das korrigierte Alter bei Messung für die $FG < 28$ SSW im Median um 0,6 Wochen höher ($p = 0,0174$). Auch bei der Follow-Up-Messung mit 4 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied für den BF % zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Der mediane prozentuale Körperfettanteil lag zu diesem Messzeitpunkt für $FG < 28$ SSW bei 23,5 % und für $FG \geq 28$ SSW bei 25,1 % ($p = 0,1785$).

Die österreichische Studie von Bruckner et al. untersuchte insgesamt $n = 74$ Frühgeborene mit dem Ziel die Körperzusammensetzung von $FG < 28$ SSW ($n = 26$) und ≥ 28 SSW ($n = 48$) zu vergleichen. Die Messung erfolgte bei den $FG \geq 28$ SSW mit $35,3 \pm 1,6$ Wochen signifikant früher im Vergleich zu den $37,9 \pm 3,2$ Wochen bei den $FG < 28$ SSW ($p < 0,001$). Der BF % lag im Median für $FG < 28$ SSW bei 17 % vs. 15,5 % für $FG \geq 28$ SSW ($p = 0,034$) und differiert sich somit von den Ergebnissen vorliegender Arbeit. [73] Eine mögliche Erklärung für den signifikanten Unterschied des Körperfettanteils bei Bruckner et al. im Vergleich zur vorliegenden Arbeit könnte sein, dass die Körperzusammensetzung der $FG \geq 28$ SSW der österreichischen Studie 2,6 Wochen früher bestimmt wurde. Wie bereits in Kapitel 3.7.1 graphisch dargestellt, steigt der BF % mit zunehmendem PMA um 0,5 % pro Woche. Somit könnte der unterschiedliche BF % ggf. nichts mit der Reife bei Geburt zu tun haben, sondern das PMA bei Messung widerspiegeln.

Wie bereits unter 4.2.1 erwähnt, richteten sich die Autoren der Studie bei der Ernährung der Frühgeborenen ebenso wie auch die Neonatologie Tübingen nach den ESPGHAN-Empfehlungen für parenterale Ernährung von 2010. [76, 98] Jedoch ist vor allem auch die Dauer des enteralen Nahrungsaufbaus ein entscheidender Faktor, für den es international zum Zeitpunkt der Studie keine leitlinienbasierten Empfehlungen gab. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit unterscheidet sich oben genannte Studie ebenfalls in der Größe des Patientenkollektivs und in der fehlenden Follow-Up-Untersuchung, sodass kein weiterer Vergleich der Körperzusammensetzung im Alter von 4 Monaten erfolgen kann.

Vor dem Hintergrund, dass eine Zunahme der fettfreien Masse nach der Geburt mit einer günstigeren neurokognitiven Entwicklung im korrigierten Alter von einem Jahr assoziiert war [48] und die Zunahme an Körperfettmasse mit einem niedrigeren Intelligenzquotienten assoziiert war [49], erscheint es nicht überraschend, dass die FG < 28 SSW zu den Risikogruppen für eine ungünstige kognitive Entwicklung gehören.

4.2.4 Körperfettanteil bei hypotrophen vs. eutrophen Frühgeborenen

Um den Ernährungszustand bei Geburt der Frühgeborenen mit unterschiedlichem Gestationsalter miteinander vergleichen zu können, wurde in dieser Arbeit der Standard Deviation Score für das Geburtsgewicht (SDS_{GG}) verwendet.

In der Entwicklung hypotropher Feten wird davon ausgegangen, dass ungünstigere intrauterine Bedingungen ursächlich für den mangelnden Aufbau der FM und FFM sind. Infolgedessen sind diese Kinder im Vergleich zu eutrophen Kindern kleiner und leichter und besitzen einen geringeren BF%. [99] Im Hinblick auf möglichen gesundheitlichen Langzeitfolgen bei hypotrophen Neugeborenen, zeigten die Studienergebnisse multipler Arbeitsgruppen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie oder eines Typ-2-Diabetes und eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeitsrate im Erwachsenenalter. [100, 101] Bis

Diskussion

dato existieren nur wenige Daten über die Körperzusammensetzung und das Langzeit Outcome von SGA-FG.

Die Auswertungen der erhobenen Daten in dieser Studie ergaben signifikante Unterschiede zwischen eutrophen und hypotrophen Frühgeborenen nur bezüglich des Messzeitpunktes (37,4 vs. 38,1 Wochen, $p = 0,0401$), was darauf hindeuten könnte, dass die SGA-FG etwas kränker waren, der fettfreien Masse (2246 g vs. 2027 g, $p = <0,0001$) und dem Körpergewicht (2671 g vs. 2406 g, $p = 0,0008$). Bezüglich des BF% vor Entlassung konnte kein Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,6995$). Dagegen unterscheiden sich die Ergebnisse im korrigierten Alter von 4 Monaten signifikant. Das Körpergewicht lag bei SGA-FG um 648 g niedriger als bei AGA-FG, der prozentuale Körperfettanteil betrug im Median für die hypotrophen Kinder 22,0% und für die eutrophen Kinder 26,7% ($p = 0,0032$). Die SGA-FG besaßen im Median 397 g weniger Fettmasse ($p = 0,003$) und 305 g weniger fettfreie Masse ($p = 0,1736$).

