

Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med Ludwig Gortner

**Enterale Ernährungsstrategien und nekrotisierende
Enterokolitis (NEC) bei Very low birth weight (VLBW)- und
Extremely low birth weight (ELBW)-Kindern**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

vorgelegt von:

Mona Julia Rosa Butte

geboren am 05.07.1986 in Geseke

Zusammenfassung

Enterale Ernährung und nekrotisierende Enterokolitis (NEC) bei Very low birth weight (VLBW)-Kindern und Extremely low birth weight (ELBW)-Kindern

Hintergrund: Ein Risikofaktor für das Auftreten einer NEC bei VLBW- und ELBW-Kindern ist die enterale Ernährung. Einige Studien deuten daraufhin, dass konservative Ernährungsstrategien dazu beitragen, das Risiko für das Entstehen einer NEC zu reduzieren.

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen einem konservativen Ernährungskonzept mit kleinen Mengen von Nahrungssteigerungen (5-15 ml/kg/d) und einer niedrigen Inzidenz von NEC (Bell's stage \geq 2a) bei VLBW- und ELBW-Kindern zu untersuchen.

Methodik: Retrospektive Studie auf der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes über einen Zeitraum von zwei Jahren (01.01.2009-31.12.2010).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 103 VLBW- und ELBW-Kinder eingeschlossen. 17 Neugeborene wurden ausgeschlossen aufgrund von gastrointestinalen Malformationen (n=3) oder Tod ohne Zusammenhang zur NEC (n=13) oder Verlegung in ein anderes Krankenhaus vor Vollendung des Nahrungsaufbaus (n=1). Das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 1121 ± 266 g (570-1490 g; 25. Perzentile). Die Zeit bis zum Beginn des Nahrungsaufbaus betrug im Median 2 d (1-7 d). Die Neugeborenen waren im Mittel nach 20 ± 6 d (10-48 d) mit enteraler Nahrung aufgebaut (150-160 ml/kgKG/d). Das durchschnittliche Gewicht zum Zeitpunkt der vollen enteralen Ernährung betrug 1313 ± 311 g (620-2000 g; 3.-10. Perzentile). Die Neugeborenen wurden durchschnittlich nach 69 ± 27 d (12-141 d) entlassen oder verlegt. Das Gewicht zu diesem Zeitpunkt betrug 2647 ± 450 g (1030-3630 g; < 3.-3. Perzentile). Von 103 Kindern entwickelte kein Kind eine NEC (Bell's stage \geq 2a). Bei 5/103 der Neonaten kam es zum Auftreten einer Katheter-assoziierten Infektion (3,4 Infektionen/1000 Kathetertage).

Schlussfolgerung: Verglichen mit anderen publizierten Daten führte ein konservativer Nahrungsaufbau mit geringen Mengen an Nahrungssteigerung zu einer unverhältnismäßig niedrigen Rate an NEC. Dies konnte ohne eine relevante Zunahme an Katheter-assoziierten Bakteriämien/Septikämien erreicht werden. Das Wachstum *ex utero* zeigte

ein pathologisches Muster; es war allerdings ebenfalls vergleichbar mit publizierten Daten. Um Vor- und Nachteile unterschiedlicher Ernährungsregimes - insbesondere hinsichtlich des Auftretens einer NEC, aber auch bezüglich der neurologischen Langzeitentwicklung - abschließend beurteilen zu können sind größere kontrollierte randomisierte Studien erforderlich.

Abstract

Conservative enteral feeding policy and necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight (VLBW) infants and extremely low birth weight (ELBW) infants

Background: One of the major modifiable risk factor for necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight (VLBW) infants is related to enteral feeding practices. Some observational studies suggest that conservative feeding regimens may reduce the risk of NEC.

Objectives: The primary outcome was to determine a potential association of slow rates of enteral feed advancement and the incidence of NEC (Bell's stage $\geq 2a$) in VLBW infants.

Methods: Single-center retrospective analysis at a tertiary University Children's Hospital over a 2-year study period (01.01.2009 and 31.12.2010).

Results: A total of 103 VLBW (mean birth weight 1121 ± 266 grams; range: 570-1490; 25th percentile) were included. Seventeen neonates were excluded because of gastrointestinal malformation (n=3), death unrelated to NEC (n=13) and transferral to another hospital (n=1) prior to achieving full feeds. Mean duration until first feeds were started was 2 days (range: 1-7 days). Mean time until full enteral feeds were achieved was 20 ± 6 days (range: 10-48) days with a mean weight of 1313 ± 311 grams (3rd-10th percentile; range: 620-2000 grams). Neonates were discharged/transferred after 69 ± 27 days (range: 12-141 days) with a mean weight of 2647 ± 450 grams ($< 3^{\text{rd}}$ -3rd percentile); range 1030-3630 grams). The incidence of NEC (Bell's stage $\geq 2a$) was 0/103 (0%). In 6/103 neonates, catheter-related bloodstream infections (3,4 infections/ 1000 device days) occurred.

Conclusions: Slow advancement of enteral feeds in VLBW infants was associated with a disproportionately low rate of NEC without unduly increasing the number of catheter-related infections. *Ex utero* growth was abnormal when compared to *in utero* growth patterns, but was comparable to previous reports. Thus, randomized controlled trials are necessary that will compare both short- and long-term outcome variables after conservative vs. aggressive enteral feeding regimes in this susceptible cohort.

Inhalt

| | |
|--|----|
| Zusammenfassung..... | 1 |
| Abstract..... | 3 |
| Inhalt | 4 |
| 1 Einleitung..... | 6 |
| 1.1 Fortschritte im Bereich der Neonatologie | 6 |
| 1.2 Die nekrotisierende Enterokolitis..... | 6 |
| 1.2.1 Inzidenz und Mortalität..... | 6 |
| 1.2.2 Erkrankungsbild NEC und Einteilung nach <i>Bell et al.</i> | 7 |
| 1.2.3 Behandlungsstrategien | 10 |
| 1.2.4 Pathophysiologie..... | 12 |
| 1.2.5 Kurz- und Langzeit-Outcome | 12 |
| 1.2.6 Prävention | 13 |
| 1.3 Fragestellung | 14 |
| 2 Material und Methodik | 16 |
| 2.1 Parameter im Hinblick auf Schwangerschaft und Geburt..... | 16 |
| 2.2 Anthropometrische Daten | 16 |
| 2.3 Komplikationen und eventuelle Behandlungspfade..... | 16 |
| 2.4 Parameter des Nahrungsaufbaus | 17 |
| 2.5 Anthropometrische Daten (Auxologie)..... | 18 |
| 2.6 Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren | 18 |
| 2.7 Statistische Auswertung | 19 |
| 3 Ergebnisse | 21 |
| 3.1 Bildung des Kollektivs..... | 21 |
| 3.2 Geburt-Peripartale Daten..... | 21 |
| 3.3 Komplikationen..... | 23 |
| 3.4 Enteraler Nahrungsaufbau..... | 24 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.5 | Anthropometrische Kenngrößen im Verlauf | 26 |
| 3.6 | Analyse unterschiedlicher Gruppen innerhalb des Kollektivs | 29 |
| 3.6.1 | Vergleiche bezüglich des enteralen Nahrungsaufbaus | 29 |
| 3.6.2 | Vergleiche bezüglich der anthropometrischen Daten..... | 30 |
| 3.7 | Nachuntersuchung der Frühgeborenen..... | 34 |
| 4 | Diskussion..... | 36 |
| 4.1 | Inzidenz der NEC am Universitätsklinikum des Saarlandes..... | 36 |
| 4.2 | Nahrungskonzept am Universitätsklinikum des Saarlandes | 37 |
| 4.2.1 | Beurteilung des Nahrungsaufbaus innerhalb unterschiedlicher Gruppen.... | 39 |
| 4.3 | Anthropometrische Daten im Verlauf | 40 |
| 4.4 | Nachuntersuchung im Alter von zwei Jahren..... | 41 |
| 4.5 | Schlussfolgerung | 43 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 45 |
| 6 | Anhang..... | 56 |
| 6.1 | Publikationen..... | 56 |
| 6.2 | Postervorstellungen | 56 |
| 6.3 | Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4 | 57 |
| 6.4 | Danksagung | 58 |
| 6.5 | Lebenslauf..... | 60 |
| 6.6 | Bewilligung der Ethik-Kommission..... | 61 |

1 Einleitung

1.1 Fortschritte im Bereich der Neonatologie

In den letzten Jahrzehnten hat sich der Bereich der Neonatologie grundlegend weiterentwickelt. Mit Etablierung der pränatalen Steroidprophylaxe, der Surfactant-Therapie und moderner Beatmungsformen, wie zum Beispiel der Hochfrequenzoszillation (HFO), haben sich die Überlebenschancen für extrem Frühgeborene erheblich verbessert (Schwartz et al. 1994; Wright et al. 1995; Henderson-Smart et al. 2000; Stoelhorst et al. 2005). Kehrseite dieser sinkenden Mortalität ist allerdings eine hohe Morbidität in der Gruppe der sehr kleinen Frühgeborenen (Hack et Fanaroff 1999; Horbar et al. 2002; Stoelhorst et al. 2005; Horbar et al. 2012). In der Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 500-1500 g leiden 30-40% an gravierenden Komorbiditäten wie bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), intraventrikulären Hämorrhagien (IVH) und periventrikulärer Leukomalazie (PVL), schwerwiegender Frühgeborenen-Retinopathie (ROP), bakteriellen Infektionen oder nekrotisierender Enterokolitis (NEC) (Fanaroff et al. 2007; Horbar et al. 2012). Im Folgenden wird das Krankheitsbild der NEC genauer erläutert und beschrieben.

1.2 Die nekrotisierende Enterokolitis

Die NEC ist eine der häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen bei Neugeborenen, von dieser Gruppe sind wiederum fast ausschließlich Frühgeborene betroffen (Lin et Stoll 2006; Neu et Walker 2011). Bei der NEC handelt es sich um eine Erkrankung multifaktorieller Genese, bei der die definitive Ätiologie bis heute nicht restlich geklärt ist (Lin et Stoll 2006). Das Risiko an einer NEC zu erkranken korreliert invers mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht (Llanos et al. 2002; Guthrie et al. 2003). Somit ist die Gruppe der Very Low Birth Weight Kinder (VLBW-Kinder), also Kinder mit einem Geburtsgewicht <1500 g, und im speziellen die Gruppe der Extremely Low Birth Weight Kinder (ELBW-Kinder), Kinder mit einem Geburtsgewicht <1000 g, besonders gefährdet, eine NEC zu entwickeln (Guthrie et al. 2003).

1.2.1 Inzidenz und Mortalität

Die Inzidenz wurde in großen europäischen und nordamerikanischen Studien mit 5-7% angegeben (Sankaran et al. 2004; Guillet et al. 2006; Horbar et al. 2012, Stichtenoth et al.

2012). Allerdings gibt es große Variationen im Bereich der Inzidenzen: So reicht die Inzidenz in kanadischen Krankenhäusern von 0-13% (Sankaran et al. 2004), in amerikanischen von 4-19% (Uauy et al. 1991). Die NEC tritt meistens sporadisch auf, doch es wurden auch immer wieder Ausbrüche auf neonatologischen Stationen beschrieben (Boccia et al. 2001). Für diese gehäuften Fälle innerhalb einer Station sind am ehesten spezielle - häufig gram-negative - Bakterien, aber auch Viren verantwortlich, die mehrere Kinder befallen (Boccia et al. 2001).

Darüber hinaus ist die NEC verbunden mit einer hohen Mortalität von 15-30% (Luig et Lui 2005; Fitzgibbons et al. 2009). Die Sterberate ist bei Fällen mit Bedarf einer chirurgischen Intervention höher als bei rein medikamentös behandelten Patienten (Sharma et al. 2005).

1.2.2 Erkrankungsbild NEC und Einteilung nach *Bell et al.*

Die zeitliche Manifestation einer NEC variiert mit dem Reifegrad des Neugeborenen (Yee et al. 2012). Bei Kindern <1000 g Geburtsgewicht kommt sie im Mittel am 32. Lebenstag vor, als sogenannte „late onset NEC“ (Yee et al. 2012). Kinder >1000 g Geburtsgewicht erkranken im Mittel am 7. Lebenstag, die sogenannte „early onset NEC“ (Yee et al. 2012). Ursächlich für die unterschiedliche zeitliche Verteilung könnte einerseits die Tatsache sein, dass bei reiferen Kindern die enterale Ernährung aggressiver erfolgt und somit eine Manifestation der NEC eher geschieht (Yee et al. 2012). Andererseits könnte eine weitere Ursache sein, dass sich die Interaktion mit perinatalen Ereignissen wie der Besiedelung des Darms oder dem Gebrauch von Antibiotika mit dem Reifegrad des Kindes verändert, doch die genaue Ätiologie dieser unterschiedlichen Verläufe ist derzeit noch ungeklärt (Yee et al. 2012).

Im Allgemeinen sind klinische Zeichen einer NEC typischer Weise gastrointestinaler Natur, jedoch gibt es neben diesen auch ausgeprägte systemische Reaktionen (Bell et al. 1978, Neu et Walker 2011). Diese systemischen Reaktionen sind besonders ausgeprägt bei schweren Verläufen einer NEC (Kanto et al 1994). Jedoch können auch ganz unspezifische klinische Symptome auf eine NEC hinweisen, wie zum Beispiel eine respiratorische Verschlechterung mit rezidivierenden Apnoen (Lin et Stoll 2006). Unterschiedliche radiologische Zeichen in der Röntgen-Abdomen-Übersichtsaufnahme, wie beispielsweise dilatierte Darmschlingen, können auf eine NEC hinweisen (Kosloske et al. 1988; Sharma et al. 2005). Als pathognomonisch zu betrachten sind radiologische Zeichen einer Pneumatosis intestinales oder Luft im Portalvenensystem (Kosloske et al.

1988; Sharma et al. 2005).

In einem anderen bildgebenden Verfahren, der Sonografie, kann Luft in Portalvenen schon in kleinen Mengen dargestellt werden und ist häufig schon detektierbar, bevor es zur klinischen Manifestation einer fulminanten NEC kommt; jedoch ist dieses Zeichen nicht sehr spezifisch für das Vorliegen einer NEC (Merritt et al. 1984, Dördelmann et al. 2009). Weiterhin scheint die Doppler-Sonografie eine empfindlichere Methode zu sein, um Darmnekrosen darzustellen (Faingold et al. 2005). Diese sonografischen Befunde könnten besonders für die Gruppe der ELBW-Kinder interessant sein, weil bei ihnen häufig eindeutige Zeichen wie portalvenöse Luft in der Röntgenaufnahme fehlen und sich so eine frühe Diagnose unter Umständen hinauszögert (Sharma et al. 2005). Derzeit ist jedoch immer noch die Röntgen-Abdomen-Übersichtsaufnahme der Goldstandard zur Erkennung einer NEC, denn auch wenn die Sonografie möglicherweise für gewisse Subgruppen eine bessere Methode darstellt, frühe pathologische Zeichen zu detektieren, fehlen valide Daten, die dieses für das Gesamtkollektiv der sehr Frühgeborenen belegen (Epelman et al. 2007).

Eingeteilt wird die NEC nach *Bell*. *Bell* entwickelte 1978 mit seinen Kollegen eine Klassifikation, die von *Walsh et al.* modifiziert wurde (Bell et al. 1978; Walsh et Kliegman 1986; Neu et Walker 2011). Diese Einteilung in Stadien wird noch immer in der Diagnosestellung und klinischem Management benutzt (Lin et Stoll 2006). Die Klassifikation nach *Bell et al.* enthält drei Stadien und orientiert sich an den unterschiedlichen klinischen Symptomen unter Berücksichtigung radiologischer Untersuchungsbefunde (Bell et al. 1978; Walsh et Kliegman 1986; Lin et Stoll 2006; Neu et Walker 2011): Das erste Stadium beschreibt den klinischen Verdacht auf eine NEC, das zweite Stadium eine definitive NEC und das dritte Stadium stellt eine fortgeschrittene NEC dar. Im Stadium I erfolgt eine weitere Aufteilung in a und b. Im Stadium Ia stehen unspezifische systemische Symptome im Vordergrund wie Temperaturinstabilität, Apnoen, Lethargie und Bradykardien. Gastrointestinal fällt das Kind mit erhöhten Magenresten, Erbrechen, einem mäßig distendierten Abdomen und eventuell okkultem Blut im Stuhl auf. Radiologisch können ein Normalbefund oder mäßig dilatierte Darmschlingen bestehen, eventuell ein Subileus. Stadium Ib enthält zudem noch blutige Stühle. Auch das Stadium II wird weiter in a und b aufgeteilt. Ein Neugeborenes im Stadium IIa hat systemisch die gleichen klinischen Zeichen wie eines im Stadium I,

zudem kommen aber fehlende Darmgeräusche und eindeutige abdominale Schmerzen hinzu. Radiologisch kann man nun eine Pneumatis intestinalis und einen Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen sehen. Stadium IIa beschreibt ein Kind mit einer NEC, das wenig krank ist, Stadium IIb wiederum ein Kind, das mäßig krank ist. Radiologisch findet man hier zusätzlich portalvenöse Luft und eventuell Aszites. Klinisch verschlechtert sich das Kind mit einer milden metabolischen Azidose und beginnender Thrombozytopenie und hat eventuell ein Erythem der Bauchwand oder Resistenzen im Unterbauch. Das Stadium einer fortgeschrittenen NEC wird weiterhin in a und b unterteilt. Stadium IIIa charakterisiert ein Kind, das schwer krank ist, bei noch fehlender Perforation. Systemische Zeichen sind nun ausgeprägt Richtung Sepsis und Schock mit Hypotension, Neutropenie, Bradykardie, DIC plus metabolischer und respiratorischer Azidose. Gastrointestinal imponieren eine generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominale Distension und Verfärbung des Abdomens sowie tastbare Resistenzen. In bildgebenden Verfahren wie der Sonografie kann in diesem Stadium definitiv Aszites nachgewiesen werden. Im Stadium IIIb besteht ein schweres Krankheitsbild mit Darmperforation mit Pneumoperitoneum.