Die SDS_{GG} – Werte geben die Anzahl der Standardabweichungen an, die die Messwerte von den Erwartungswerten für die jeweilige Referenzpopulation entfernt liegen. Der GG_{SDS} für die SGA-FG lag im Mittel bei -2,13. Im Vergleich hierzu lag der mittlere SDS-Wert für das Gewicht im korrigierten Alter von 4 Monaten bei -1,95. Mit einer Differenz von +0,18 konnten die SGA-FG ihren SDS-Wert nur minimal verbessern. Daraus ergibt sich die Frage nach möglichen Ursachen für das fehlende Aufholwachstum der SGA-FG. Wie bereits unter Absatz 1.1.6. erläutert, liefert uns einen möglichen Erklärungsansatz die Hypothese des sparsamen Phänotyps aus dem Jahre 1995. Die Barker-Hypothese geht davon aus, dass es aufgrund einer intrauterinen Mangelsituation zur Adaptation fetaler Stoffwechselprozesse kommt. [20] Roggero et al. diskutierten zudem als Ursache für die persistierende extrauterine Wachstumsrestriktion ein als genetisch determiniertes geringeres Wachstumspotenzial dieser Kinder. [102] Demnach würden SGA-FG in den ersten Lebensmonaten nicht die Wachstumsgeschwindigkeit der AGA-FG erzielen.

Diskussion

Bertino et al. untersuchten in Italien n=262 VLBW-Kinder bis zum Alter von 2 Jahren mit dem Ziel, deren Wachstum anhand des Gewichtsverlaufs zu analysieren. Die SGA-Kinder zeigten im Gegensatz zu den AGA-Kindern ein signifikant niedrigeres Gewicht im Alter von 2 Jahren. [103] Verglichen mit der vorliegenden Arbeit kommen Bertino et al. zu ähnlichen Ergebnissen für den Verlauf des Körpergewichts. Da in der Veröffentlichung von Bertino et al. keine Messung der Körperzusammensetzung erfolgte, kann keine Aussage zum qualitativen Wachstum der Kinder gemacht werden. Diese Tatsache schränkt die detaillierte Vergleichbarkeit mit unseren Studienergebnissen ein.

Gianni et al. publizierten 2009 eine Studie, in der die Körperzusammensetzung mittels ADP bei n=67 hypotrophen Frühgeborenen zum errechneten ET und bei n=132 hypotrophen reifen Neugeborenen am dritten Lebenstag bestimmt wurde. Ihr Ergebnis war, dass der prozentuale Körperfettanteil der SGA-FG mit 14,3 % versus 5,8 % für die reifen SGA-NG ($p = <0,05$) bedeutend höher lag. [43]

Mit n=40 SGA-FG fiel unsere Probandengruppe wesentlich kleiner aus, so dass eine höhere Fallzahl für weitere Studien wünschenswert wäre. Weiterhin finden sich zwei wesentliche Unterschiede zwischen oben genannter Studie von Gianni et al und unserer Arbeit: der fehlende Vergleich der Körperzusammensetzung mit den AGA-FG und keine Follow-Up-Messung.

Literatur, die sich mit genau diesen Fragestellungen beschäftigt, ist spärlich. Im Jahre 2015 untersuchten Gianni et al. n=99 AGA-FG und n=23 SGA-FG mit einem medianem GA bei Geburt von 35,3 Wochen und 35,7 Wochen. Ziel der Studie war es, die Veränderungen der Körperzusammensetzung beider Kohorten mittels ADP postpartal am 5. Lebenstag und zum Zeitpunkt des ET zu bestimmen. [44]

Zu beiden Zeitpunkten konnte kein signifikanter Unterschied des BF % zwischen AGA-FG und SGA-FG nachgewiesen werden (Erstmessung am 5. Lebenstag: AGA-FG $4,8 \pm 2,5$ % vs. SGA-FG $4,1 \pm 2,1$ %; Zweitmessung im mittleren postpartalen Alter von 40 Wochen: AGA-FG $14,6 \pm 4,6$ % vs. SGA-FG $12,7 \pm 3,9$ %). [44] Die Ergebnisse zum ET der genannten Arbeit stimmen mit unseren

Ergebnissen bei der Erstmessung in etwa überein. Da Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht bekanntermaßen durch einen Mangel an Fettablagerungen gekennzeichnet sind [99], wurde eine signifikant niedrigere Fettmasse bei den SGA-FG erwartet. Eine mögliche Begründung fanden Gianni et al. in der Tatsache, dass die meisten ihrer SGA-FG keiner intrauterinen Wachstumsretardierung ausgesetzt waren, sondern konstitutionell klein waren und somit kein signifikanter Unterschied des BF% erwartet werden konnte. [44] Die Beschränkung der Autoren auf ein Gestationsalter von 34-36±6 SSW als Einschlusskriterium und die kurze Nachbeobachtungszeit limitiert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erneut.

Es bedarf weiterer Studien, um zu untersuchen, wie sich die Körperzusammensetzung von Frühgeborenen in Abhängigkeit ihres Geburtsgewichts verhält. Weiterhin sind Langzeituntersuchungen nötig, um zu prüfen, welchen Einfluss eine intra- oder auch extrauterine Wachstumsretardierung und eine potenziell veränderte Körperzusammensetzung langfristig auf die metabolische Gesundheit der Kinder haben.

4.2.5 Körperfettanteil bei Einlingen versus Mehrlingen

Wie in Kapitel 3.6. dargestellt, wurde in dieser Arbeit auch untersucht, ob sich die Körperzusammensetzung der Einlinge von der der Mehrlinge unterscheidet. Die Auswertung der erhobenen Daten in dieser Studie ergab keine signifikanten Unterschiede für den prozentualen Körperfettanteil an beiden Messzeitpunkten. In einer ausführliche Literaturrecherche resultierten bis dato wenige Arbeiten, die sich mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt haben. So waren frühgeborene Mehrlinge oft ein Teilnahme-Ausschlusskriterium. Wenige Publikationen schlossen die Mehrlinge zwar nicht aus [54, 104], analysierten die Ergebnisse dieses Kollektivs allerdings nicht gesondert.