Abb. 1: Röntgen-Abdomen-Übersichtsaufnahme der Intensivstation des Universitätsklinikum des Saarlandes: Reifgeborenes Kind mit typischem Bild einer Pneumatosis intestinales sowie Nachweis von Luft im Portalvenensystem, das später an den Folgen seiner eigentlichen neurologischen Grunderkrankung gestorben ist (Bode et al. 2014)

1.2.3 Behandlungsstrategien

Die Behandlung orientiert sich an den Stadien von *Bell et al.* und kann medikamentös oder chirurgisch erfolgen (Bell et al. 1978; Walsh et Kliegman 1986; Lin et Stoll 2006; Neu et Walker 2011): Im Stadium I einer NEC sollte das Neugeborene sorgfältig beobachtet werden. Es sollten ein großes Blutbild, Elektrolyte und Blutkulturen angefertigt werden. Zudem ist der Stuhl sowie eventuell andere Aspireate, wie zum Beispiel Magenreste, auf Blut und zusätzlich mikrobiologisch zu untersuchen. Überdies besteht die Indikation zur Entlastung durch eine Magenüberlaufsonde, Nahrungskarenz und Beginn einer totalen parenteralen Ernährung (TPN) sowie die Initiierung einer Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum. Diagnostisch sollten Abdomen-Sonografien sowie Röntgen-Abdomen-Übersichtsaufnahmen erfolgen. Ab Stadium II sollte die Antibiose in der Regel für 7-14 Tage fortgeführt werden und weiterhin eine sorgfältige Beobachtung stattfinden. Zu diesen Maßnahmen ist eine engmaschige radiologische Diagnostik und Überwachung, ob sich der Zustand des Kindes verschlechtert, empfohlen. Im Falle einer schweren NEC, also Stadium III, ist in den

meisten Fällen zusätzlich eine kardiovaskuläre und respiratorische Unterstützung erforderlich, außerdem sollte eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung zur chirurgischen Behandlung ist differenziert zu stellen, eine klare Indikation besteht bei einer intestinalen Perforation (Lin et Stoll 2006). Jedoch kann auch bei anderen pathognomonischen radiologischen Zeichen oder massiver klinischer Verschlechterung in Erwägung gezogen werden, einen chirurgischen Eingriff vorzunehmen (Epelman et al. 2007; Neu et Walker 2011). Insgesamt wird der größte Teil der Kinder, die an einer NEC erkranken, medikamentös behandelt, trotzdem benötigen rund 30-40% aller Patienten eine chirurgische Intervention (Guthrie et al. 2003; Sankaran et al. 2004).

Als chirurgische Behandlung einer fortgeschrittenen NEC kommen zum einen eine explorative Laparotomie mit Entfernung nekrotischer Darmabschnitte, mit eventueller Anlage eines Stomas oder einer End-zu-End-Anastomose in Betracht; eine Alternative ist die primäre Peritonealdrainage (Neu et Walker 2011). In zwei randomisierten Studien zeigten sich keine Unterschiede in der Überlebensrate oder im klinischen Outcome für die zwei unterschiedlichen Behandlungsstrategien (Moss et al. 2006; Rees et al. 2008). Allerdings wurden 47% von den Kindern, die primär mit einer Peritonealdrainage behandelt wurden, später doch noch laparotomiert (Rees et al. 2008).

Problematisch ist der teilweise rapide Erkrankungsbeginn der NEC (Lin et Stoll 2006). So erkranken manchen Kinder so plötzlich akut und schwer, dass selbst durch eine sofortige und umfangreiche Behandlung verheerende Verläufe nicht mehr abgewendet werden können (Lin et Stoll 2006). In diesem Zusammenhang könnten Biomarker hilfreich sein, die eine NEC frühzeitig erkennen können, um somit die schweren Fälle rechtzeitig zu beherrschen (Lin et Stoll 2006). Einige Publikationen haben Fettsäurebindungsproteine (FABP) als Marker für eine NEC identifiziert (Edelson et al. Oktober 1999, Guthmann et al. 2002): zum einen das intestinale-Fettsäurebindungsprotein (I-FABP), das bei Kindern in pathologischer Konzentration gemessen wurde, die später eine schwere NEC entwickelten und so als früher Marker einer schweren NEC gelten könnte (Edelson et al. Oktober 1999, Guthmann et al. 2002); zum anderen das Leber-Fettsäurebindungsprotein (L-FABP), welches bei Neugeborenen in erhöhter Konzentration gemessen wurde, die später eine leichte Form der NEC entwickelten, so dass dieses eventuell auch ein Marker für die Erkennung einer NEC im Stadium I sein könnte (Guthmann et al. 2002).

Darüber hinaus sind eventuell der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, das Interleukin-8 und das Interleukin-10 Marker, um eine schwere NEC zu identifizieren; sie steigen im

Laufe einer Erkrankung an einer schweren NEC stark an (Edelson et al. April 1999). Jedoch ist leider zum Zeitpunkt des heutigen Wissenstandes der „ideale“ Biomarker noch nicht gefunden worden, der eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie ermöglicht (Lin et Stoll 2006).

1.2.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der NEC ist bisher nicht hinreichend geklärt und scheint multifaktorieller Genese zu sein (Neu et Walker 2011; Lin et Stoll 2006). Frühgeborene besitzen einen unreifen Gastrointestinaltrakt und diese Gegebenheit prädisponiert sie wahrscheinlich für ein höheres Risiko eine NEC zu bekommen (Neu et Walker 2011). Einmal besteht eine reduzierte Motilität und Absorptionsfähigkeit des Magen und Darms, so dass nicht genügend verdaute Moleküle, vorwiegend bestehend aus Nahrungsbestandteilen der enteralen Ernährung, eine intestinale Verletzung hervor rufen könnten (Lebenthal et Lebenthal 1999; Di Lorenzo et al. 1995; Sase et al. 2005; Lin et Stoll 2006). Desweiteren sollen hypoxisch-ischämische Schäden prädisponierend sein (Neu 2005; Lin et Stoll 2006; Nowicki et Nankervis 1994). Jedoch ist nicht hinreichend geklärt, ob hypoxisch-ischämische Schäden nicht eher untergeordnete Faktoren in der Entstehung einer NEC sind (Neu 2005; Lin et Stoll 2006; Nowicki et Nankervis 1994). Ein weiteres Zeichen der Unreife ist die eingeschränkte Barriere gegen Bakterien (Lin et Stoll 2006): das komplexe System des Gastrointestinaltrakts, um sich vor bakterieller Kolonisation und Translokation zu schützen, ist bei Frühgeborenen noch nicht ausgereift (Martin et Walker 2006). Zudem scheint das Darmepithelium von Frühgeborenen ein Wachstum von pathogenen Bakterien zu begünstigen (Forchielli 2005; Walker 2002). Darüber hinaus könnte auch eine teilweise überschießende Immunantwort des unreifen Darmepitheliums auf pathogene Stimuli, wie bakterielle Besiedelung oder auch enterale Ernährung, ein weiteres Element zur Begünstigung einer Erkrankung sein (Nanthakumar et al. 2000; Hsueh et al. 2003; Claud et al. 2004).

1.2.5 Kurz- und Langzeit-Outcome

Die kurzzeitigen und langzeitigen Folgen einer NEC sind gravierend. Insgesamt haben ca. 50% der chirurgisch behandelten Kinder einen erschwerten Behandlungsverlauf durch postoperative Komplikationen, meistens sind diese septischen Geschehens, die Entwicklung von intestinalen Strikturen oder eines Kurzdarmsyndroms, seltener Wundinfektionen und intraabdominelle Abszesse (Horwitz et al. 1995). Man kann

feststellen, dass die NEC die führende Ursache für ein Kurzdarmsyndrom bei Frühgeborenen ist (Petty et Ziegler 2005). Darüber hinaus zeichnen sich auch neurologische und kognitive Langzeit-Entwicklungsstörungen nach einer durchgemachten NEC ab (Rees et al. 2007; Schulzke et al. 2007). Es gibt eine signifikant höhere Anzahl an Cerebralparesen, visuellen und kognitiven Beeinträchtigungen sowie motorischen Entwicklungsstörungen (Rees et al. 2007). Wobei hierbei zu bedenken ist, dass von allen Kindern mit einer NEC 45% neurologische Entwicklungsstörungen aufwiesen, im Vergleich zu ca. 35% der VLBW- und ELBW-Kinder ohne NEC (Rees et al. 2007). Bei chirurgischer Behandlung einer NEC kommt es signifikant häufiger zur Ausbildung von Cerebralparesen und motorischen Entwicklungsstörungen als bei einem medikamentösen Behandlungsweg, jedoch zu keinem signifikanten Anstieg an kognitiven Einschränkungen (Rees et al. 2007). Insgesamt ist das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei der Gruppe derer, die eine NEC \geq Stadium II hatten, sowie Kinder, die eine chirurgisch Behandlung bekamen, höher (Rees et al. 2007; Schulzke et al. 2007). Im speziellen sind in der Gruppe der ELBW-Kinder mit NEC \geq Stadium II oder chirurgischer Intervention neben neurologischen und psychomotorischen Entwicklungsstörungen noch Wachstumsverzögerungen zu beobachten (Salhab et al. 2004; Hintz et al. 2005).

1.2.6 Prävention

Wie man ohne weiteres erkennen kann sind die Kurz- und Langzeitfolgen einer NEC zum Teil verheerend. Somit ist es wichtig, präventive Strategien zu entwickeln. Einige Ansatzpunkte zu solchen Strategien haben sich schon etabliert. Probiotika, also lebende Mikroorganismen, können nachweislich die NEC-Inzidenz senken (Alfaleh et al. 2011). Sie schützen vor Translokation von Bakterien durch die Darmschleimhaut, hemmen das Wachstum von pathogenen Erregern und fördern die eigene Immunabwehr (Lin et Stoll 2006; Alfaleh et al. 2011; Härtel et al. 2014). Der positive Effekt von Prebiotika, also nicht-verdaulichen Nahrungszusätzen wie Oligosacchariden, die das Wachstum der physiologischen Flora im Darm fördern und somit das Wachstum pathogener Keime hemmen, könnte eventuell ein weiterer Ansatzpunkt sein (Ouwehand et al. 2005; Lin et Stoll 2006). Bisher konnte in Studien nachgewiesen werden, dass sie einmal das Wachstum von pathogenen Bakterien reduzieren, sowie positive immunmodulatorische Effekte erzielen, ähnlich derer von Muttermilch (Knol et al. 2005; Fanaro et al. 2005). Fütterung mit Muttermilch ist ein weiterer Baustein in der Prävention, da sie die NEC-

Rate insgesamt sowie die NEC Fälle, die eine chirurgische Intervention benötigten, nachweislich senkt (Lucas et Cole 1990; Sullivan et al. 2010). Weiterhin könnte ein konservativer enteraler Nahrungsaufbau mit kleinen Mengen der Nahrungssteigerung das Risiko für eine NEC senken, denn manche Studien deuten darauf hin, dass ein aggressiver Nahrungsaufbau die Entwicklung einer NEC fördern könnte (Patole 2005; Berseth 2005; Anderson et Kliegman 1991). Jedoch wird dieser Ansatz kontrovers diskutiert, denn es gibt auch Hinweise, dass ein prolongierter Nahrungsaufbau zu einem längeren stationären Aufenthalt, einem höheren Risiko für Katheter-assoziierte Infektionen sowie einem verzögerten Wachstum führen könnte (Cagle et al. 2004; Krishnamurthy et al 2010).

1.3 Fragestellung

Die NEC ist eine lebensbedrohliche und schwere Erkrankung, die bei Überleben häufig mit einer relevanten Langzeitmorbidity für die Neonaten assoziiert ist. Trotz wichtiger neuer Erkenntnisse über diese Krankheitsentität ist festzuhalten, dass viele Fragen bezüglich der genauen Pathogenese nach heutigem Wissensstand noch nicht beantwortet sind.

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, wie viele Kinder ≤ 1500 g während ihres stationären Aufenthalts auf der neonatologischen Intensivstation (NICU) des Universitätsklinikums des Saarlandes an einer NEC erkranken. In Anbetracht der Tatsache, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der Entwicklung einer NEC und enteraler Ernährung, war ein weiteres Ziel unserer Untersuchung, unterschiedliche Teilaspekte dieser Problematik darzustellen, unter anderem der Zeitpunkt des Beginns des Nahrungsaufbaus, die genaue Beschreibung der täglichen Steigerungsmenge der enteralen Ernährung sowie eine präzise Darstellung des Verlaufs und der Dauer des Nahrungsaufbaus. Des Weiteren wurden Aspekte bezüglich der Ernährungsstrategie herausgearbeitet, wie zum Beispiel die Fütterung von Muttermilch- und/oder Formelnahrung und die Verwendung von Probiotika.

Von besonderem Interesse war dabei, das Wachstum der Kinder während der Zeit des Nahrungsaufbaus bis zum Zeitpunkt der Entlassung zu erfassen. Zudem wurden als Einblick in die Langzeitentwicklung am Universitätsklinikum des Saarlandes die vorhandenen Daten der Nachuntersuchung der Frühgeborenen im Alter von zwei Jahren untersucht. Das waren einerseits allgemeine anthropometrische Daten (Auxologie) und andererseits die Werte einer psychometrischen Testung mit dem Bayley Scales of Infant Development II (Bayley-II) (Bayley 1993).



2 Material und Methodik

Diese retrospektive Studie wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, NICU durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission des Saarlandes geprüft und bewilligt (Kennnummer: 203/12).

Es wurden alle Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g, die im Zeitraum vom 1. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2010 geboren wurden, eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren kongenitale Malformationen des Gastrointestinaltrakts, Tod oder der Transfer in ein anderes Krankenhaus während des enteralen Nahrungsaufbaus.

2.1 Parameter im Hinblick auf Schwangerschaft und Geburt

1. Intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR)
2. Geschlecht
3. Mehrlingsschwangerschaft
4. Pränatale Steroidprophylaxe
5. Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt
6. Apgar-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten nach Geburt
7. Nabelschnur-pH-Wert

2.2 Anthropometrische Daten

1. Gewicht, Länge, Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt
2. Gewicht, Länge und Kopfumfang zum Zeitpunkt des vollen enteralen Nahrungsaufbaus
3. Gewicht, Länge und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Entlassung
4. Dauer des stationären Aufenthalts

2.3 Komplikationen und eventuelle Behandlungspfade

1. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) eingeteilt nach den Kriterien von *Bell et al.* (Stadium $\geq 2a$)
2. Atemnotsyndrom (ANS/RDS) und resultierende Sauerstoffgabe und/oder Beatmungsform
3. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) eingeteilt nach *Bancalari et. Jobe* (Jobe et al. 2001)
4. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) eingeteilt nach *Papile et al.* (Papile et al. 1978)

5. Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) eingeteilt nach dem *International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity* (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 2005)

6. Katheter-assoziierte Septikämien definiert nach dem *Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN)* (Horan et al. 2008)

2.4 Parameter des Nahrungsaufbaus

1. Mekoniumabgang und eventuelle Unterstützung durch Gastrographin/rektale Anspülung

2. Lebenstag des Beginns des enteralen Nahrungsaufbaus

3. Anfangsmenge in ml/kgKG/d

4. Tägliche Nahrungssteigerungsmenge in ml/kgKG/d

5. Eventuelle Steigerungspausen, Nahrungsreduktionen oder Nahrungskarenzen

6. Gesamtdauer des Nahrungsaufbaus

7. Art der Formula-Nahrung

8. Fütterung von Muttermilch

9. Gabe von Probiotika

An der Universitätsklinik des Saarlandes wurde ein halbstandardisiertes Ernährungsprotokoll verwendet, das die enterale Nahrungssteigerungsmenge pro Tag sowie die Handhabung bei Fütterungsproblemen vorgab (Meyer et al. 2014). Die Fütterung von Muttermilch war wünschenswert, Spendermilch war unzulässig. Die erste enterale Nahrung bekam ein Kind nach erfolgtem Mekoniumabgang. Diese Nahrungsmengen wurden als Bolis alle 2-3 Stunden gefüttert. Als Formulanahrung wurden Alfaré 14%® (Fa. Nestlé, Schweiz), Prematil® und Prematil HA® (Fa. Milupa, Deutschland) verwendet. Muttermilch wurde mit FM 85® (Fa. Nestlé, Schweiz) ergänzt. Der volle enterale Nahrungsaufbau wurde erreicht bei 150-160 ml/kgKG/d Nahrungsmenge, die mehr als einen Tag eingehalten werden konnte.

Die Mekoniumpassage wurde durch rektale Ansspülungen und/oder Gastrographin-Gaben (0,5-1 ml/kgKG) über eine Magensonde appliziert. Magenreste von 1-2 ml oder 20-35% eines Fütterungsbolus wurden bei Kindern, die ein unauffälliges klinisches Abdomen hatten, toleriert. Magenreste über diese Menge hinaus und/oder ein distendiertes Abdomen mit eventueller klinischer Verschlechterung wie zum Beispiel Apnoe-Phasen wurden differenzialdiagnostisch als Nahrungsunverträglichkeit angenommen mit folgender

Fütterungsanpassung. Bei Verdacht auf eine NEC erfolgte eine Nahrungskarenz in Kombination mit einer weitgehenden Diagnostik, bestehend aus der Anfertigung eines großen Blutbildes sowie Parameter der klinischen Chemie, Entnahme von Stuhlproben und ihre mikrobiologische Untersuchung, einen Hämocult-Test, ein Ultraschall des Abdomens mit Darstellung der Pfortader sowie die Abbildung des Abdomens durch eine Röntgen-Übersichtsaufnahme.

Ein wichtiger Teil der Ernährung von Frühgeborenen ist die anfängliche TPN. Diese erfolge am Universitätsklinikum des Saarlandes unmittelbar nach der Geburt des Neugeborenen. Die Menge wurde mit zunehmender enteraler Nahrungsmenge sukzessive reduziert und mit Vollendung des enteralen Nahrungsaufbaus mit 150-160 ml/kgKG/d beendet. Die Flüssigkeitszufuhr wurde mit 60-70 ml/kgKG/d begonnen und täglich um 10-15 ml/kgKG/d gesteigert, um zusammen mit der bestehenden enteralen Nahrung eine Endmenge von 140-160 ml/kgKG/d zu erreichen. Tägliche individuelle Anpassungen der parenteralen Ernährung bezüglich Gewicht und Flüssigkeitsbilanz wurden festgehalten. Die genaue Proteinmenge der parenteralen Ernährung bestand am ersten Tag aus 1 g/kgKG/d, diese wurde gesteigert um 0,5-1 g/kgKG/d bis zu einer angestrebten Menge von 3 g/kgKG/d. Parenterale Lipidemulsionen wurden ab dem 1.-2. Lebenstag zugeführt mit 0,5 g/kgKG/d und um 0,5 g/kgKG/d gesteigert bis zu einer Endmenge von 1-2 g/kgKG/d. Die Lipidzufuhr wurde ausgeschlichen, wenn die enterale Ernährung bei 100 ml/kgKG/d angekommen war. Die parenterale Ernährung wurde zusätzlich mit Vitaminlösungen und Spurenelementen ergänzt.

2.5 Anthropometrische Daten (Auxologie)

Am Universitätsklinikum des Saarlandes wurden die Neugeborenen je nach klinischem Zustand und Stabilität jeden Tag oder jeden zweiten gewogen. Der Gewichtsverlauf im Nahrungsaufbau wurde genauer betrachtet und für die ersten 14 Tage wurden alle vorhanden Daten, dann für die 3. Woche zwei gewogene Werte und für jede weitere Woche einen Gewichtswert berücksichtigt.

Zum Vergleich wurden die Perzentilkurven von *Voigt et al.* heran gezogen (Voigt et al. 2010).

2.6 Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren

Die Qualitätssicherung in der Versorgung von Früh-und Neugeborenen ist über den *Gemeinsamen Bundesausschuss* geregelt (Gemeinsamer Bundesausschuss, GBA 2009)

und schreibt unter anderem vor, dass alle Kinder mit einem Geburtsgewicht <1500 g an einer psychometrischen Testung mit dem Bayley-II im Alter von 2 Jahren teilhaben sollen. Der Bayley-II ist ein standardisierter Test, der einen kognitiven und einen motorischen Teil sowie einen Teil zur Verhaltensbeurteilung enthält (Bayley 1993). Für die Testung wurde der ins Deutsche übersetzte Bayley-II verwendet (Reuner et al. 2008). Von den Werten des Bayley-II wurde nur der Mental Developmental Index (MDI) in die Arbeit eingeschlossen, dieser spiegelt die kognitive Entwicklung wieder (Bayley 1993). Der Mittelwert für den MDI ist 100 mit einer Standardabweichung von 15 (Bayley 1993). Zudem wurden von den Kindern, die an der Nachuntersuchung teilgenommen haben, unabhängig davon ob eine psychometrische Testung durchgeführt worden ist, anthropometrische Daten erhoben, diese wurden überdies analysiert. Zum Vergleich wurden die Perzentilkurven der *WHO* (World Health Organization 2006, World Health Organization 2007) heran gezogen

2.7 Statistische Auswertung

Die Erhebung der Daten erfolgte einerseits aus einer elektronischen Datenbank für Patientendaten (SAP, Deutschland), andererseits aus archivierten Patientenakten. Zur tabellarischen Darstellung der Daten wurde Excel verwendet, für die statistischen Auswertungen ebenso Excel und das Excel Add-In WinSTAT.

Um die unterschiedlichen Variablen auf Normalverteilung zu prüfen wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test benutzt. Bei Annahme der Hypothese auf Normalverteilung wurden die Daten mittels dem arithmetischem Mittelwert sowie der dazu gehörigen Standardabweichung beschrieben. Bei Ablehnung der Hypothese auf Normalverteilung wurde der Median zur Beschreibung gebraucht. Die anderen statistischen Tests wurden auf dem 95% Signifikantsniveau getestet. Um Gruppen zu vergleichen wurde für unabhängige Stichproben mit Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben benutzt, für unabhängige Stichproben ohne Normalverteilung der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Für verbundene Stichproben mit Normalverteilung wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet, für verbundene Stichproben ohne Normalverteilung der Wilcoxon-Test.

Wie bereits dargestellt sind die Gewichtsdaten der Kinder zu unterschiedlichen Zeitpunkten, je nach klinischer Verfassung, erfasst worden. Aus diesem Umstand resultierte, dass es im zeitlichen Verlauf fehlende Gewichtsdaten gab. Um trotzdem die Entwicklung des Gewichts für das Kollektiv dazustellen wurden fehlende Gewichtsdaten

linear extrapoliert.

3 Ergebnisse

3.1 Bildung des Kollektivs

Von 120 Kindern aus den Jahren 2009-2010 wurden 103 Kinder in die Auswertung eingeschlossen. Sie bilden somit das Kollektiv, mit dem im Folgenden gearbeitet wurde. Von den 17 ausgeschlossenen sind 13 Kinder unmittelbar nach der Geburt gestorben; ihre Todesursache stand zu keinem Zeitpunkt im Zusammenhang mit einer NEC. Das Geburtsgewicht der gestorbenen Kinder lag im Mittel bei 716 ± 153 g (480- 980 g). Sie wurden im Schnitt in der $25+4 \pm 1+6$ Schwangerschaftswoche (SSW) ($24+0-29+0$ SSW) geboren. Drei Kinder wurden aufgrund von gastrointestinalen Malformationen ausgeschlossen (Ösophagusatresie (1), Omphalozele (1) und Gastrochisis (1)). Ein Kind wurde in der Zeit des Nahrungsaufbaus verlegt und ist somit ausgeschlossen worden.

3.2 Geburt-Peripartale Daten

Zum ganz überwiegenden Teil wurden die Kinder des Kollektivs pränatal bezüglich der Durchführung einer Lungenreifung mittels mütterlicher Steroidgabe auf eine bevorstehende Frühgeburtlichkeit vorbereitet. Von 100/103 Kindern, die eine Steroidprophylaxe zur vorzeitigen Lungenentwicklung bekamen, bekamen 85 zwei Zyklen Steroide und 15 einen Zyklus. Das durchschnittliche Gestationsalter der Neugeborenen war die $29+4 \pm 2,4$ SSW ($24+3- 34+1$ SSW).

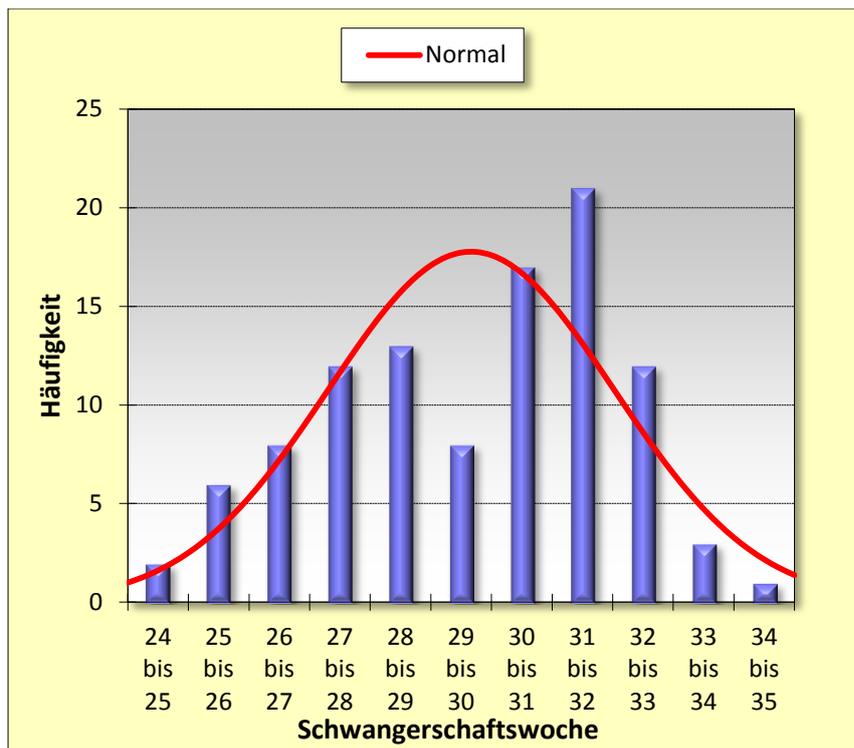


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung des Gestationsalters; arithmetischer Mittelwert des Gestationsalters des Kollektivs (n=103) $29+4\pm 2+3$ SSW

Im Median betrug der Apgar-Score der Kinder (102/103) nach einer Minute 6. Der Apgar-Score nach fünf Minuten (100/103) betrug im Median 8. Der Apgar-Score der Neugeborenen (95/103) nach 10 Minuten war im Median 9. Der Nabelschur-pH-Wert der Kinder (100/103) war im Median 7,32. In dem Kollektiv von 103 Neugeborenen gab es 73 Einlinge, 21 Zwillinge und 9 Drillinge. 52 Kinder waren weiblichen Geschlechts und 51 männlichen Geschlechts. Das Geburtsgewicht betrug im Mittel 1221 ± 266 g (570-1490 g; 25. Perzentil). 34 Neugeborene wogen < 1000 g und $69 \geq 1000-1500$ g. Die Geburtslänge der Neugeborenen (101/103) betrug im Mittel $37,5\pm 3,1$ cm (31-43 cm; 25. Perzentil). Der Kopfumfang der Neugeborenen (101/103) bei der Geburt betrug im Mittel $26,2\pm 2,14$ cm (21-30 cm; 10.-25. Perzentil). Von den 103 Neugeborenen waren 81 Kinder bei der Geburt bezüglich des Geburtsgewichts über dem 10. Perzentil nach den Perzentilkurven nach *Voigt et al.* (Voigt et al. 2010). 22 waren sogenannte IUGR-Kinder, also bezüglich des Geburtsgewichts unter dem 10. Perzentil mit nachgewiesener plazerterer Unterversorgung. Von diesen 22 Kindern waren 10 symmetrisch intrauterin wachstumsretardiert, also Geburtsgewicht sowie Geburtslänge und Geburtskopfumfang lagen unter dem 10. Perzentil. Weitere 10 waren asymmetrisch wachstumsretardiert, bei ihnen lagen die Geburtslänge und/oder der Geburtskopfumfang über dem 10. Perzentil.

Im Folgenden wurden die symmetrischen sowie die asymmetrischen IUGR-Kinder zusammengefasst als IUGR-Kinder.

3.3 Komplikationen

Tabelle 1: Komplikationen innerhalb des Kollektivs

| ANS/RDS 96/103 | BPD 30/103 | IVH 19/103 | NEC (Bell Stadium ≥ 2) 0/103 | ROP 50/102 | Katheter- assoziierte Septikämien 6/103 |
|---|--|--|--|---|---|
| Keine Behandlung 3/96; Sauerstoff via Nasensonde 1/96; Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) 27/96; Intubation und Beatmung 29/96; HFO 36/96 | Grad I 16/30; Grad II 6/30; Grad III 8/30 | <Grad III 13/19; Grad III 3/19; Grad IV 3/19 | | Grad I 24/51; Grad II 17/51; Grad III 4/51; Grad III+ 4/51; Laserbehandlung mit folgendem Narbenstadium 1/51 | Koagulase negative Staphylokokken 4/6; Staphylokokkus aureus 2/6 |

Die Inzidenz der NEC (Bell Stadium ≥ 2) lag in unserem Kollektiv bei 0/103. Bei zwei Kindern wurde eine NEC aufgrund klinischer Anhaltspunkte vermutet, diese stützte sich zuletzt aber weder im Labor noch in bildgebenden Verfahren. Vier Neugeborene boten einen Hämocult-positiven Stuhl und ein geblähtes Abdomen ohne weitere labormedizinische oder klinische Hinweise auf eine NEC. Bei diesen Verdachtsfällen oder abdominell auffälligen Kinder wurde eine Nahrungskarenz oder eine Nahrungsreduktion durchgeführt, es waren zu keinem Zeitpunkt antibiotische oder operative Maßnahmen notwendig.

3.4 Enteraler Nahrungsaufbau

Der Nahrungsaufbau begann im Median am 2. Lebenstag (1.- 7. Lebenstag). Dieser Beginn erfolgte immer nach Absetzen von Mekonium, das im Median am 1. Lebenstag erfolgte (1.- 3. Lebenstag). Um eine erschwerte Mekoniumpassage zu erleichtern wurden 73/103 Neugeborene rektal angespült und 70/103 bekamen oral Gastrographin. Insgesamt wurde so bei 87/103 Kindern das Absetzen von Mekonium induziert.

Die Anfangsnahrung bestand in den meisten Fällen aus Alfaré 14%® (97/103), daneben aus Prematil® (3/103) und Prematil HA® (3/103). 49/103 Kinder erhielten schon in der Zeit des Nahrungsaufbaus zur Anfangsnahrung Muttermilch, 53/103 im weiteren Verlauf. Insgesamt haben so 85/103 Kinder im Verlauf des Nahrungsaufbaus Muttermilch bekommen. Zur Unterstützung der Darmflora wurden 87/103 Kindern Probiotika (Infloran®, Fa. Desma Healthcare, Schweiz) gegeben, im Schnitt für $23 \pm 13,7$ d (0- 75 d). So bekamen 34/34 ELBW-Kinder und 53/69 VLBW-Kinder Probiotika. Die Anfangsmenge der enteralen Nahrung war im Median 8 ml/kgKG/d (2- 35 ml/kgKG/d). Nun wurde die Nahrung der Neugeborenen täglich im Schnitt um $9,7 \pm 2,6$ ml/kgKG/d (3,9- 16,8 ml/kgKG/d) gesteigert.