Liotto et al. publizierten 2020 die Ergebnisse einer groß angelegten Studie, in der n=223 frühgeborene Mehrlinge und n=353 frühgeborene Einlinge mit einem GA

Diskussion

bei Geburt < 37 SSW eingeschlossen wurden, mit dem Ziel die Körperzusammensetzung zum Zeitpunkt des ET bis zum korrigierten Alter von 3 Monaten miteinander zu vergleichen. Hierfür wurden die Kinder nach dem GA bei Geburt in die 4 Gruppen extrem früh, sehr früh, früh und späte Frühgeburten eingeteilt (vergleiche Kapitel 1.1.2.). Die Messung der Körperzusammensetzung erfolgte, wie auch in vorliegender Arbeit, mittels Air Displacement Plethysmography mit dem PeaPod®. Das mittlere Gestationsalter bei Geburt wurde in der Publikation abhängig von der Chorionizität angegeben (multichorial: $30,2 \pm 1,9$ Wochen; dichorial $33,5 \pm 2,5$ Wochen; monochorial $33,4 \pm 2,9$ Wochen). Die Fettmasse betrug zum Zeitpunkt des ET $480,4 \pm 169$ g für die extremen Mehrlings-FG, $503,2 \pm 197$ für die sehr frühen Mehrlings-FG, $416,5 \pm 171$ g für die frühen Mehrlings-FG und $478,3 \pm 206$ g für die späten Mehrlings-FG. Im Vergleich besaßen die Mehrlinge vorliegender Studie eine mittlere Fettmasse von 480 ± 160 g. Die fettfreie Masse betrug zum ersten Messzeitpunkt $2354,5 \pm 480$ g für die extremen Mehrlings-FG, $2404,4 \pm 353$ g für die sehr frühen Mehrlings-FG, $2201,9 \pm 378$ g für die frühen Mehrlings-FG und $2767,3 \pm 373$ g für die späten Mehrlings-FG (FFM vorliegender Arbeit 2220 ± 310 g). Im korrigierten Alter von 3 Monaten betrug die Fettmasse für die extremen Mehrlings-FG $1424,2 \pm 471$ g, für die sehr frühen Mehrlings-FG 1206 ± 366 g, für die frühen Mehrlings-FG $1327,9 \pm 343$ g und für die späten Mehrlings-FG $1443,2 \pm 418$ g (Ergebnisse unserer Arbeit im korrigierten Alter von 4 Monaten: FM 1330 ± 410 g). Die fettfreie Masse betrug $4333,8 \pm 669$ für die extremen Mehrlings-FG, 4032 ± 519 g für die sehr frühen Mehrlings-FG, $4032,3 \pm 436$ für die frühen Mehrlings-FG und $4321,4 \pm 574$ g für die späten Mehrlings-FG (Ergebnisse unserer Arbeit im korrigierten Alter von 4 Monaten: FFM 4500 ± 630 g). Der mittlere BF % wird in dieser Publikation nicht separat angegeben. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass Mehrlinge und Einlinge mit einem GA bei Geburt >34 SSW einen signifikanten Unterschied in der Körperzusammensetzung zu beiden Messzeitpunkten zeigten. Hingegen war die Körperzusammensetzung der Frühgeborenen <34 SSW zu beiden Messzeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich für Mehrlinge und Einlinge. [105] Diese Ergebnisse decken sich somit mit den Ergebnissen unserer Studie. Es gilt allerdings zu beachten, dass

wir keine Aussage zu spät geborenen Frühgeborenen treffen können, da unser Einschlusskriterium ein GA < 32 Wochen war und somit keine Messergebnisse für dieses Kollektiv vorliegen.

4.2.6 Analyse des enteralen Nahrungsaufbaus

Gegenstand dieser Arbeit war auch zu untersuchen, ob die Dauer der parenteralen Ernährung, sowie die Anzahl der Tage bis zur Vollendung des enteralen Nahrungsaufbaus einen Einfluss auf die Körperzusammensetzung bei Entlassung oder im korrigierten Alter von 4 Monaten haben. In der Literatur finden sich keine evidenzbasierten Empfehlungen bezüglich der optimalen Zeitdauer des oralen Nahrungsaufbaus. Studienergebnisse von Oddie et al. zeigten jedoch ein erhöhtes Risiko für Infektionen oder metabolische Erkrankungen bei prolongierter parenteraler Nahrungszufuhr. [106]

Wie bereits unter Absatz 1.1.5. ausgeführt, beobachtete die Tübinger Arbeitsgruppe von Maas et al. für FG < 32 SSW kein erhöhtes Risiko abdomineller Komplikationen einer NEC oder einer FIP trotz beschleunigtem Nahrungsaufbau. [34, 35] Eine weitere Besonderheit war die erreichte Gewichtszunahme entlang den intrauterinen Perzentilen. [35]

Die Dauer der teilparenteralen Ernährung betrug in unserer Studie im Median 4 Tage. Die Vollendung des enteralen Nahrungsaufbaus erreichten die FG im Median bereits nach 5 Tagen. Mithilfe einer linearen Regressionsanalyse konnte zu keinem Messzeitpunkt ein Zusammenhang zwischen der Dauer der parenteralen Nahrungszufuhr bzw. der Dauer bis zum vollendeten enteralen Nahrungsaufbaus und dem prozentualen Körperfettanteil nachgewiesen werden.

McLeod et al. [107] verglichen den Körperfettanteil von Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung (mittleres PMA $38,0 \pm 2,0$ Wochen), die mit individuell oder nach Standard angereicherter Milch ernährt wurden und stellten fest, dass der BF % (gemessen mit ADP) gleich hoch in beiden Kohorten war (13,7 % vs. 13,6 %). Im Median benötigten die FG beider Kohorten 17 Tage bis zur

Vollendung des enteralen Nahrungsaufbaus. Da nur eutrophe FG in die Studie eingeschlossen wurden, kann der Vergleich dieser Ergebnisse mit unserer Arbeit nur in Bezug auf die Kohorte der AGA-FG erfolgen. Mit einem medianen BF % von 16,7 % lag dieser höher als bei der Arbeitsgruppe von McLeod trotz ähnlicher demografischer Daten aller Studienteilnehmer. An dieser Stelle müssen erneut Einflussfaktoren wie die Ethnie und der sozioökonomische Status beachtet werden. Zudem muss kritisch angemerkt werden, dass es sich mit n=40 und n=65 Probanden um kleine Kohorten handelt.