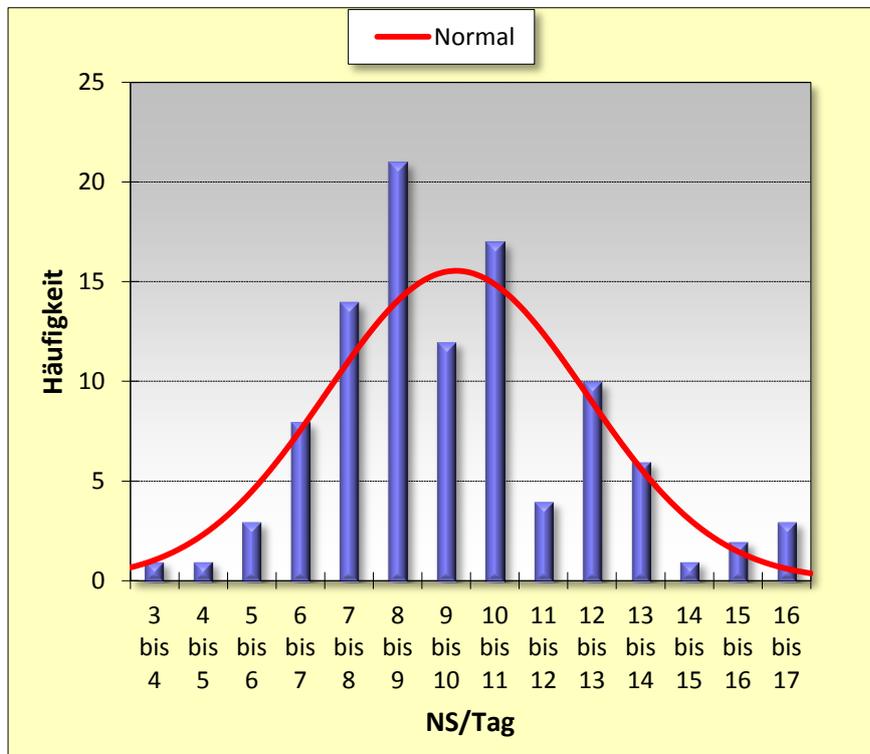


Abb.2 Häufigkeitsverteilung Nahrungssteigerung in ml/kgKG pro Tag; arithmetischer Mittelwert der Nahrungssteigerung in ml/kgKG/d des Kollektivs (n=103) $9,7 \pm 2,6$ ml/kgKG/d

Für die ersten 21 Tage betrug die mittlere Nahrungssteigerung für jeden einzelnen Tag 8,9 ml/kgKG/d \pm 1,34 ml/kgKG/d.

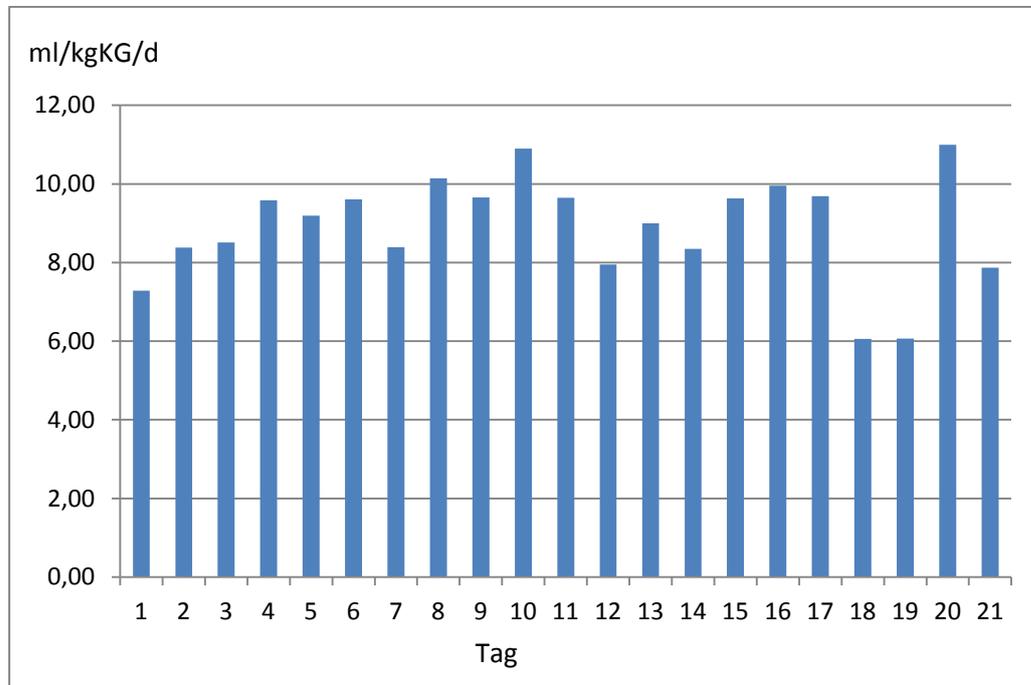


Abb.3 Mittlere Nahrungssteigerung pro Tag der ersten 21 Tage; mittlere Nahrungssteigerung pro Tag in ml/kgKG/d für das Kollektiv (n=103) 8,9 \pm 1,3 ml/kgKG/d

Der volle Nahrungsaufbau wurde im Mittel nach 20 \pm 6,1 d (10- 48 d) erreicht. Bei 50/103 Kindern konnte der Nahrungsaufbau nicht kontinuierlich bis zum vollen Aufbau gesteigert werden. Dies war in >80% auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit, gekennzeichnet durch gallige Magenreste und ein distendiertes Abdomen, zurückzuführen. In 45/103 Fällen musste die Nahrungsmenge reduziert werden. Zu 75% erfolgte dies aufgrund von Nahrungsmittelunverträglichkeiten, jedoch auch wenn ein Hämocult-Test positiv war oder ein Verdacht auf eine NEC bestand. Eine vollständige Nahrungskarenz war extrem selten und ist nur bei 9/103 Kindern vorgekommen, in > 60% bestand die Ursache für dieses Vorgehen in einem positiven Hämocult-Test oder einem klinischem Verdacht auf eine NEC. Eine Reduktion der Nahrungsmenge oder eine Nahrungskarenz erfolgte zudem im Rahmen einer Operation (1/103) oder eines Ductus-Clips im Rahmen eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli (4/103). So wurde insgesamt bei 71/103 Kindern der Nahrungsaufbau unterbrochen.

3.5 Anthropometrische Kenngrößen im Verlauf

Das Geburtsgewicht erreichten die Neugeborenen im Median nach 11 d (2-30 d). Zum Zeitpunkt des vollen enteralen Nahrungsaufbaus wogen die Neonaten im Mittel $1313 \pm 310,9$ g (620-2000 g; 3.-10. Perzentil). Im Mittel nahmen die Neugeborenen in der ersten Wachstumsphase, also bis zum Nahrungsaufbau, $9,3 \pm 5,8$ g/d (-3,75- 27g/d) zu.

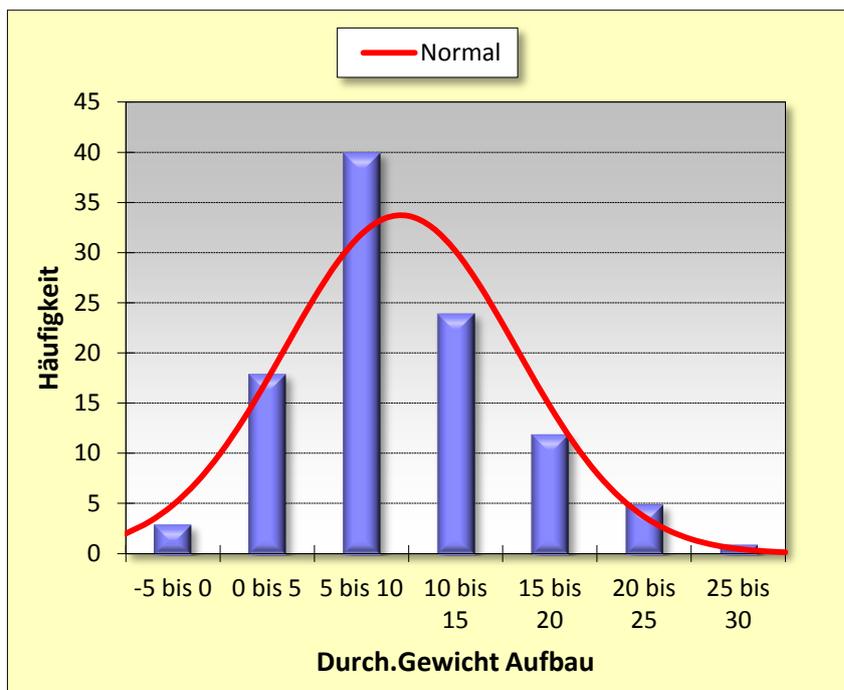


Abb.4 Durchschnittliche Zunahme des Gewichts (g/d) in der Zeit des Nahrungsaufbaus; arithmetischer Mittelwert für die durchschnittliche Gewichts Zunahme des Kollektivs (n=103) $9,3 \pm 5,8$ g/d

Insgesamt wurden die Neugeborenen im Schnitt nach $69 \pm 26,6$ d (12-141 d) entlassen oder in ein anderes Krankenhaus verlegt. Zu diesem Zeitpunkt wogen die Kinder im Mittel $2647 \pm 449,6$ g (1030-3630 g; <3.-3. Perzentil). In der zweiten Wachstumsphase, also ab dem vollen Nahrungsaufbau bis zur Entlassung oder Verlegung, nahmen die Kinder im Mittel $28,4 \pm 5,3$ g/d (8,5- 39,4 g/d) zu.

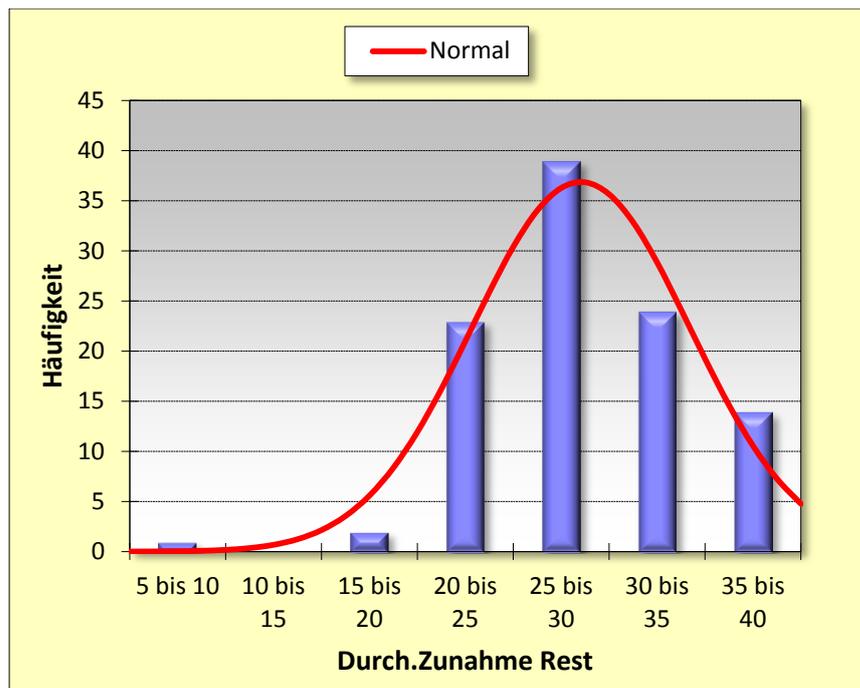


Abb.5 Durchschnittliche Zunahme des Gewichts (g/d) für den Rest des Krankhausaufenthaltes; arithmetischer Mittelwert für die durchschnittliche Gewichtszunahme des Kollektivs (n=103) $28,4 \pm 5,3$ g/d

Die durchschnittliche Kopfumfangszunahme in der Zeit des enteralen Nahrungsaufbaus betrug $0,5$ cm/ Woche. Während des restlichen stationären Aufenthalts, also bis zur Entlassung oder Verlegung, war die Kopfumfangszunahme im Schnitt $0,8 \pm 0,2$ cm/ Woche. Die Körperlänge nahm im Schnitt während des enteralen Nahrungsaufbaus $0,6$ / Woche zu, in der restlichen Zeit war die Zunahme der Körperlänge $1 \pm 0,3$ cm/ Woche. Weitere anthropometrische Daten aufgeteilt nach Geschlecht wurden in Bezug auf die Perzentilkurven nach *Voigt et al.* dargestellt (Tabelle 1).

Tabelle 2: Anthropometrische Daten (Jungen/Mädchen): Körpergewicht/Länge und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt, des vollen enteralen Nahrungsaufbaus und der Entlassung oder Verlegung

| Jungen | Geburt (29+2 SSW) | Voller enteraler Nahrungsaufbau (32+1 SSW) | Entlassung, Verlegung (39 SSW) |
|--------------------------|---|---|---|
| Körpergewicht (g) | 1120±264 (600-1490) (25. Perzentil) | 1310±320 (770-2000) (3.-10. Perzentil) | 2628±471 (1030-3630) (< 3. Perzentil) |
| Körperlänge (cm) | 37,4±3,1 (31-43) (25. Perzentil) | 39,4±3,5 (30,5-45) (10. Perzentil) | 46,3±3,0 (34-54) (< 3. Perzentil) |
| Kopfumfang (cm) | 26,3±2,2 (21-30) (25. Perzentil) | 27,5±2,3 (22-31,5) (3.-10. Perzentil) | 33,2±1,6 (28,1-37,1) (3.-10. Perzentil) |
| Mädchen | Geburt (29+6 SSW) | Voller enteraler Nahrungsaufbau (32+5 SSW) | Entlassung, Verlegung (39+4 SSW) |
| Körpergewicht (g) | 1122±270 (570-1490) (25. Perzentil) | 1316±305 (620-1940) (3.-10. Perzentil) | 2665±432 (1480-3630) (3. Perzentil) |
| Körperlänge (cm) | 37,6±3,1 (31-42,5) (25. Perzentil) | 39,5±3,0 (31-45) (10. Perzentil) | 46,5±2,3 (39-51) (< 3. Perzentil) |
| Kopfumfang (cm) | 26,1±2,1 (21,5-30) (10.-25. Perzentil) | 27,8±2,0 (22,5-31) (3.-10. Perzentil) | 33,3±1,7 (29,6-40) (10. Perzentil) |

3.6 Analyse unterschiedlicher Gruppen innerhalb des Kollektivs

Zur genaueren Analyse des Kollektivs wurden unterschiedliche Gruppen gebildet und diese miteinander verglichen.

3.6.1 Vergleiche bezüglich des enteralen Nahrungsaufbaus

Zwischen den ELBW- und VLBW-Kinder zeigten sich folgende Unterschiede: Einmal unterschieden sich diese Gruppen in dem Tag, an dem der Nahrungsaufbau gestartet wurde. ELBW-Kinder bekamen ihre erste enterale Nahrung im Mittel am 3. Lebenstag und VLBW-Kinder im Mittel am 2. Lebenstag. Die Anfangsmenge der Nahrung der ELBW-Kinder war signifikant höher mit $10,5 \pm 4,4$ ml/kgKG/d als die der VLBW-Kindern mit 8 ml/kgKG/d ($p < 0,05$). Des Weiteren wurde aber signifikant vorsichtiger bei den kleineren Kindern die Nahrung gesteigert, mit $8,8 \pm 1,8$ ml/kgKG/d bei den ELBW-Kindern und bei den VLBW-Kinder mit $10,2 \pm 2,8$ ml/kgKG/d ($p < 0,05$). Auch die Dauer des Nahrungsaufbaus war signifikant unterschiedlich: ELBW-Kinder brauchten $23 \pm 5,0$ d und VLBW-Kinder $19 \pm 6,3$ d ($p < 0,05$) bis zum vollen enteralen Nahrungsaufbau.

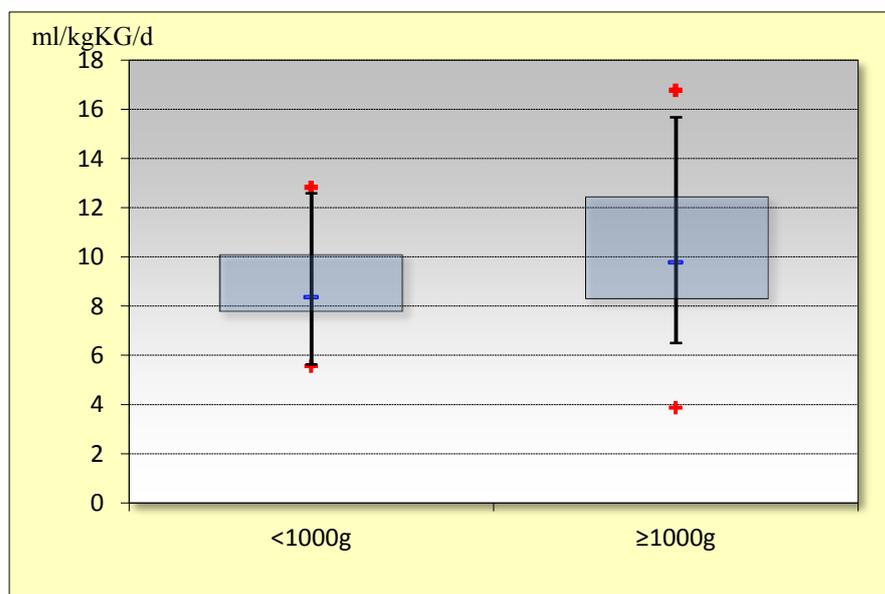


Abb. 6 Durchschnittliche Nahrungssteigerung pro Tag in ml/kgKG/d; rote Kreuze=Spannweite, blauer Strich=Medianwert, Whisker=5.-95. Perzentil, Box=25.-75. Perzentil; signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kindern < 1000 g mit durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) $8,8 \pm 1,8$ ml/kgKG/d Nahrungssteigerung und Kindern ≥ 1000 g mit durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) $10,2 \pm 2,8$ ml/kgKG/d Nahrungssteigerung

In der Gegenüberstellung der Gruppe der IUGR-Kinder zu den nicht IUGR-Kindern

zeigten sich keine Unterschiede im Nahrungsaufbau, Beginn der enteralen Nahrungsgabe sowie Anfangsmenge, Steigerungsmenge und Dauer des Nahrungsaufbaus. Weiterhin unterschieden sich auch Mädchen und Jungen nicht in den einzelnen Komponenten des Nahrungsaufbaus.