In der Literatur besteht eine Forschungslücke hinsichtlich der Auswirkungen der Dauer der parenteralen Ernährung auf die Körperzusammensetzung der Frühgeborenen. [108] Zu den wichtigsten Einflussfaktoren für eine optimale Nährstoffversorgung dieses vulnerablen Kollektivs, gehört der richtige Proteingehalt der Nahrung. Olhager et al. zeigten, dass ein höherer Proteingehalt der Nahrung zu einer erhöhten fettfreien Masse führte. Diese wiederum hat einen positiven Effekt auf die metabolische Gesundheit der Kinder und wurde durch Messung des subkutanen und absoluten Fettgewebsvolumen mittels MRT im korrigierten Alter von 40 Wochen bestimmt (mittleres GA bei Geburt von 30-33 Wochen). [109]

Roggero et al. zielten ebenfalls darauf ab, Veränderungen der Körperzusammensetzung in Abhängigkeit von der Protein-Energie-Zufuhr zu untersuchen mit dem Resultat, dass eine proteinreichere Formulanahrung (> 3g/kg/d Protein vs. < 3g/kg/d), im korrigierten Alter von einem Monat, zu einer signifikanten Zunahme der fettfreien Masse und einer geringeren Gewichtszunahme führte. [56]

4.3 Limitationen und Ausblick

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die Größe des untersuchten Patientenkollektivs und die nicht-invasive Messmethode mittels Air Displacement Plethysmography, dessen Genauigkeit und Zuverlässigkeit zuvor von anderen Arbeitsgruppen nachgewiesen wurde. [59] Darüber hinaus handelt es sich um

Diskussion

eine prospektive Beobachtungsstudie mit Follow-Up-Messungen im korrigierten Alter von 4 Monaten.

Dies führt uns ebenso zu den Schwächen der Arbeit. Wie bereits unter dem Absatz 4.1.2. diskutiert, handelt sich um eine monozentrische Studie, welche die Verallgemeinerung unserer Ergebnisse auf alle Frühgeborenen abschwächt. Zu den Nachteilen des monozentrischen Vorgehens gehört ebenso, dass das Universitätsklinikum als großes Perinatalzentrum sehr viele Risikoschwangerschaften betreut. Hieraus erklärt sich eventuell der hohe Anteil an SGA-FG in unserer Kohorte. Demnach weisen die Kinder unter Umständen verstärkt hier nicht erhobene Risikofaktoren auf, die das postnatale Wachstum und die Körperzusammensetzung beeinflussen können. Diese Störfaktoren hätten im Rahmen eines multizentrischen Studienansatzes möglicherweise minimiert werden können.

Zu den Vorteilen des monozentrischen Vorgehens gehören die einheitlichen Standards bei der postnatalen Versorgung und Ernährung aller Studienteilnehmer. Aufgrund fehlender einheitlicher standardisierter Ernährungsregimen zwischen den verschiedenen neonatologischen Zentren, hätte ein multizentrischer Studienansatz möglicherweise zu anderen Ergebnissen geführt.

Zudem konnten nicht alle in diesem Messzeitraum geborenen Frühgeborenen für die Studie rekrutiert werden und wegen geringer Personalkapazität mussten die Einschlusskriterien im Verlauf der Studie angepasst werden (siehe Kapitel 2.3.3.). Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Des Weiteren nahmen an der Follow-Up-Untersuchung nur noch n=68 Kinder teil. Allerdings lehnten nur n=6 Eltern die Follow-Up-Untersuchung ab. Insgesamt 26 Kinder konnten aus Kapazitätsgründen des PEA POD ®-Teams oder aus technischen Gründen bei akutem Gerätedefekt am geplanten Messtag nicht gemessen werden.

Auf den Einsatz multivariater Analysen wurde in dieser Arbeit bei noch recht kleiner Fallzahl verzichtet.

Diskussion

Die postnatale Versorgung Frühgeborener stellt weiterhin eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Angestrebt werden extraterine Wachstumsraten, die parallel zu den intrauterinen Wachstumskurven verlaufen. Welche postnatale Wachstumsgeschwindigkeit im Hinblick auf die metabolische Gesundheit und neurologische Entwicklung optimal ist, bleibt unklar.

Die standardmäßig erhobenen anthropometrischen Parameter erlauben hauptsächlich Aussagen über die Quantität des Wachstums. Zur qualitativen Beurteilung des Wachstums dient die Messung der Körperzusammensetzung.

Ziel dieser Arbeit war, die Körperzusammensetzung Tübinger Frühgeborener mittels Air Displacement Plethysmography zu bestimmen und zu analysieren, ob es signifikante Unterschiede bezüglich des Körperfettanteils in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Geschlecht und bei Einlingen vs. Mehrlingen gibt. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben bereits Daten zur Körperzusammensetzung Frühgeborener publiziert. Allerdings stammen die meisten Publikationen aus dem Ausland. In Anbetracht der Tatsache, dass das Wachstum kurz- und langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes hat, gewinnt die Bestimmung der Körperzusammensetzung auch hierzulande an Bedeutung.

Um den zahlreichen Anforderungen an eine optimale Nahrungsversorgung der Frühgeborenen gerecht zu werden, besteht weiterhin ein dringender Bedarf der Durchführung groß angelegter Langzeitstudien.

5 Zusammenfassung

Weltweit werden etwa 15 Millionen Kinder jährlich zu früh geboren, diese machen somit im Durchschnitt über 10 % der Lebendgeborenen aus. [2] Die Frühgeburtlichkeit beeinflusst die perinatale Morbidität und Mortalität wesentlich. [1] In der Folge stellt dieses vulnerable Kollektiv global die größte pädiatrische Patientengruppe dar. Die Auswirkungen der Frühgeburt auf das postnatale Wachstum und die damit verbundenen kurz- und langfristigen gesundheitlichen Folgen wurden im Rahmen zahlreicher Studien untersucht.