3.6.2 Vergleiche bezüglich der anthropometrischen Daten

Bezüglich des Erreichens des Geburtsgewichts zeigten sich zwischen ELBW- und VLBW-Kindern keine Unterschiede. Das durchschnittliche Wachstum pro Tag im Nahrungsaufbau war jedoch signifikant verschieden, ebenso das durchschnittliche Wachstum pro Tag für den restlichen Krankenhausaufenthalt der kleinen Patienten ($p < 0,05$). Bei ELBW-Kindern war dieses im Nahrungsaufbau $7,4 \pm 4,5$ g/d und $25,5 \pm 4,7$ g/d im weiteren Verlauf. VLBW-Kinder nahmen im Nahrungsaufbau $10,3 \pm 6,1$ g/d zu und für die restliche Zeit $29,8 \pm 5,0$ g/d. Pro Woche waren das bei den Kindern < 1000 g 52 g während des Nahrungsaufbaus und 179 g im weiteren Verlauf, bei den Kindern ≥ 1000 - 1500 g zuerst 72 g und dann 209 g.

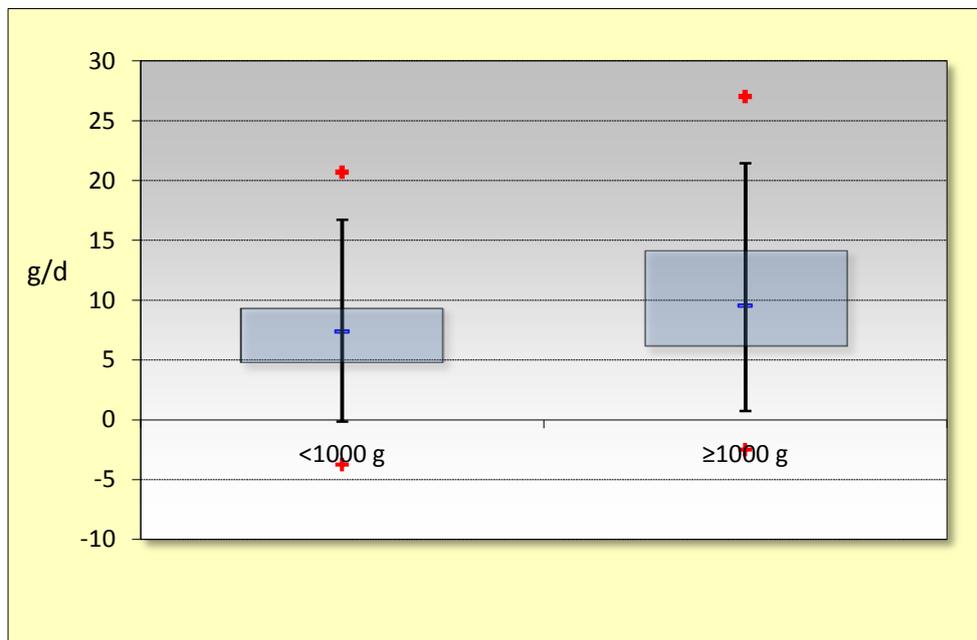


Abb. 7 Durchschnittliche Gewichtszunahme in der Zeit des Nahrungsaufbaus in g/d; rote Kreuze=Spannweite, blauer Strich=Medianwert, Whisker=5.-95. Perzentil, Box=25.-75. Perzentil; signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kindern < 1000 g mit durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) $7,4 \pm 4,5$ g/d Gewichtszunahme und Kindern ≥ 1000 g mit durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) $10,3 \pm 6,1$ g/d

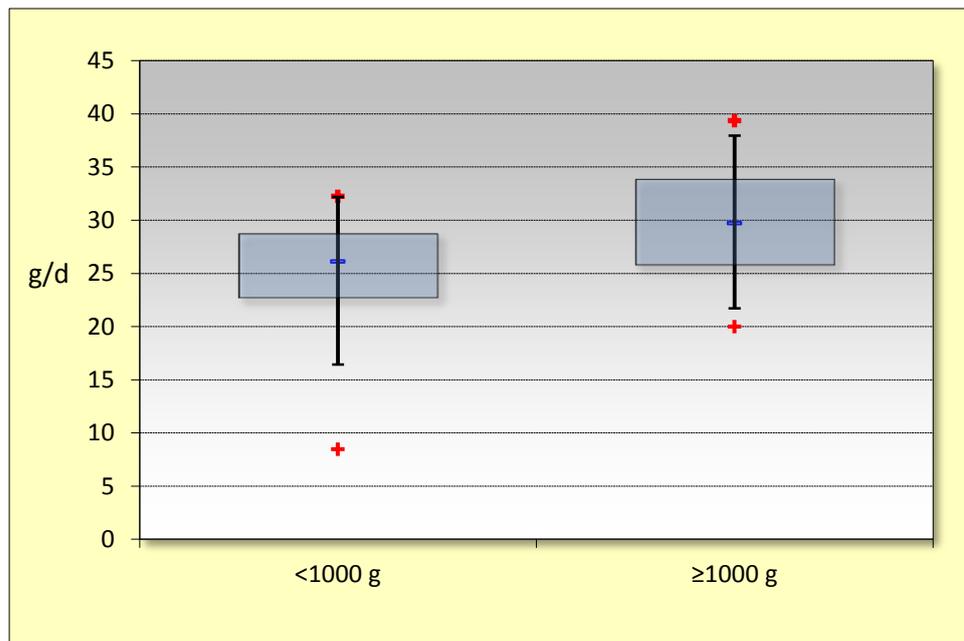


Abb. 8 Durchschnittliche Gewichtszunahme während des restlichen Aufenthalts; rote Kreuze=Spannweite, blauer Strich=Medianwert, Whisker=5.-95. Perzentil, Box=25.-75. Perzentil; signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kindern < 1000 g mit durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) $25,5 \pm 4,7$ g/d Gewichtszunahme und Kindern ≥ 1000 g mit durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) $29,8 \pm 5,0$ g/d

Das Gewicht zum Zeitpunkt des vollen enteralen Nahrungsaufbaus war dementsprechend auch signifikant unterschiedlich mit $974 \pm 198,4$ bei den < 1000 g Kindern und $1480 \pm 200,2$ g bei den ≥ 1000 - 1500 g Kindern ($p < 0,05$). Das Gewicht bei Entlassung unterschied sich hingegen nicht, mit $2714 \pm 576,8$ g bei den ELBW-Kindern und $2613 \pm 372,0$ g bei den VLBW-Kindern, was auf die signifikant längere restliche stationäre Dauer des Aufenthalts nach dem Nahrungsaufbau zurück zu führen war, bei ELBW-Kindern mit $68 \pm 25,1$ d und bei VLBW-Kindern mit $39 \pm 17,3$ d ($p < 0,05$). Hinsichtlich der Zunahme des Kopfumfanges stellten sich diese unterschiedlichen Gewichtsklassen ähnlich dar. Die Zunahme im Schnitt für den Nahrungsaufbau sowie für den Rest des Aufenthaltes unterschied sich bei ELBW- und bei VLBW-Kindern nicht signifikant. Bei der Längenzunahme nahmen ELBW-Kinder in der Zeit des Nahrungsaufbaus signifikant weniger zu und in der restlichen Zeit signifikant mehr als VLBW-Kinder ($p < 0,05$).

Tabelle 3: Übersicht der Wachstumszunahme für ELBW-Kinder

| Periode | Nahrungsaufbau | Rest Aufenthalt |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Kopfumfang/Woche (cm) | 0,5 | 0,8± 0,1 |
| Körperlänge/Woche (cm) | 0,4 | 1,1± 0,3 |
| Gewicht/d (g) | 7,4± 4,5 | 25,5± 4,7 |

Tabelle 4: Übersicht der Wachstumszunahme für VLBW-Kinder

| Periode | Nahrungsaufbau | Rest Aufenthalt |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Kopfumfang/Woche (cm) | 0,5± 0,2 | 0,8± 0,2 |
| Körperlänge/Woche (cm) | 0,8± 0,5 | 0,9± 0,3 |
| Gewicht/d (g) | 10,3± 6,1 | 29,8± 5,0 |

Ähnlich zu den durchschnittlichen Gewichtszunahmen für das Gesamtkollektiv bestand auch in den linear extrapolierten Gewichtsdaten ein signifikanter Unterschied der Gewichtszunahmen in den unterschiedlichen Gewichtsklassen der Neugeborenen. ($p < 0,05$). Bei den ELBW-Kindern war diese $6,7 \pm 4,3$ g/d und bei den VLBW-Kindern $12,4 \pm 9,0$ g/d.

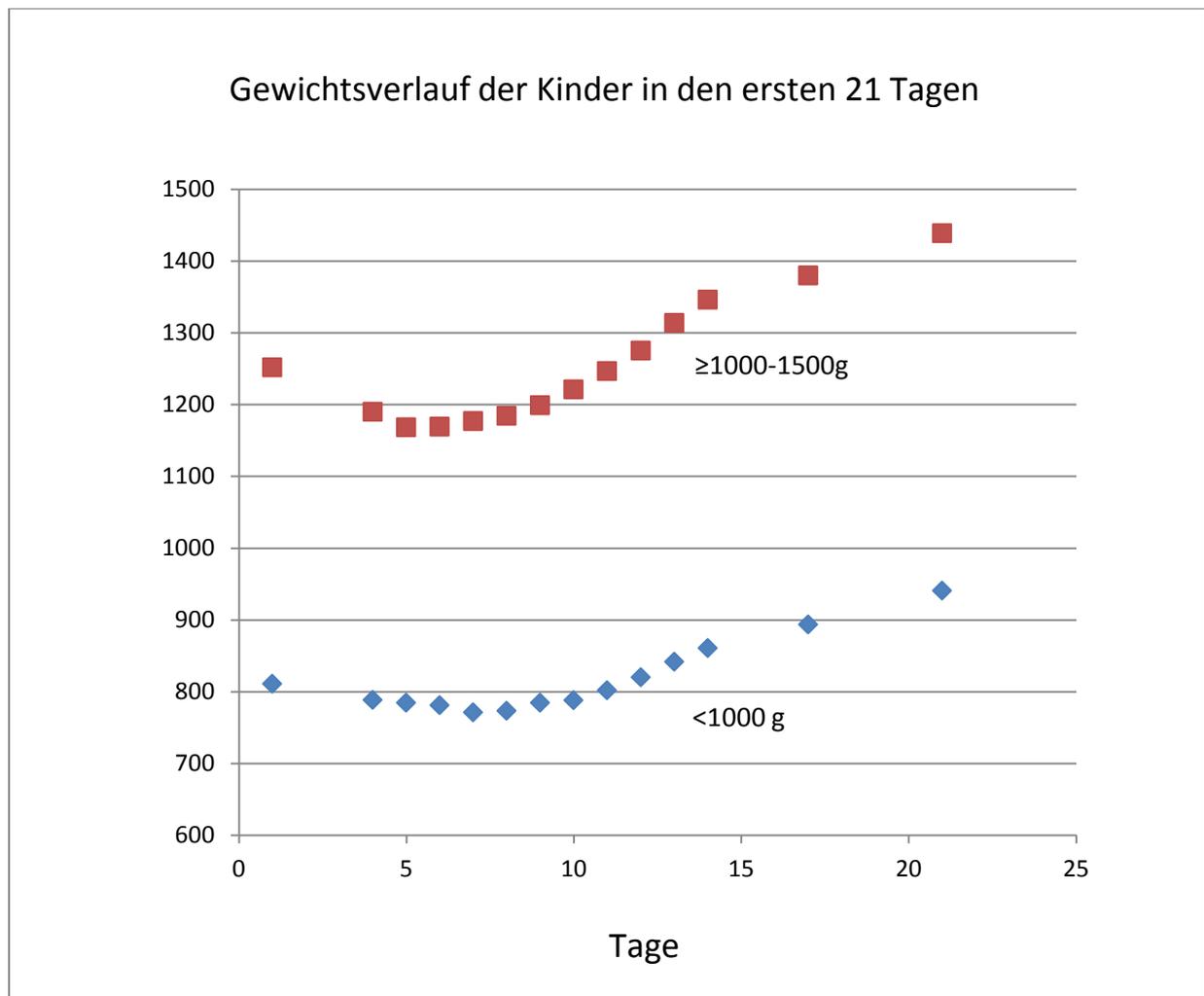


Abb. 9 Gewichtsverlauf von 65 Kindern in den ersten 21 Lebenstagen; Darstellung des Gewichtsverlaufs aufgeteilt in ELBW-Kinder (blau) und VLBW-Kinder (rot), signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in der Gewichtszunahme der Kinder < 1000 g mit durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) $6,7 \pm 4,3$ g/d und bei den Kindern ≥ 1000 g mit durchschnittlich (arithmetischer Mittelwert) $12,4 \pm 9,0$ g/d

Für die spezielle Gruppe der IUGR-Kinder entwickelte sich das Gewicht anders als bei nicht IUGR-Kindern. Das Geburtsgewicht erreichten IUGR-Kinder signifikant schneller mit $8 \pm 3,3$ d als nicht IUGR-Kinder mit 12 d ($p < 0,05$). Im Nahrungsaufbau war die durchschnittliche Gewichtszunahme bei IUGR-Kindern signifikant höher mit $12,5 \pm 6,7$ g/d im Gegensatz zu den nicht IUGR-Kindern mit $8,4 \pm 5,2$ g/d ($p < 0,05$). Für die durchschnittliche Zunahme im weiteren Verlauf galt dies nicht, hier waren die Zunahmen gleich. In der Gesamtschau führten diese Umstände bei gleicher stationären Aufenthaltsdauer trotzdem zu einem signifikant kleineren Entlassgewicht mit $2383 \pm 479,9$ g bei den IUGR-Kindern zu $2718 \pm 415,8$ g bei den nicht IUGR-Kindern ($p < 0,05$).

3.7 Nachuntersuchung der Frühgeborenen

Insgesamt wurden 56 der 103 Kinder im Alter von zwei Jahren im Rahmen einer psychometrischen Testung und Entwicklungsbeurteilung untersucht. 19/56 waren ELBW-Kinder und 37/56 VLBW-Kinder. Neben der Testung des Bayley-II wurden auch anthropometrische Daten erhoben, diese sind in Tabelle 2 in Bezug auf die Perzentilkurven der *WHO* (World Health Organization 2006, World Health Organization 2007) dargestellt.

Tabelle 5: Anthropometrische Daten (Jungen/Mädchen): Körpergewicht/Länge, und Kopfumfang im Alter von zwei Jahren

| Jungen | Alter 2 Jahre |
|----------------------------|---|
| Körpergewicht (kg) n=31 | 11,1±1,3 (8,3-13,3) (25.-50. Perzentil) |
| Körperlänge (cm) n=31 | 85,8±3,8 (74,0-93,5) (25.-50. Perzentil) |
| Kopfumfang (cm) n=31 | 48,1±1,5 (45,5-51,0) (50. Perzentil) |
| Mädchen | Alter 2 Jahre |
| Körpergewicht (kg) n=25 | 10,7±1,3 (8,2-13,3) (25.-50. Perzentil) |
| Körperlänge (cm) n=24 | 85,6±3,6 (79,0-94,8) (50. Perzentil) |
| Kopfumfang (cm) n=23 | 47,3±2,7 (44,5-58,0) (75. Perzentil) |

Der MDI wurde von 44 Kindern erhoben (25 Jungen und 19 Mädchen). 12 Kinder konnten nicht an der Bayley-II Testung teilhaben. Drei Kinder wurden nicht getestet als Folge von mangelnder Kooperation, drei konnten aufgrund von sprachlichen Mängeln nicht teilnehmen, da sie keinen intensiven Kontakt mit der deutschen Sprache hatten. Eine erhebliche Reifungsverzögerung war in drei Fällen der Grund zur Nichtteilnahme und in drei eine deutliche motorische Einschränkung.

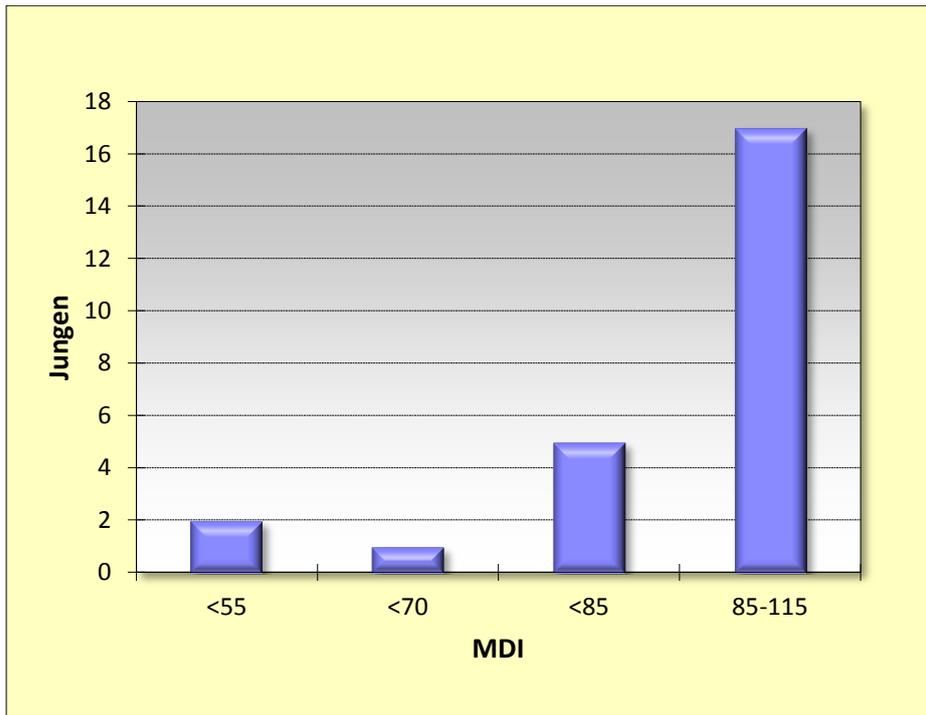


Abb. 10 MDI in Gruppen dargestellt; 25 Jungen wurden nach dem Bayley-II getestet, von diesen haben 17 einen MDI im Normalbereich erreicht, 8 einen MDI außerhalb des Normalbereichs

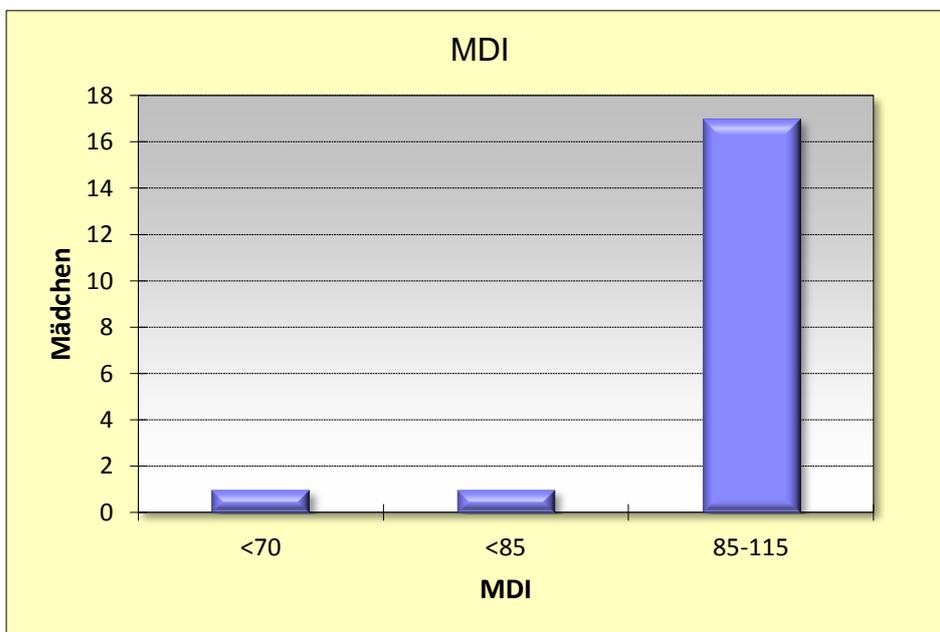


Abb. 11 MDI in Gruppen dargestellt; 19 Mädchen wurden nach dem Bayley-II getestet, von diesen haben 17 einen MDI im Normalbereich erreicht, zwei einen MDI außerhalb des Normalbereichs

4 Diskussion

4.1 Inzidenz der NEC am Universitätsklinikum des Saarlandes

Das Kollektiv der ELBW- und VLBW-Kindern am Universitätsklinikum des Saarlandes war in vielerlei Hinsicht gekennzeichnet durch besondere Charakteristika. Außergewöhnlich war, dass über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren keines der eingeschlossenen Kinder an einer NEC (≥ 2) erkrankte sowie keines ursächlich durch eine NEC verstorben war. Dies ist in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert: Einerseits da ein genereller Trend bezüglich der Todesursachen in dieser speziellen Patientengruppe zu verzeichnen ist und zwar dahingehend, dass respiratorische Ursachen zunehmend in den Hintergrund treten und entzündliche Erkrankungen, wie auch die NEC, immer mehr zu führenden Todesursachen werden (Stoelhorst et al. 2005; Berrington et al. 2012; Stichtenoth et al. 2012). Andererseits wird in großen Studien die Inzidenz der NEC zwischen 5-7% angeben (Sankaran et al. 2004; Guillet et al. 2006; Horbar et al. 2012; Stichtenoth et al. 2012). Somit stachen Mortalität und Morbidität in Bezug auf die NEC am Universitätsklinikum des Saarlandes im Vergleich zu publizierten Daten heraus. Es stellt sich somit unweigerlich die Frage, wie diese außergewöhnlich niedrige NEC-Rate zustande kam. Obwohl die Pathophysiologie der NEC bisher nicht hinreichend geklärt ist, gibt es eine Reihe potenzieller Risikofaktoren (Lin et Stoll 2006). So wird vermutet, dass enterale Ernährung eine Rolle in der Entwicklung einer NEC spielt (Kosloske 1994; Claud et Walker 2001; Hsueh et al. 2003). Diese Vermutung stützt sich einmal auf die Beobachtung, dass über 90% aller Kinder mit einer NEC schon enteral ernährt wurden und es die NEC nicht *in utero* gibt (Grosfeld et al. 1991; Llanos et al. 2002; Morgan et al. 2011). Zusätzlich wird die enterale Ernährung als wesentlicher Faktor der bakteriellen Besiedelung des Darms angesehen (Stark et Lee 1982; Balmer et Wharton 1989; Harmsen et al. 2000) und Bakterien sind eine maßgebende Komponente in der Pathogenese der NEC (Carbonaro et al. 1988; Ballance et al. 1990; Hsueh et al. 2003; Morgan et al. 2011; Chen et al. 2014). Es ist also dieses Zusammenspiel aus pathologischer bakterieller Besiedelung und enteraler Ernährung, welches eine gängige Hypothese zur Entstehung einer NEC darstellt (Sántulli et al. 1975; Hsueh et al. 2003).

4.2 Nahrungskonzept am Universitätsklinikum des Saarlandes

Wenn man das Ernährungskonzept der NICU der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes genauer betrachtet, zeigt sich eine deutliche Tendenz in Richtung eines konservativen Nahrungsaufbaus. Die durchschnittliche Nahrungssteigerung von rund 10 ml/kgKG/d stand im Gegensatz zu gängigen Leitlinien wie der *Amerikanischen Gesellschaft für parenterale und enterale Ernährung* (A.S.P.E.N) aus dem Jahr 2012, die eine minimale enterale Ernährung in der ersten zwei Lebenstagen und dann Steigerungen bis zu 30 ml/kgKG/d für Kinder >1000 g empfiehlt (Fallon et al. 2012). Wiederum deuteten andere publizierte Daten darauf hin, dass eine konservative Nahrungssteigerung die NEC Inzidenz senken könnte (McKeown et al. 1992; Henderson et al. 2009). *Berseth et al.* verglich in einer randomisierten Untersuchung einen konservativen mit einem schnellen Nahrungsaufbau (Berseth et al. 2003). In dieser wurden 141 Frühgeborene einer NICU randomisiert in zwei Gruppen zugeteilt und über 10 Tage beobachtet (Berseth et al. 2003). Die Gruppe der Frühgeborenen mit einem konservativen Nahrungsaufbau bekam in den ersten 10 Lebenstagen 20 ml/kgKG/d enterale Ernährung, die Gruppe der Frühgeborenen mit dem schnellen Nahrungsaufbau bekam initial 20 ml/kgKG/d und wurde jeden Tag um 20 ml/kgKG/d gesteigert (Berseth et al. 2003). Die vorrangige Fragestellung war die NEC-Inzidenz innerhalb der unterschiedlichen Gruppen (Berseth et al. 2003). Gegen die schnelle Steigerung der enteralen Nahrung sprach in dieser Studie, dass aufgrund eines rapiden Anstiegs der NEC-Rate mit 10% in der Gruppe des schnellen Nahrungsaufbaus die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste (Berseth et al. 2003).

Jedoch war die Steigerungsmenge während des Nahrungsaufbaus nicht das einzige Merkmal, das für ein konservatives Konzept sprach. Auffallend war, dass bei 68/103 Kindern die Steigerung des Nahrungsaufbaus durch Beibehalten der Menge des Vortages, Reduktion oder gar Nahrungskarenz unterbrochen wurde. Dies erfolgte durch eine intensive klinische Untersuchung/Beobachtung des jeweiligen Patienten während dieser verletzlichen Periode der postnatalen Anpassung. Die Unterbrechungen waren somit ein direktes Handeln auf klinische Verschlechterungen der Frühgeborenen, wie z.B. bei Nahrungsunverträglichkeiten, distendierten Darmschlingen, vermehrten Apnoe-Phasen oder Sättigungsabfällen.

Desweiteren war es auf der NICU der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes wichtig, den Nahrungsaufbau zügig nach

erfolgttem Beginn der ersten Mekoniumpassage zu beginnen. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass es derzeit keinen Hinweis gibt, dass eine frühe enterale Ernährung die NEC-Rate steigert (Morgan et al. 2013) und andererseits da eine frühe enterale Ernährung die Hormonsekretion und Motilität des Gastrointestinal-Trakts stimuliert und dies beides wichtige Aspekte der postnatalen Adaptation des Frühgeborenen sind (Berseth 1990; Burrin et Stoll 2002). Dabei ist festzuhalten, dass eine verzögerte Mekoniumpassage bei Frühgeborenen ein häufiges Phänomen ist (Bekkali et al. 2008; Haiden et al. 2012; Siddiqui et al. 2012). Es wird vermutet, dass eine zügige Mekoniumpassage Nahrungsunverträglichkeiten vorbeugen könnte und deswegen eine Induktion der Mekoniumpassage sinnvoll erscheint (Shim et al. 2007; Mihatsch et al. April 2001). Somit fanden auf der NICU der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes für die Unterstützung der Mekoniumpassage häufig rektale Anspülungen oder orale Gastrographin-Gaben Anwendung. Die randomisiert kontrollierte Studie (RCT) von *Haiden et al.* zur Untersuchung, inwieweit Gastrographin die Mekoniumpassage von 96 Kindern <1500 g beschleunigt, verglich einmal die Gabe von 3 ml/kg Gastrographin, verdünnt 1:3 mit Wasser, innerhalb der ersten 24 h nach Geburt in einer Gruppe mit der Gabe von einem Placebo (Haiden et al. 2012). In der Gruppe, die Gastrographin bekam, lag die NEC-Rate mit 21% weitaus höher als mit 8% in der Placebo-Gruppe und könnte somit ein Hinweis sein, dass der Einsatz von hohen Dosierungen Gastrographin die Entwicklung einer NEC fördert (Haiden et al. 2012). *Haiden et al.* raten deshalb von einem prophylaktischen Routinegebrauch von Gastrographin ab. In Berücksichtigung der nicht ausreichenden Datenlage zur Induktion der Mekoniumpassage und den Hinweisen zu einem eventuellen Risiko fand auch am Universitätsklinikum des Saarlandes eine prophylaktische Förderung der Mekoniumpassage nicht statt, sondern nur bei Frühgeborenen, die nach 24h noch kein Mekonium abgesetzt hatten (Meetze 1993).

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Ernährung bei Frühgeborenen ist die Unterstützung der Darmflora mit Probiotika, die nachweislich die NEC-Inzidenz für schwere Fälle Bell Stadium \geq IIa sowie die NEC-Mortalität senkt (Alfaleh et al. 2011). Die Numbers needed to treat (NNT), um einen Fall einer Erkrankung an einer schweren NEC vorzubeugen, ist 25, die NNT, um einen Todesfall an einer NEC vorzubeugen ist 20 (Alfaleh et al. 2011). Diese Erkenntnis wurde auch auf der NICU der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes umgesetzt, so dass ein Großteil der Kinder (87/103) Probiotika (Infloran®) zur Unterstützung bekam.

Der letzte Punkt, der ein weiterer Grundpfeiler des Ernährungskonzepts des Universitätsklinikum des Saarlandes war, war die Wahl der Formula-Nahrung und die Fütterung von Muttermilch. Die publizierten Daten zum Schutz von Muttermilch bezüglich der NEC-Rate sind umfangreich (Lucas et Cole 1990; Henderson et al. 2007; Sullivan et al. 2010). Wahrscheinlich schützt sie den Gastrointestinal-Trakt mit immunoprotektiven Faktoren sowie Wachstums-Faktoren, um so Erkrankungen wie der NEC oder auch schweren Infektionen vorzubeugen (Lucas et Cole 1990; Beeby et Jeffery 1992). Auf der NICU der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes bekamen 85/103 Kinder im Verlauf ihres klinischen Aufenthalts Muttermilch, wobei festgehalten werden muss, dass viele Kinder eine Kombination aus Formula-Nahrung und Muttermilch gefüttert bekamen. Die Formula-Nahrung war anfänglich fast ausschließlich Alfaré 14%®, die als eine hydrolysierte Nahrung zu einem beschleunigten gastrointestinalen Transport sowie einer schnellen Magenentleerung beiträgt, was sich wiederum eventuell positiv auf den enteralen Nahrungsaufbau auswirken könnte (Billeaud et al. 1990; Tolia et al. 1992; Mihatsch et al. Februar 2001).

4.2.1 Beurteilung des Nahrungsaufbaus innerhalb unterschiedlicher Gruppen

Vergleiche innerhalb der unterschiedlichen Gruppen zeigten weitere Nuancierungen des Nahrungsaufbaus. Da ein niedriges Geburtsgewicht, sowie ein niedriges Gestationsalter die wohl prominentesten Risikofaktoren für eine NEC sind ist es nicht verwunderlich, dass das Ernährungskonzept in der Gruppe der ELBW-Kinder im Gegensatz zu VLBW-Kindern besonders vorsichtig erfolgte. Dies sah man einmal an dem tendenziell späteren Beginn der enteralen Ernährung sowie der niedrigeren Menge der täglichen Nahrungssteigerung. Diese vorsichtige Vorgehensweise führte somit zu einem insgesamt längeren Nahrungsaufbau in der niedrigen Gewichtsklasse der ELBW-Kinder.

In der Gegenüberstellung von IUGR- und nicht IUGR-Kindern gestaltete sich der enterale Nahrungsaufbau nicht unterschiedlich. Bemerkenswert ist, dass auch bei den IUGR-Kindern keines eine NEC entwickelte und das, obwohl IUGR-Kinder ein besonderes Risiko besitzen eine NEC zu bekommen (Beeby et Jeffery 1992; Bernstein et al. 2000).

Insgesamt wird in der Einzelaufführung der Komponenten klar, dass das Universitätsklinikum des Saarlandes ein wohlüberlegtes und fein nuanciertes Ernährungskonzept verfolgte, das in der Gesamtheit ein wichtiger Faktor für die niedrige

NEC-Inzidenz war (0/103). Noch einmal hervorheben möchte ich, dass dieses Konzept sogar für die äußerst empfindliche Gruppe der IUGR-Kinder griff, was somit ein weiterer Indikator für die umsichtige Handhabung während des enteralen Nahrungsaufbaus war.

Kritisch muss sicherlich angemerkt werden, dass durch eine längere parenterale Ernährung zentralvenöse Katheter eine längere Verweildauer haben und somit das Risiko für Katheter-assoziierte Septikämien erhöht sein könnte. Dies war jedoch in dem Kollektiv des Universitätsklinikums des Saarlandes nicht der Fall. Die Inzidenz von Katheter-assoziierten Septikämien war mit 3,4 Infektionen/1000 Katheter-Tagen vergleichbar mit Inzidenzen anderer NICU's in Deutschland und Nordamerika (Edwards et al. 2007; Geffers et al. 2010).

4.3 Anthropometrische Daten im Verlauf

Die Thematik der Ernährung und Fütterungsregimen bei Frühgeborenen ist nicht zu trennen von dem Gedeihen des Kindes. Das Wachstum von Frühgeborenen <1500 g Geburtsgewicht ist nicht vergleichbar mit dem Wachstum von reifgeborenen Kindern (Bhatia 2013). Je unreifer das Kind ist desto schwieriger ist die postnatale Anpassung. Somit zeigten sich auch innerhalb des Kollektivs erhebliche Unterschiede, dies erkannte man gut in einer Gegenüberstellung von ELBW- und VLBW-Kindern.