Um die Qualität des Wachstums zu beurteilen, kann die Körperzusammensetzung bestimmt werden. In dieser Arbeit wurde die Körperzusammensetzung Tübinger Frühgeborener ermittelt und analysiert, ob es signifikante Unterschiede bezüglich des BF% in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt, Ernährungszustand bei Geburt oder Geschlecht oder zwischen frühgeborenen Einlingen und Mehrlingen gibt. Ebenso Gegenstand dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der Geschwindigkeit des Nahrungsaufbaus auf den BF%.

Als Methode zur Bestimmung des BF% wurde die ADP eingesetzt, die in der Literatur als genaue und zuverlässige Messmethode auch für Frühgeborene validiert wurde. [59]

Die Messung der Körperzusammensetzung mittels PeaPod® fand im Median (P25-P75) im korrigierten PMA von 37,6 Wochen (36,1 Wochen - 39,1 Wochen) statt. Die Frühgeborenen wogen bei der Messung im Median 2598g (2336 g – 2984 g) und besaßen einen medianen Körperfettanteil von 17,0 % (14,9% - 19,8%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des BF % in Abhängigkeit vom Geschlecht, Gestationsalter bei Geburt, Ernährungszustand bei Geburt oder bei Einlingen vs. Mehrlingen.

Im korrigierten Alter von 4 Monaten betrug der BF% unserer Frühgeborenen im Median 23,7% (20,9% - 27,6%). Es zeigte sich auch in der Follow-Up-Untersuchung kein signifikanter Unterschied für den BF% in Abhängigkeit vom Geschlecht, Gestationsalter bei Geburt oder bei Einlingen vs. Mehrlingen. Dagegen unterscheideten sich die Ergebnisse für den BF % zwischen

Zusammenfassung

hypotrophen (22%, 19,8% - 26,4%) und eutrophen (26,7%, 22,7% - 28,3%) Frühgeborenen signifikant ($p=0,0032$). Ein Zusammenhang zwischen der Dauer der parenteralen Nährstoffzufuhr und dem prozentualen Körperfettanteil konnte zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

Es bedarf weiterer Studien, welche die Körperzusammensetzung der Frühgeborenen in Deutschland mittels ADP untersuchen und geschlechtsspezifische Ist-Werte für verschiedene Altersstufen bis in das Erwachsenenalter entwickeln. Solche Referenzwerte könnten zukünftig als Hilfestellung dienen, den zahlreichen Anforderungen einer optimalen Nahrungsversorgung und einer adäquaten postnatalen Wachstumsgeschwindigkeit gerecht zu werden, beziehungsweise neue Ernährungsinterventionen in Studien zu prüfen. Da nicht nur das fetale, sondern auch das frühkindliche Wachstum eine entscheidende Rolle für die Krankheitsdisposition im Erwachsenenalter spielen könnte [36], könnte die routinemäßige Etablierung dieser Messmethode, Kinder mit hohem Risikoprofil bereits früh detektieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Berger, R., et al., *Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2019. **79**(8): p. 800-812.
2. Weltgesundheitsorganisation. *Preterm birth*. 2018; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
3. Liu, L., et al., *Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals*. Lancet, 2016. **388**(10063): p. 3027-3035.
4. *Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015*. November 2018.
5. IQTIG, *Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren und Kennzahlen*. 2019. p. 68.
6. Tucker, J. and W. McGuire, *Epidemiology of preterm birth*. BMJ, 2004. **329**(7467): p. 675-8.
7. Helmer, H., *Definition in der Geburtshilfe: Frühgeburt, Totgeburt und Fehlgeburt*, in *Speculum-Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2007. p. 7-8.
8. Fenton, T.R. and J.H. Kim, *A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants*. BMC Pediatr, 2013. **13**: p. 59.
9. Goldenberg, R.L., et al., *Epidemiology and causes of preterm birth*. Lancet, 2008. **371**(9606): p. 75-84.
10. Berger, R. and C. Kienast, *Molekulare Grundlagen der Frühgeburt*. In: Liedtke C Rody A (Hg.) 2016-Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe, 2016: p. 61-68.
11. Smith, L.K., et al., *Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. **92**(1): p. F11-4.
12. Grisaru-Granovsky, S., et al., *Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years*. Early Hum Dev, 2014. **90**(12): p. 821-7.

Literaturverzeichnis

13. Eichenwald, E.C. and A.R. Stark, *Management and outcomes of very low birth weight*. N Engl J Med, 2008. **358**(16): p. 1700-11.
14. Patel, R.M., *Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants*. Am J Perinatol, 2016. **33**(3): p. 318-28.
15. Singer, D., *[Long-term outcome of preterm neonates: the message behind the statistics]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2006. **210**(2): p. 50-9.
16. Vohr, B.R., et al., *High Blood Pressure at Early School Age Among Extreme Preterms*. Pediatrics, 2018. **142**(2).
17. Holsti, A., et al., *Chronic Conditions and Health Care Needs of Adolescents Born at 23 to 25 Weeks' Gestation*. Pediatrics, 2017. **139**(2).
18. Crump, C., et al., *Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study*. BMJ, 2019. **365**: p. l1346.
19. Crump, C., J. Sundquist, and K. Sundquist, *Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study*. Diabetologia, 2020. **63**(3): p. 508-518.
20. Barker, D.J., *Fetal origins of coronary heart disease*. BMJ, 1995. **311**(6998): p. 171-4.
21. Fawke, J., et al., *Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(2): p. 237-45.
22. Markopoulou, P., et al., *Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Pediatr, 2019. **210**: p. 69-80.e5.
23. American Academy of Pediatrics, *Nutritional needs of preterm infants*. 4th ed. In: Kleinman R, ed. Pediatric Nutrition Handbook. 1998, Elk Grove Village. 55–79.
24. Ehrenkranz, R.A., et al., *Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants*. Pediatrics, 1999. **104**(2 Pt 1): p. 280-9.
25. Rodeck, B. and K.-P. Zimmer, *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Vol. 1. 2008: Springer-Verlag. 501-505.
26. Dumont, R.C. and C.D. Rudolph, *Development of gastrointestinal motility in the infant and child*. Gastroenterol Clin North Am, 1994. **23**(4): p. 655-71.
27. Jhaveri, M.K. and S.P. Kumar, *Passage of the first stool in very low birth weight infants*. Pediatrics, 1987. **79**(6): p. 1005-7.

28. Newell, S.J., *Enteral feeding of the micropremie*. Clin Perinatol, 2000. **27**(1): p. 221-34, viii.
29. Embleton, N.E., N. Pang, and R.J. Cooke, *Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants?* Pediatrics, 2001. **107**(2): p. 270-3.
30. Haiden, N., *Ernährung des Frühgeborenen. Fakten und Neuigkeiten.*, in *Monatsschrift Kinderheilkunde* 9. 2014, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 785–791.
31. Jochum, F., et al., *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), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin.*, in *Aktuel Ernährungsmed 2014*. 2014, © Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart · New York. p. e99–e147.
32. Ehrenkranz, R.A., et al., *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants*. Pediatrics, 2006. **117**(4): p. 1253-61.
33. Franz, A.R., et al., *Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. e101-9.
34. Maas, C., et al., *Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018. **103**(1): p. F79-F81.
35. Maas, C., et al., *A historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants*. Neonatology, 2013. **103**(1): p. 67-73.
36. Eriksson, J.G., et al., *Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study*. BMJ, 2001. **322**(7292): p. 949-53.
37. Algotar, A., et al., *Unique Patterns of Body Composition and Anthropometric Measurements During Maturation in Neonatal Intensive Care Unit Neonates: Opportunities for Modifying Nutritional Therapy and Influencing Clinical Outcomes*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2018. **42**(1): p. 231-238.

38. Kiger, J.R., et al., *Preterm infant body composition cannot be accurately determined by weight and length*. Journal of neonatal-perinatal medicine, 2016. **9(3)**: p. 285–290.
39. Yu, V.Y., *Extrauterine growth restriction in preterm infants: importance of optimizing nutrition in neonatal intensive care units*. Croat Med J, 2005. **46(5)**: p. 737-43.
40. Johnson, M.J., et al., *Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis*. Pediatrics, 2012. **130(3)**: p. e640-9.
41. Chmielewska, A., et al., *Lean Tissue Deficit in Preterm Infants Persists up to 4 Months of Age: Results from a Swedish Longitudinal Study*. Neonatology, 2020. **117(1)**: p. 80-87.
42. Cooke, R.J. and I. Griffin, *Altered body composition in preterm infants at hospital discharge*. Acta Paediatr, 2009. **98(8)**: p. 1269-73.
43. Gianni, M.L., et al., *Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009. **94(5)**: p. F368-72.
44. Gianni, M.L., et al., *Body composition in late preterm infants according to percentile at birth*. Pediatr Res, 2016. **79(5)**: p. 710-5.
45. Hamatschek, C., et al., *Fat and Fat-Free Mass of Preterm and Term Infants from Birth to Six Months: A Review of Current Evidence*. Nutrients, 2020. **12(2)**.
46. Liotto, N., et al., *[Growth and body composition changes in late preterm infants in the first months of life]*. Pediatr Med Chir, 2013. **35(4)**: p. 172-6.
47. Ramel, S.E., et al., *Body composition changes in preterm infants following hospital discharge: comparison with term infants*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. **53(3)**: p. 333-8.
48. Ramel, S.E., et al., *Greater Early Gains in Fat-Free Mass, but Not Fat Mass, Are Associated with Improved Neurodevelopment at 1 Year Corrected Age for Prematurity in Very Low Birth Weight Preterm Infants*. J Pediatr, 2016. **173**: p. 108-15.
49. Scheurer, J.M., et al., *Body Composition Changes from Infancy to 4 Years and Associations with Early Childhood Cognition in Preterm and Full-Term Children*. Neonatology, 2018. **114(2)**: p. 169-176.
50. Bell, K.A., et al., *Associations of Growth and Body Composition with Brain Size in Preterm Infants*. J Pediatr, 2019. **214**: p. 20-26 e2.

51. Ou-Yang, M.C., et al., *Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review*. PLoS One, 2020. **15**(5): p. e0232238.
52. Zheng, M., et al., *Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence*. Obes Rev, 2018. **19**(3): p. 321-332.
53. De Curtis, M., C. Pieltain, and J. Rigo, *Body composition in preterm infants fed standard term or enriched formula after hospital discharge*. Eur J Nutr, 2002. **41**(4): p. 177-82.
54. Gianni, M.L., et al., *Does Human Milk Modulate Body Composition in Late Preterm Infants at Term-Corrected Age?* Nutrients, 2016. **8**(10).
55. Li, Y., et al., *Impact of breast milk intake on body composition at term in very preterm babies: secondary analysis of the Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates randomised controlled trial*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019. **104**(3): p. F306-F312.
56. Roggero, P., et al., *Influence of protein and energy intakes on body composition of formula-fed preterm infants after term*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. **47**(3): p. 375-8.
57. Andrews, E.T., R.M. Beattie, and M.J. Johnson, *Measuring body composition in the preterm infant: Evidence base and practicalities*. Clin Nutr, 2019. **38**(6): p. 2521-2530.
58. Kouwenhoven, S.M.P., et al., *Methods to Assess Fat Mass in Infants and Young Children: A Comparative Study Using Skinfold Thickness and Air-Displacement Plethysmography*. Life (Basel), 2021. **11**(2).
59. Roggero, P., et al., *Evaluation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in preterm infants*. Pediatr Res, 2012. **72**(3): p. 316-20.
60. Wiechers, C., et al., *Neonatal body composition: cross-sectional study in healthy term singletons in Germany*. BMC Pediatr, 2019. **19**(1): p. 488.
61. Cole, T.J., J.V. Freeman, and M.A. Preece, *British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood*. Stat Med, 1998. **17**(4): p. 407-29.
62. COSMED USA, I., Concord, CA, COSMED S.r.l., Rom, Italien, *Handbuch für PEA POD®-System zur Analyse der Körperzusammensetzung bei Säuglingen*.
63. *Busse Design + Engineering GmbH Elchingen: Handbuch Ulmer Stadiometer*. Deutschland.