In der Betrachtung des Gesamtkollektivs fällt auf, dass die Frühgeborenen mit zunehmender Dauer des Krankenhausaufenthalts ein Perzentil schneidendes Wachstum für Gewicht, Kopfumfang und Körperlänge zeigten. Dabei ist allerdings festzustellen, dass die Kurven von *Voigt et al.* (Voigt et al. 2010), die zur Festlegung der Perzentile benutzt wurden, sich am intrauterinen Wachstum orientieren. Nun stellt sich die Frage, ob diese Kurven ein adäquates Instrument sind, um das postnatale Wachstum von dieser speziellen Gruppe, also Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g, zu beurteilen. Schließlich verlassen diese Kinder mit der Geburt ihre optimalen Umstände zur Entwicklung intrauterin. Wenn man die Daten für die Klasse der ELBW-Kinder des Universitätsklinikums des Saarlandes mit publizierten Daten von *Diekmann et al.* (Diekmann et al. 2005), in denen von 163 ELBW-Kindern anthropometrische Daten analysiert wurden, vergleicht ist das Wachstum durchaus als positiv zu beurteilen. In der Periode des Nahrungsaufbaus lag die Wachstumsentwicklung des Kollektivs unter den Daten von *Diekmann et al.*, wobei dazu gesagt werden muss, dass *Diekmann et al.* die Gewichtszunahme erst ab dem 15. Lebenstag als Wachstum in g/d angegeben hatten, wahrscheinlich um die Phase des Gewichtsverlusts der ersten Tage postnatal zu umgehen.

In der restlichen Periode zeigte das Kollektiv des Universitätsklinikum des Saarlandes vergleichbare Entwicklungen, die Längenzunahme sowie die Gewichtszunahme lagen sogar über den Daten von *Diekmann et al.* *Diekmann et al.* entwickelten aus ihrem Kollektiv eigene Perzentile, auf diesen lagen die ELBW-Kinder mit ihrem Gewicht bei Entlassung auf dem 90. Perzentil, mit ihrer Länge bei Entlassung zwischen dem 75.-90. Perzentil und mit dem Kopfumfang zum Zeitpunkt der Entlassung zwischen dem 50.-75. Perzentil. Man muss aber dazu bemerken, dass das Kollektiv von *Diekmann et al.* im Mittel ein Gestationsalter der 26. SSW hatte und das Kollektiv des Universitätsklinikum des Saarlandes im Mittel ein Gestationsalter der 27. SSW. Vergleicht man die Daten der ELBW-Kinder und VLBW-Kinder des Kollektiv des Saarlandes mit denen von *Ehrenkranz et al.* (Ehrenkranz et al. 1999) verhalten sie sich ähnlich zu den Daten von *Diekmann et al.* Für die anfängliche Periode des Nahrungsaufbaus war das Wachstum der Kinder des Saarlandes schlechter als in dem Kollektiv von *Ehrenkranz et al.*, jedoch für die restliche stationäre Zeit war es durchaus komparabel.

Betrachtet man das Wachstum in der Gruppe der IUGR-Kinder fällt auf, dass IUGR-Kinder im Vergleich zu nicht-IUGR-Kindern schneller ihr ursprüngliches Geburtsgewicht erreichten. Weiterhin war eine Auffälligkeit, dass IUGR-Kinder in der anfänglichen Zeit postnatal rasch an Gewicht zunahmten. Diesen Sachverhalt, also des schnellen Erreichens des Geburtsgewichts sowie der zügigen anfänglichen Gewichtszunahme, konnte man auch bei den small-for-gestational-age (SGA)-Kindern in dem Kollektiv von *Ehrenkranz et al.* beobachten.

Man kann also sagen, dass das Kollektiv des Universitätsklinikums des Saarlandes große Abweichungen in der Wachstumsentwicklung zeigte, wenn man sie mit Daten eines intrauterinen Wachstums vergleicht (Voigt et al. 2010). Im Vergleich mit ausgewählten Daten für speziell ELBW- und VLBW-Kinder wuchsen sie aber durchaus angemessen (Ehrenkranz et al. 1999, Diekmann et al. 2005). Auffallend ist, dass das Kollektiv des Saarlandes besonders schlecht in der Zeit des Nahrungsaufbaus wuchs. Dieses wurde jedoch in der restlichen Zeit vollständig kompensiert.

4.4 Nachuntersuchung im Alter von zwei Jahren

Abschließend werden nun die Ergebnisse der Nachuntersuchung im Alter von zwei Jahren diskutiert. Vorab sei angemerkt, dass Daten über die Entwicklung in solch einem außergewöhnlichen Kollektiv von großer Bedeutung sind. Denn bei allen Beobachtungen für den Zeitraum um die Geburt und die Zeit unmittelbar danach ist von besonderer

Wichtigkeit wie sich Frühgeborene auf lange Zeit entwickeln. Mit der Etablierung eines konservativen Ernährungskonzeptes und der auf den ersten Blick limitierten Wachstumsentwicklung ist es hoch interessant wie die Entwicklung der nächsten Jahre war. Zumal es unterschiedliche Hinweise gibt, dass eine frühe Wachstumsretardierung einen Einfluss auf die weitere Wachstumsentwicklung hat (Ernst et al. 1990; Casey et al. 1990). Außerdem wird ein Zusammenhang von Wachstum und Ernährung mit dem neurologischen Outcome angenommen (Grantham-McGregor 1995; Dusick et al. 2003; Ehrenkranz et al. 2006). Weiterhin ist im speziellen der Kopfumfang eines Kindes ein wichtiger Prädiktor für seine neurologische Entwicklung (Hack et al. 1991).

Ein erfreuliches Ergebnis war, dass die Auswertung der anthropometrischen Daten Werte im Verlauf im Normalbereich für Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang sowohl für die Mädchen als auch für die Jungen zeigte. Diese Tatsache entkräftet Argumente gegen ein konservatives Nahrungskonzept aufgrund der limitierten Wachstumsentwicklung. Man kann vermuten, dass die niedrigen Perzentile bei Entlassung nach dem ersten Klinikaufenthalt wieder voll aufgeholt wurden. Jedoch ist nur ein Teil des Kollektivs in (56/103) diese Auswertung einbezogen worden und somit kann eine allgemeingültige Aussage nicht ohne weiteres getroffen werden.

In der Beurteilung des Bayley-II sollten vorerst einige Punkte angemerkt werden. Einmal ist der Rücklauf des Kollektivs zur Testung <80 % und somit nicht repräsentativ. Weiterhin ist generell fraglich, in wie weit der Bayley-II im Alter von zwei Jahren ein Wegweiser für die neurologische Entwicklung ist, dieses gilt speziell für die Gruppe der ELBW-Kinder (Hack et al. 2005). Zum Vergleich der Daten werden nun die Ergebnisse einer Studie an der Universität Tübingen heran gezogen (Moll et al. 2011). *Moll et al.* publizierten Daten des Universitätsklinikums Tübingen zur Nachuntersuchung der Bayley-II-Testung. Insgesamt werteten *Moll et al.* 370 Frühgeborene <1500 g der Jahrgänge 2004-2007 aus, von diesen 370 Kindern konnte bei 183 Kindern eine Bayley-II-Testung durchgeführt werden, das sind 49%. Schwer retardierte Kinder wurden in die Auswertung des Bayley-II nicht mit einbezogen und somit ergab sich in dem Tübinger Kollektiv ein Mittelwert von 99,5 (Moll et al. 2011). Bildet man mit dem Kollektiv des Universitätsklinikums des Saarlandes ebenfalls ohne die schwer retardierten Kinder, also Kindern mit einem Bayley-II unter 55, einen Mittelwert bekommt man einen Wert von 92,9. Dieses Ergebnis ist durchaus vergleichbar mit dem Ergebnis des Universitätsklinikums Tübingen und somit erst einmal als positiv zu bewerten (Moll et al. 2011). Trotzdem sei noch einmal darauf hingewiesen, dass in beiden Kollektiven keine

aussagekräftige Beurteilung über das Outcome von Frühgeborenen <1500 g gestellt werden kann, denn weder in dem Kollektiv von Tübingen noch in dem Kollektiv des Saarlandes wurde ein Rücklaufquote $\geq 80\%$ erreicht (Moll et al. 2011).

4.5 Schlussfolgerung

In der Gesamtschau wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes ein konservatives Fütterungskonzept durchgeführt. Mit diesem wurde eine extrem niedrige Inzidenz der NEC mit 0/103 erreicht. Als Kehrseite fiel jedoch initial ein Wachstum außerhalb der intrauterinen Wachstumskurven auf. Zum Studiendesign kann man sagen, dass die Datenerhebung zwar rein retrospektiv war, allerdings das so gebildete Kollektiv aus 103 Kindern durchaus vergleichbar war mit anderen großen Kollektiven bezüglich ihrer Struktur und Verteilung an Komorbiditäten und Komplikationen (Fanaroff et al. 2007; Horbar et al. 2012, Stichtenoth et al. 2012).

Trotzdem ist eine eindeutige Aussage bezüglich der Assoziation eines konservativen Nahrungsaufbaus und der niedrigen NEC-Rate aus der Auswertung nicht ohne weiteres ableitbar. Zum einen war die Fallzahl mit 103 Kindern relativ gering, zum anderen fehlte zum genauen Vergleich eine Kontrollgruppe, also Kinder, die an einer NEC erkrankten. So konnte aus den multiplen Einflussgrößen, die das Risiko für eine NEC bilden könnten, kein singulärer Parameter herausgearbeitet werden, der maßgebend für die niedrige Rate am Universitätsklinikum des Saarlandes war. Weiterhin könnte auch eine Einflussgröße nach dem Nahrungsaufbau von Bedeutung sein, die in dieser Form nicht mit erhoben wurde. Insgesamt kann man festhalten, dass in dem komplexen Vorgang der postnatalen Anpassung und dem enteralen Nahrungsaufbau eine Vielzahl an weiteren Faktoren eine Rolle spielen könnte. So könnten Elemente aus dem Gebiet der Pathogenese der NEC wie die Rolle von Bakterien und immunologischen Prozessen oder die Interaktion des Frühgeborenen mit der Ernährung, die nach derzeitigem Wissensstand noch nicht vollständig geklärt sind, weitere Faktoren sein, so dass auch in diesen Bereichen ein wichtiger übersehen worden sein könnte. Überdies ist auch noch nicht hinreichend geklärt, ob vielleicht eine genetische Komponente eine Rolle für die Entwicklung einer NEC spielt (Lin et Stoll 2006), die somit auch nicht berücksichtigt werden konnte.

Wenngleich es Einschränkungen zur Aussagekraft dieser Arbeit gibt kann die Untersuchung des Kollektivs der Universitätsklinik des Saarlandes dennoch eine Grundlage und Anregung sein, weitere Studien, insbesondere bezüglich des Nahrungsaufbaus, bei VLBW- und ELBW Kindern zu initiieren. Dabei ist festzuhalten,

dass der Durchführung großer randomisierter kontrollierter Studien zweifelsohne die größte Bedeutung beikommt. Vor dem Hintergrund der medizinischen Fortschritte - insbesondere auch im Bereich der Neonatologie mit der Möglichkeit auch extrem unreife Frühgeborene zu versorgen - gewinnt das Thema der Langzeitentwicklung dieser Kinder (Gedeihen, neurologisches Outcome) zunehmend an Bedeutung, so dass es auch in diesem Bereich erforderlich ist, repräsentative und valide Daten zu generieren.

Als positive Aussicht kann man in diesem Zusammenhang die „Speed of Increasing Feeds Trial“ (SIFT) Investigators Group nennen (Abbott et al. 2013). Die SIFT Investigators Group führt derzeit eine RCT im Vereinigten Königreich (UK) und Irland durch, an der planungsgemäß ca. 2500 VLBW-Kinder teilhaben werden (Abbott et al. 2013). In dieser RCT wird ein konservatives Nahrungskonzept mit 18 ml/kgKG/d Steigerung der Nahrung verglichen mit einem progressiven Konzept mit 30 ml/kgKG/d (Abbott et al. 2013).

Man darf also mit Spannung die Daten der SIFT Investigators Group erwarten, die hoffentlich aufschlussreiche Ergebnisse zeigen werden, inwieweit unterschiedliche Nahrungskonzepte einerseits die NEC-Rate, andererseits die Langzeitentwicklung von Frühgeborenen beeinflussen. Zudem werden auch in Zukunft weitere Details der bisher noch nicht vollständig verstandenen Erkrankung der NEC erforscht werden, so dass dann - basierend auf diesen Forschungsergebnissen - neue Entwicklungen in der Prävention und Therapie dieser sehr schwerwiegenden Erkrankung möglich sein werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Abbott J, Berrington JE, Boyle E, Dorling JS, Embleton NE, Juszczak E, Leaf AA, Linsell L, Johnson S, McCormick K, McGuire W, Roberts T, Stenson B; SIFT Investigators Group (2013) Early enteral feeding strategies for very preterm infants: current evidence from Cochrane reviews. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 98:470-472
2. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T (2011) Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD005496
3. Anderson DM, Kliegman RM (1991) The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol.* 8:62-67
4. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM (1990) Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a tenyear experience. *J Pediatr.* 117:6-13
5. Balmer SE, Wharton BA (1989) Diet and faecal flora in the newborn: Breast milk and infant formula. *Arch Dis Child.* 64:1672-1677
6. Bayley N (1993) Bayley Scales of Infant Development (2nd ed.). Psychological Corporation. San Antonio, TX
7. Beeby PJ, Jeffery H (1992) Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child.* 67:432-435
8. Bekkali N, Hamers SL, Schipperus MR, Reitsma JB, Valerio PG, Van Toledo L, Benninga MA (2008) Duration of meconium passage in preterm and term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 93:376-379
9. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 187:1-7
10. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A (2000) Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 182:198-206
11. Berrington JE , Hearn RI , Bythell M, Wright C, Embleton ND (2012) Deaths in preterm infants: changing pathology over two decades . *J Pediatr.* 160:49-53
12. Berseth CL (1990) Neonatal small intestinal motility: motor responses to feeding in term and preterm infants. *J Pediatr.* 117:777-782

-
13. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU (2003) Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 111:529-534
 14. Berseth CL (2005) Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 17:170-173
 15. Bhatia J (2013) Growth curves: how to best measure growth of the preterm infant. *J Pediatr.* 162:2-6
 16. Billeaud C, Guillet J, Sandler B (1990) Gastric emptying in infants with or without gastro-oesophageal reflux according to the type of milk. *Eur J Clin Nutr.* 44:577-583
 17. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML (2001) Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr.* 160:385-391
 18. Bode S, Kirschner J, Matysiak-Scholze U, Lausch E, Meyer S, Waldecker K., Fuchs H (2014) XLAG-eine seltene Differentialdiagnose bei neonatalen Krampfanfällen. *Monatsschr Kinderheilkd.* 162:45
 19. Burrin DG, Stoll B (2002) Key nutrients and growth factors for the neonatal gastrointestinal tract. *Clin Perinatol.* 29:65-96
 20. Caple J, Armentrout D, Huseby V, Halbardier B, Garcia J, Sparks JW, Moya FR (2004) Randomized, controlled trial of slow versus rapid feeding volume advancement in preterm infants. *Pediatrics* 114:1597-1600
 21. Carbonaro CA, Clark DA, Elseviers D (1988) A bacterial pathogenicity determinant associated with necrotizing enterocolitis. *Microb Pathog.* 5:427-436
 22. Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Tyson JE, Sells JC, Yogman MW, Bauer CR (1990) Growth patterns of low birth weight preterm infants: a longitudinal analysis of a large, varied sample. *J Pediatr.* 117:298-307
 23. Chen AC, Chung MY, Chang JH, Lin HC (2014) Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 58:7-11
 24. Claud EC, Walker WA (2001) Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Faseb J.* 15:1398-1403.
 25. Claud EC, Lu L, Anton PM, Savidge T, Walker WA, Cherayil BJ (2004) Developmentally regulated IkappaB expression in intestinal epithelium and susceptibility to flagellin-induced inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:7404-7408

-
26. Diekmann M, Genzel-Boroviczény O, Zoppelli L, von Poblitzki M (2005) Postnatal growth curves for extremely low birth weight infants with early enteral nutrition. *Eur J Pediatr.* 164:714-723
 27. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA (2003) Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol.* 27:302–310
 28. Di Lorenzo M, Bass J, Krantis A (1995) An intraluminal model of necrotizing enterocolitis in the developing neonatal piglet. *J Pediatr Surg.* 30:1138-1142
 29. Dördelmann M, Rau GA, Bartels D, Linke M, Derichs N, Behrens C, Bohnhorst B (2009) Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 94:183-187
 30. Edelson MB, Bagwell CE, Rozycki HJ (1999) Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 103:766-771
 31. Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE, Lieberman JM, Marks WH, Rozycki HJ (1999) Plasma intestinal fatty acid binding protein in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study. *J Pediatr Surg.* 34:1453-1457
 32. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, Mincey RB, Pollock DA, Horan TC; NHSN Facilities (2007) National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control.* 35:290-301
 33. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Katsikiotis V, Tyson JE, Oh W, Shankaran S, Bauer CR, Korones SB, Stoll BJ, Stevenson DK, Papile LA (1999) Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 104:280-289
 34. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK (2006) Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 117:1253-1261
 35. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, Faingold R, Taylor G, Gerstle JT (2007) Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 27:285-305
 36. Ernst JA, Bull MJ, Rickard KA, Brady MS, Lemons JA (1990) Growth outcome and feeding practices of the very low birth weight infant (less than 1500 grams) within the first year of life. *J Pediatr.* 117:156–166