64. Ma, G., et al., *Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(4): p. 653-60.
65. Fields, D.A., et al., *Body composition at 6 months of life: comparison of air displacement plethysmography and dual-energy X-ray absorptiometry*. Obesity (Silver Spring), 2012. **20**(11): p. 2302-6.
66. Lingwood, B.E., et al., *Prediction of fat-free mass and percentage of body fat in neonates using bioelectrical impedance analysis and anthropometric measures: validation against the PEA POD*. Br J Nutr, 2012. **107**(10): p. 1545-52.
67. Mazahery, H., et al., *Air displacement plethysmography (pea pod) in full-term and pre-term infants: a comprehensive review of accuracy, reproducibility, and practical challenges*. Matern Health Neonatol Perinatol, 2018. **4**: p. 12.
68. Lapillonne, A. and B.L. Salle, *Methods for measuring body composition in newborns--a comparative analysis*. J Pediatr Endocrinol Metab, 1999. **12**(2): p. 125-37.
69. Forsum, E., E. Olhager, and C. Tornqvist, *An Evaluation of the Pea Pod System for Assessing Body Composition of Moderately Premature Infants*. Nutrients, 2016. **8**(4): p. 238.
70. Fields, D.A., P.B. Higgins, and G.R. Hunter, *Assessment of body composition by air-displacement plethysmography: influence of body temperature and moisture*. Dyn Med, 2004. **3**(1): p. 3.
71. Higgins, P.B., et al., *Effect of scalp and facial hair on air displacement plethysmography estimates of percentage of body fat*. Obes Res, 2001. **9**(5): p. 326-30.
72. Wiechers, C., et al., *Body Composition of Preterm Infants following Rapid Transition to Enteral Feeding*. Neonatology, 2022. **119**(2): p. 246-254.
73. Bruckner, M., et al., *Extremely Preterm Infants Have a Higher Fat Mass Percentage in Comparison to Very Preterm Infants at Term-Equivalent Age*. Front Pediatr, 2020. **8**: p. 61.
74. Roggero, P., et al., *Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants?* Early Hum Dev, 2009. **85**(6): p. 349-52.
75. Simon, L., et al., *Effect of sex and gestational age on neonatal body composition*. . The British journal of nutrition., 2013. **109**(6): p. 1105–1108.
76. Agostoni, C., et al., *Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology*

- and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. 50(1): p. 85-91.*
77. Sewell, M.F., et al., *Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. Am J Obstet Gynecol, 2006. 195(4): p. 1100-3.*
78. Tijsseling, D., et al., *Neonatal corticosteroid therapy affects growth patterns in early infancy. PLoS One, 2018. 13(2): p. e0192162.*
79. Huysman, W.A., et al., *Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003. 88(1): p. F46-51.*
80. Simon, L., et al., *Determinants of body composition in preterm infants at the time of hospital discharge. Am J Clin Nutr, 2014. 100(1): p. 98-104.*
81. Alur, P., *Sex Differences in Nutrition, Growth, and Metabolism in Preterm Infants. Front Pediatr, 2019. 7: p. 22.*
82. Mittwoch, U., *Blastocysts prepare for the race to be male. Hum Reprod, 1993. 8(10): p. 1550-5.*
83. Wells, J.C., *Toward body composition reference data for infants, children, and adolescents. Adv Nutr, 2014. 5(3): p. 320S-9S.*
84. Davis, S.M., et al., *Sex differences in infant body composition emerge in the first 5 months of life. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019. 32(11): p. 1235-1239.*
85. Forest, M.G., E. de Peretti, and J. Bertrand, *Testicular and adrenal androgens and their binding to plasma proteins in the perinatal period: developmental patterns of plasma testosterone, 4-androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulfate in premature and small for date infants as compared with that of full-term infants. J Steroid Biochem, 1980. 12: p. 25-36.*
86. Lee, H.C., et al., *Prediction of death for extremely premature infants in a population-based cohort. Pediatrics, 2010. 126(3): p. e644-50.*
87. Gianni, M.L., et al., *Boys who are born preterm show a relative lack of fat-free mass at 5 years of age compared to their peers. Acta Paediatr, 2015. 104(3): p. e119-23.*
88. Tottman, A.C., et al., *Sex-specific relationships between early nutrition and neurodevelopment in preterm infants. Pediatr Res, 2020. 87(5): p. 872-878.*
89. Galante, L., et al., *Sex-Specific Human Milk Composition: The Role of Infant Sex in Determining Early Life Nutrition. Nutrients, 2018. 10(9).*

90. Tottman, A.C., et al., *Do preterm girls need different nutrition to preterm boys? Sex-specific nutrition for the preterm infant*. *Pediatr Res*, 2021. **89**(2): p. 313-317.
91. Hinde, K., et al., *Daughter dearest: Sex-biased calcium in mother's milk among rhesus macaques*. *Am J Phys Anthropol*, 2013. **151**(1): p. 144-50.
92. Hinde, K., *First-time macaque mothers bias milk composition in favor of sons*. *Curr Biol*, 2007. **17**(22): p. R958-9.
93. Hinde, K., *Richer milk for sons but more milk for daughters: Sex-biased investment during lactation varies with maternal life history in rhesus macaques*. *Am J Hum Biol*, 2009. **21**(4): p. 512-9.
94. Hinde, K., et al., *Holsteins favor heifers, not bulls: biased milk production programmed during pregnancy as a function of fetal sex*. *PLoS One*, 2014. **9**(2): p. e86169.
95. Quinn, E.A., *No evidence for sex biases in milk macronutrients, energy, or breastfeeding frequency in a sample of Filipino mothers*. *Am J Phys Anthropol*, 2013. **152**(2): p. 209-16.
96. Powe, C.E., C.D. Knott, and N. Conklin-Brittain, *Infant sex predicts breast milk energy content*. *Am J Hum Biol*, 2010. **22**(1): p. 50-4.
97. Moossavi, S., et al., *Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors*. *Cell Host Microbe*, 2019. **25**(2): p. 324-335 e4.
98. Koletzko, B., et al., *1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. **41 Suppl 2**: p. S1-87.
99. Verkauskiene, R., et al., *Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age*. *Eur J Endocrinol*, 2007. **157**(5): p. 605-12.
100. Hales, C.N., et al., *Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64*. *BMJ*, 1991. **303**(6809): p. 1019-22.
101. Huxley, R.R., A.W. Shiell, and C.M. Law, *The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature*. *J Hypertens*, 2000. **18**(7): p. 815-31.
102. Roggero, P., et al., *Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term*. *PLoS One*, 2011. **6**(1): p. e14489.

Literaturverzeichnis

103. Bertino, E., et al., *Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006. **91**(5): p. F349-56.
104. Liotto, N., et al., *Is Fat Mass Accretion of Late Preterm Infants Associated with Insulin Resistance?* Neonatology, 2017. **111**(4): p. 353-359.
105. Liotto, N., et al., *How does gestational age affect growth and body composition of preterm twins?* Pediatr Res, 2020. **87**(1): p. 57-61.
106. Oddie, S.J., L. Young, and W. McGuire, *Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2021. **8**(8): p. CD001241.
107. McLeod, G., et al., *Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: a randomised controlled trial*. Br J Nutr, 2016. **115**(3): p. 431-9.
108. Strydom, K., E. Van Niekerk, and M.A. Dhansay, *Factors affecting body composition in preterm infants: Assessment techniques and nutritional interventions*. Pediatr Neonatol, 2019. **60**(2): p. 121-128.
109. Olhager, E. and E. Forsum, *Total energy expenditure, body composition and weight gain in moderately preterm and full-term infants at term postconceptional age*. Acta Paediatr, 2003. **92**(11): p. 1327-34.

7 Erklärung zum Eigenteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Kinderheilkunde IV Neonatologie, unter Betreuung von Professor Dr. med. Axel Franz durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. med. Cornelia Wiechers und Professor Dr. med. Axel Franz.

Sämtliche Rekrutierungen und Aufklärungen der Eltern der Probanden und die Messungen der Probanden wurden nach erfolgter Einarbeitung durch von Prof. Dr. med. Axel Franz und PD Dr. med. Cornelia Wiechers und nach einer Einweisung in den PEA POD® durch einen cosmed-Mitarbeiter von mir in Zusammenarbeit mit meinen Studienkolleginnen Lena Balles geb. Storz, Sara Kirchhof geb. Huber, Romy Weber und unserer Study Nurse Beate Luger durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung von Professor Dr. med. Axel Franz und PD Dr. med. Cornelia Wiechers.

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

Leonberg, den

(Unterschrift)

8 Liste der Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. Wiechers C, Kirchhof S, Balles L, Avellina V, Weber R, Maas C, Pauluschke-Fröhlich J, Hallschmid M, Preißl H, Fritsche A, Poets CF, Franz AR. Neonatal body composition: cross-sectional study in healthy term singletons in Germany. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):488.
2. Wiechers C, Kirchhof S, Maas C, Poets CF, Franz AR. Neonatal body composition by air displacement plethysmography in healthy term singletons: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):489.
3. Wiechers C, Balles LS, Kirchhof S, Weber R, Avellina V, Pauluschke-Fröhlich J, Hallschmid M, Fritsche L, Preißl H, Fritsche A, Poets CF, Franz AR. Body composition in term offspring after maternal gestational diabetes does not predict postnatal hypoglycemia. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):111.
4. Wiechers C, Avellina V, Luger B, Böckmann K, Minarski M, Maas C, Bernhard W, Poets CF, Franz AR. Body Composition of Preterm Infants following Rapid Transition to Enteral Feeding. *Neonatology*, 2022. 119(2): p. 246-254.

9 Danksagung

Mein Dank geht an Professor Dr. med. Christian F. Poets, dass diese Studie in der Abteilung Neonatologie durchgeführt werden konnte.

Prof. Dr. med. Axel Franz und PD Dr. med. Cornelia Wiechers möchte ich herzlich für die außergewöhnlich gute Betreuung bei dieser Arbeit bedanken. Ihr offenes Ohr, die motivierende und menschliche Art und ihre kompetenten Ratschläge trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Bei meinen Studienkolleginnen Lena Balles geb. Storz, Sara Kirchhof geb. Huber und Romy Weber, möchte ich mich für die gute und kollegiale Zusammenarbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt auch unserer Study Nurse Beate Luger für die Unterstützung und Fortführung zahlreicher Messungen.

Ebenso möchte ich mich bei allen Hebammen und Pflegekräften der Wöchnerinnen-Stationen für die Unterstützung bedanken.

Bei den Eltern, die mit ihren Neugeborenen an dieser Studie teilgenommen haben, bedanke ich mich für die Bereitschaft zur Studienteilnahme und das entgegengebrachte Vertrauen.

Meinen Eltern Orazia Basile und Claudio Avellina möchte ich an dieser Stelle für die große Unterstützung und Motivation während der Erstellung dieser Arbeit, während des gesamten Studiums und zu jeder anderen Zeit danken. Ich liebe euch über alles.