-
37. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, Moore AM, Hellmann J, Smith C, Gerstle T, Kim JH (2005) Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology*. 235:587-594
38. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, Puder M (2012) A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 36:506-523
39. Fanaro S, Boehm G, Garssen J, Knol J, Mosca F, Stahl B, Vigi V (2005) Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review. *Acta Paediatr Suppl*. 94:22-26
40. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network (2007) Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 196:147
41. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, Lillehei C, Valim C, Horbar JD, Jaksic T (2009) Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 44:1072-1075
42. Forchielli ML, Walker WA (2005) The effect of protective nutrients on mucosal defense in the immature intestine. *Acta Paediatr Suppl*. 94:74-83
43. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Rüden H, Gastmeier P (2010) Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 31:395-401
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (2009) Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen. *Bundesanzeiger* 76:1794
45. Grantham-McGregor S (1995) A review of studies of the effect of severe malnutrition on mental development. *J Nutr*. 125:2233-2238
46. Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West KW, Rescorla FJ (1991) Changing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two decades. *Ann Surg*. 214:300-306
47. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, Phelps DL; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2006) Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 117:137-142

-
48. Guthmann F, Borchers T, Wolfrum C, Wustrack T, Bartholomäus S, Spener F (2002) Plasma concentration of intestinal- and liver-FABP in neonates suffering from necrotizing enterocolitis and in healthy preterm neonates. *Mol Cell Biochem.* 239:227-234
49. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH (2003) Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 23:278-285
50. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E (1991) Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med.* 325:231-237
51. Hack M, Fanaroff AA (1999) Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev.* 53:193-218
52. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, Klein N, Friedman H, Mercuri-Minich N, Morrow M (2005) Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 116:333-341
53. Härtel C, Pagel J, Rupp J, Bendiks M, Guthmann F, Rieger-Fackeldey E, Heckmann M, Franz A, Schiffmann JH, Zimmermann B, Hepping N, von der Wense A, Wieg C, Herting E, Göpel W; German Neonatal Network (2014) Prophylactic Use of *Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis* Probiotics and Outcome in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* PII: S0022-3476(14)00382-5
54. Haiden N, Norooz F, Klebermass-Schrehof K, Horak AS, Jilma B, Berger A, Repa A (2012) The effect of an osmotic contrast agent on complete meconium evacuation in preterm infants. *Pediatrics* 130:1600-1606
55. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW (2000) Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 30:61-67
56. Henderson G, Anthony MY, McGuire W (2007) Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 4:CD002972
57. Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, McGuire W (2009) Feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 94:120-123
58. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M (2000) Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2:CD000104

-
59. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R; NICHD Neonatal Research Network (2005) Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 115:696-703
60. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 36:309-332
61. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF, Members of the Vermont Oxford Network (2002) Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 110:143-151
62. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS (2012) Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 129:1019-1026
63. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM (1995) Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg*. 30:994-998
64. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F (2003) Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 6:6-23
65. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 123:991-999
66. Jobe AH, Bancalari E (2001) Brochopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 163:1723-1729
67. Kanto WP Jr, Hunter JE, Stoll BJ (1994) Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 21:335-346
68. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, Stahl B, Marini A, Mosca F (2005) Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl*. 94:31-33
69. Kosloske AM, Musemeche CA, Ball WS Jr, Ablin DS, Bhattacharyya N (1988) Necrotizing enterocolitis: value of radiographic findings to predict outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 151:771-774
70. Kosloske, A. M. (1994) Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*. 396:2-7

-
71. Krishnamurthy S, Gupta P, Debnath S, Gomber S (2010) Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000-1499 g: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 99:42-46
72. Lebenthal A, Lebenthal E (1999) The ontogeny of the small intestinal epithelium. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 23:3-6
73. Lin PW, Stoll BJ (2006) Necrotising enterocolitis. *Lancet* 368:1271-1283
74. Llanos AR, Moss ME, Pinzòn MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW (2002) Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 16:342-349
75. Lucas A, Cole TJ (1990) Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 336:1519-1523
76. Luig M, Lui K; NSW & ACT NICUS Group. (2005) Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health.* 41:174-179
77. Martin CR, Walker WA (2006) Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 11:369-377
78. McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ, Austin JL (1992) Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 121:764-770
79. Meetze WH, Palazzolo VL, Bowling D, Behnke M, Burchfield DJ, Neu J (1993) Meconium passage in very-low-birth-weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 17:537-540
80. Merritt CR, Goldsmith JP, Sharp MJ (1984) Sonographic detection of portal venous gas in infants with necrotizing enterocolitis. *AJR Am J Roentgenol.* 143:1059-1062
81. Meyer S, Schöndorf D, Butte M (2014) Feeding regimens in VLBW infants. *Early Hum Dev.* 90:407-408
82. Mihatsch WA, Högel J, Pohlandt F (2001) Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr.* 90:196-198
83. Mihatsch WA, Franz AR, Lindner W, Pohlandt F (2001) Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early enteral nutrition. *Acta Paediatr.* 90:409-411
84. Moll M, Schöning M, Gölz R, Döbler-Neumann M, Arand J, Krägeloh-Mann I, Poets C (2011) 2-year follow-up examinations (Bayley II) in infants born at <32 weeks in a German perinatal center. *Klin Padiatr.* 223:251-254

-
85. Morgan JA, Young L, McGuire W (2011) Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis.* 24:183-189
86. Morgan J, Young L, McGuire W (2013) Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 5:CD001970
87. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, Islam S, Langer JC, Sato TT, Brandt ML, Lee H, Blakely ML, Lazar EL, Hirschl RB, Kenney BD, Hackam DJ, Zelterman D, Silverman BL (2006) Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med.* 354:2225-2234
88. Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA (2000) Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 97:6043-6048
89. Neu J (2005) The 'myth' of asphyxia and hypoxia-ischemia as primary causes of necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate.* 87:97-98
90. Neu J, Walker WA (2011) Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 364:255-264
91. Nowicki PT, Nankervis CA (1994) The role of the circulation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 21:219-234
92. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N (2005) Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol.* 16:212-217
93. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 92:529-534
94. Patole S (2005) Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 18:67-76
95. Petty JK, Ziegler MM (2005) Operative strategies for necrotizing enterocolitis: The prevention and treatment of short-bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 14:191-198
96. Rees CM, Pierro A, Eaton S (2007) Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 92:193-198
97. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A (2008) Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 248:44-51
98. Reuner G, Rosenkranz J, Pietz J, Horn R (eds) (2008). *Bayley-II*. Deutsche Version. 2., korrigierte Auflage. Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt

-
99. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Sue Broyles R (2004) Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000 g. *J Perinatol.* 24:534-540
100. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, Lee SK; Canadian Neonatal Network (2004) Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 39:366-372
101. Sántulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, Blanc WA, Berdon WE (1975) Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 55:376-387
102. Sase M, Miwa I, Sumie M, Nakata M, Sugino N, Okada K, Osa A, Miike H, Ross MG (2005) Gastric emptying cycles in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 193:1000-1004
103. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK (2007) Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 161:583-590
104. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellogg RJ (1994) Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med.* 330:1476-1480
105. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, Bradshaw JA, Sharma M (2005) Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg.* 40:371-376
106. Shim SY, Kim HS, Kim DH, Kim EK, Son DW, Kim BI, Choi JH (2007) Induction of early meconium evacuation promotes feeding tolerance in very low birth weight infants. *Neonatology* 92:67-72
107. Siddiqui MM, Drewett M, Burge DM (2012) Meconium obstruction of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 97:147-150
108. Stark PL, Lee A (1982) The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol.* 15:189-203
109. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, Rieger-Fackeldey E, Olbertz D, Roll C, Emeis M, Mögel M, Schiffmann H, Wieg C, Wintgens J, Herting E, Göpel W, Härtel C (2012) Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr.* 224:276-281

-
110. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S; Leiden Follow-Up Project on Prematurity (2005) Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age < 32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 115:396-405
111. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Chan GM, Blanco CL, Abrams S, Cotten CM, Laroia N, Ehrenkranz RA, Dudell G, Cristofalo EA, Meier P, Lee ML, Rechtman DJ, Lucas A (2010) An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 156:562-567
112. Tolia V, Lin CH, Kuhns LR (1992) Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 15:297-301
113. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL (1991) Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 119:630-638
114. Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, Jorch G (2010) Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. *Z geburtshilfe neonatol*. 214:24-29
115. Walker WA (2002) Development of the intestinal mucosal barrier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 34:33-39
116. Walsh MC, Kliegman RM (1986) Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 33:179-201
117. World Health Organization (2006) WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization
118. World Health Organization (2007) WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization
119. Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S, Ehrenkranz RA, Donovan EF (1995) Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol*. 173:269-274

120. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian Neonatal Network (2012) Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 129:298-304

6 Anhang

6.1 Publikationen

1. Meyer S, **Butte M** (2013) Feeding regimens and necrotising enterocolitis. Concerning the article by C. Maas et Al.: a historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants. *Neonatology*. 103:233-234
2. Meyer S, **Butte M**, Gortner L (2013) Research in neonatology: a global perspective. *Acta Paediatr*. 102:e346
3. Meyer S, Schöndorf D, **Butte M** (2014) Feeding regimens in VLBW infants. *Early Hum Dev*. 90:407-408
4. **Butte M**, Lindner U, Sauer H, Schöndorf D, Gortner H, Gottschling S, Dahmen K, Meyer S (2014) Conservative Enteral Feeding Policy and Necrotizing Enterocolitis (NEC) in VLBW Infants: A Single Center Experience. *J Pediatr Neonatal Care*. 1:00002

6.2 Postervorstellungen

1. Vorstellung erster Teilergebnisse der Dissertation „Enterale Ernährungsstrategien und nekrotisierende Enterokolitis (NEC) bei Very low birth weight (VLBW)- und Extremely low birth weight (ELBW)-Kindern“ im Rahmen einer Posterpräsentation auf dem Süddeutschen Kongress für Kinder-, und Jugendmedizin 2013
2. Vorstellung der Endergebnisse der Dissertation „Enterale Ernährungsstrategien und nekrotisierende Enterokolitis (NEC) bei Very low birth weight (VLBW)- und Extremely low birth weight (ELBW)-Kindern“ im Rahmen einer Postervorstellung auf der 110. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.v. 2014 (DGKJ 20104)

6.3 Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Professor Dr. med. Sascha Meyer Bereitstellung des Themas, Supervision des Projekts
2. Dr. med. Ulrike Lindner Bereitstellung der Daten des Bayley-II
3. Prof. Dr. rer. nat. Werner Butte Unterstützung in der statistischen Auswertung

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Homburg, __.__.2014

Unterschrift des Promovierenden

Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufnehmenden Beamtin bzw. des aufnehmenden Beamten

6.4 Danksagung

Im Folgenden möchte ich einigen Personen danken, die mich in der Entwicklung dieser Arbeit unterstützt haben.

Vor allem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Meyer, der mir die Chance gegeben hat, mit dem Thema der Arbeit zu arbeiten und zu lernen. Von ihm wurde ich stets zuverlässig und freundlich-zugewandt betreut und beraten. Besonders schön fand ich, dass Herr Prof. Dr. med. Meyer nie mit aufbauenden Worten geizt hat und auch für kritische Fragen immer ein offenes Ohr hatte. Somit war die Zusammenarbeit gesegnet mit einer vertrauensvollen, kollegialen Kommunikation, was sie zu einer einzigartigen Lebenserfahrung macht.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. med. Lindner meinen Dank aussprechen. Sie stellt für mich als junge Ärztin ein Leitbild dar und die sind gerade in der heutigen Zeit, in der man oft den Überblick über die medizinische Welt verliert, ganz besonders wertvoll. So hat sie mir mit ihrer klugen und besonnenen Art das Fach der Neonatologie mit seinen vielfältigen und oft auch schwierigen Bereichen näher gebracht und mir somit viele wichtige Dinge vermittelt. Ganz besonders dankbar bin ich darüber, dass ich die von ihr erhobenen Daten des Bayley-II mit in dieser Arbeit verarbeiten durfte und sie mir die Möglichkeit gegeben hat, in diesen spannenden Bereich einen kleinen Einblick zu bekommen.

Ich danke auch Herrn Dr. med. Sauer, der mir stets im Hintergrund den Rücken gestärkt hat und dessen hilfsbereite Art mir Sicherheit gegeben hat.

Mein spezieller Dank gebührt meinem Onkel Herrn Prof. Dr. rer. nat. Butte, der mich mit seiner unermüdlichen Unterstützung durch die oft verwirrende Welt der Statistik begleitet hat. Stets ging er auf die nicht endenden Fragen und Erläuterungen seiner Nichte ein und hat mir somit einen Grundstock an kritischem Verständnis für die Welt der Zahlen und Graphiken gegeben, der mir wohl mein ganzes Leben erhalten bleiben wird.

Zu guter Letzt möchte ich noch meiner restlichen Familie und meinen guten Freunden danken, die sich die manchmal ausschweifenden Gedanken über die Welt der Medizin, der Wissenschaft und der Doktorarbeiten im Allgemeinen stets hilfsbereit angehört haben und fast immer zu einem fruchtbaren Austausch bereit waren. Meinem Vater und meinem Bruder Robin danke ich noch gesondert für ihre Hilfe in grammatikalischen Angelegenheiten.

Ich hoffe, dass die Freude und Passion, die ich dieser Ausarbeitung gewidmet habe, an die Leser dieser Arbeit heran tritt und in ihnen somit die Begeisterung für die gesamte Thematik weckt.

6.5 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: **Mona Julia Rosa Butte**
Anschrift: Karlsbergstraße 12
66424 Homburg
Telefon: 0173- 6806399
E-Mail: monabutte@web.de
Geburtsdatum: 05.07.1986 in Geseke
Familienstand: Ledig

Schullaufbahn:

1992-1996 Grundschole Benninghausen
1996-2005 Gymnasium- Schloss- Overhagen, Abschluss: Abitur (1,9)

Studium:

08/2006-08/2008 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität in Budapest, Abschluss: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2009-11/2013 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Abschluss: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2,0)
08/2012-07/2013 Praktisches Jahr an der Universitätsklinik des Saarlandes, Wahlfach Pädiatrie

6.6 Bewilligung der Ethik-Kommission

| | |
|--|--|
| <p>Ärztchamber des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken Ethik-Kommission</p> <p>Herrn Privatdozent Dr. med. Sascha Meyer Leitender Oberarzt der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie Universitätsklinikum des Saarlandes 66421 Homburg</p> | <p>Ärztchamber des Saarlandes</p> <p>Körperschaft des öffentlichen Rechts</p>  <hr/> <p>Ethik-Kommission Geschäftsstelle</p> <p>Faktoreistraße 4 66111 Saarbrücken Telefon Durchwahl (06 81) 40 03 - 378 Telefax (06 81) 40 03 - 394 E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de Internet: www.aerztekammer-saarland.de</p> |
|--|--|

Unser Zeichen: 203/12 Ihr Schreiben vom: Ihr Zeichen: Datum: 20. Sept. 2012

Ein klinikinternes Audit zur Erfassung und Beurteilung des in der Klinik durchgeführten postnatalen Nahrungsaufbaus bei sehr unreifen Frühgeborenen (<32. SSW)

Unsere Kenn-Nr. 203/12 (*bitte stets angeben!*)

Sehr geehrter Herr Meyer!

Wir nehmen Bezug auf Ihr Schreiben, Eingang hier: 13.09.2012, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird.

Gegen die Durchführung der o. g. Studie bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken.

Entsprechend § 6 unseres Statuts wurde das Forschungsvorhaben vom stellvertretenden Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt.

Wir machen darauf aufmerksam, daß die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist.

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abzubrechen ist.

-1-

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der 12. Novelle AMG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gem. § 22 des Medizinproduktegesetzes sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung und nach § 28g der Röntgenverordnung registriert.

Commerzbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 53 89 200
BLZ 590 400 00

Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken
Kto.-Nr. 0 001 926 209
BLZ 590 906 26

Postbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 95 15 666
BLZ 590 100 66

Bank 1 Saar Saarbrücken
Kto.-Nr. 157 5007
BLZ 591 900 00

-2-

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlußberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Schieffer', is written over a faint, vertically oriented watermark that also reads 'Schieffer'.

San.-Rat Prof. Dr. Schieffer
Stellv. Vorsitzender

