

Evaluation eines familienintegrierenden Behandlungspfades für
Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht in Bezug auf
Ernährung, Wachstum und assoziierte Qualitätsindikatoren
(2008 – 2017)

Rafael Paolo Pricoco

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin (Dr. med) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Matthias Keller
2. Prof. Dr. Julia Hauer

Die Dissertation wurde am 17.04.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.10.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
ZUSAMMENFASSUNG	IX
ABSTRACT	X
1 EINLEITUNG	11
1.1 Die Frühgeburt – Begriffsdefinitionen, Prävalenz und Konsequenzen	11
1.1.1 Terminologie	11
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie der Frühgeburt	11
1.1.3 Kurzfristige und langfristige Konsequenzen der Frühgeburt	12
1.1.4 Nekrotisierende Enterokolitis	13
1.1.5 Late-Onset Sepsis (LOS)	14
1.2 Wachstum von Frühgeborenen.....	15
1.3 Ernährung von Frühgeborenen	16
1.3.1 Die besondere Rolle der Muttermilch	16
1.3.2 Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen	20
1.4 Klinische Behandlungspfade	22
1.5 Familien-zentrierte und Familien-integrierende Versorgungsmodelle.....	23
1.5.1 Historischer Hintergrund	23
1.5.2 Definitionsversuch und Beschreibung grundlegender Prinzipien	24
1.5.3 Evidenz für die Vorteile einzelner familienzentrierter Interventionen	26
1.5.4 Stand der Umsetzung von FCC und FIC und bleibende Herausforderungen	28
2 ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN	30
3 MATERIAL UND METHODEN	31

3.1	Studiendesign	31
3.2	Studienkollektiv	31
3.2.1	Einschlusskriterien.....	31
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	31
3.2.3	Zusammensetzung der Kohorten A und B vor und nach Einschluss.....	32
3.3	Beschreibung des Behandlungspfades NeoPAss	33
3.3.1	Entwicklung und Implementierung	33
3.3.2	Versorgungskonzept.....	34
3.3.3	Familieneinschluss.....	34
3.3.4	Hilfeplanung und Durchführung.....	35
3.3.5	Versorgungselemente und Ablauf des Behandlungspfades	37
3.3.6	Enterale Nahrungsaufbau	41
3.3.7	Vergleich von NeoPAss mit der Routineversorgung vor Einführung.....	43
3.4	Datenquellen und Datenerhebung	45
3.4.1	Basisdaten der Frühgeborenen und perinatale Parameter.....	46
3.4.2	Nahrungssteigerung	46
3.4.3	Gewichtsentwicklung und Entwicklung des Kopfumfanges	46
3.4.4	Muttermilchernährung.....	48
3.4.5	Komplikationen und Qualitätsindikatoren	48
3.5	Statistische Auswertung	49
4	ERGEBNISSE	51
4.1	Ausgangsbedingungen der beiden Geburtskohorten Kohorten A und B	51
4.2	Entlassparameter der beiden Kohorten	53
4.3	Ernährung	55
4.3.1	Enterale Nahrungsmengen in den ersten Lebenstagen	55
4.3.2	Zeitraum bis zur vollen enteralen Ernährung.....	56
4.3.3	Muttermilchernährung.....	60
4.4	Ernährungsassoziierte Qualitätsindikatoren	65
4.4.1	ZVK-Liegedauer.....	65
4.4.2	Late-onset Sepsis	66
4.4.3	Nekrotisierende Enterokolitis.....	67
4.5	Wachstumsparameter	67
4.5.1	Gewichtsentwicklung	67

4.5.2	EUGR Indikatoren	72
4.5.3	Kopfumfang	74
5	DISKUSSION	76
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	76
5.2	Diskussion der Methodik	77
5.2.1	Einordnung von NeOPass im Vergleich zu anderen FIC/FCC Modellen	77
5.2.2	Studiendesign und Datenerhebung	79
5.3	Diskussion der Ergebnisse	82
5.3.1	Ausgangsbedingungen und Entlassparameter	82
5.3.2	Enteraler Nahrungsaufbau	84
5.3.3	Muttermilchernahrung	87
5.3.4	Ernährungsassoziierte Qualitätsindikatoren	92
5.3.5	Wachstumsparameter	95
5.4	Ausblick	99
6	ANHANG	101
6.1	Geschlechterverteilung, Entbindungsart und Anteil der Mehrlingsgeburten	101
6.2	Vergleich der Anteile verschiedener Gestationsalter und Geburtsgewichte	101
6.3	Zeitraum bis zur vollen enteralen Ernährung	102
7	LITERATURVERZEICHNIS	103
	DANKSAGUNG	126

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fragestellungen, Hypothesen und weiterführende Analysen	30
Abbildung 2: Zusammensetzung der Kohorten A und B vor und nach Ausschluss	32
Abbildung 3: Ablauf der Hilfeplanung	35
Abbildung 4: Risiko-Score NeoPass	36
Abbildung 5: Einschätzung des Hilfebedarfs	36
Abbildung 6: Übersicht über den Behandlungspfad NeoPass	38
Abbildung 7: Ernährungsprotokoll für VLBW-Frühgeborene	41
Abbildung 8: Enterale Zielmengen für VLBW-Frühgeborene	42
Abbildung 9: Gestationsalter bei Geburt für beide Kohorten insgesamt (links) und für die einzelnen Jahrgänge (rechts).....	52
Abbildung 10: Geburtsgewicht und Kopfumfang bei Geburt für Kohorte A und B und für die einzelnen Jahrgänge (rechts).....	52
Abbildung 11: Maximales Basendefizit und CRIB-Score.....	53
Abbildung 12: Entlassgestationsalter und Liegedauer im Jahresverlauf sowie als Dichteverteilung	54
Abbildung 13: Verlauf der enteralen Nahrungsmenge an Lebenstag 3, 5, 7 und 10.....	56
Abbildung 14: Zeitspanne in der 130 ml/kgKG/d enterale Nahrungszufuhr erreicht wurde.....	57
Abbildung 15: Prozentzahl der Frühgeborenen, die 130 ml/kgKG/d erreicht haben im zeitlichen Verlauf.....	57
Abbildung 16: Vergleich der Prozentzahl der Frühgeborenen die 130 ml/kgKG/d erreicht haben im zeitlichen Verlauf für verschiedene Gestationsalter	59
Abbildung 17: Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen der beiden Kohorten im zeitlichen Verlauf	60
Abbildung 18: Art der Ernährung in den ersten zehn Lebenstagen in beiden Kohorten	60
Abbildung 19: Vergleich der Ernährungsart bei Entlassung für alle Frühgeborenen sowie aufgeteilt nach Gestationsaltergruppen.....	61
Abbildung 20: Zeitlicher Abstand der Erhebungstermine für die Muttermilchernährung vom Entlasstermin...	62
Abbildung 21: Art der Ernährung drei Wochen nach Entlassung	63
Abbildung 22: Art der Ernährung drei Wochen nach Entlassung für Patienten, die bei Entlassung mit Muttermilch ernährt wurden	64
Abbildung 23: Art der Ernährung drei Monate nach Entlassung	64
Abbildung 24: Art der Ernährung nach drei Monaten für Frühgeborene, die bei Entlassung noch mit Muttermilch ernährt wurden	65
Abbildung 25: Dichteverteilung der ZVK-Liegedauer für die verschiedenen Gestationsaltergruppen.....	66

Abbildung 26: Korrelation zwischen Z-Score Differenz und Growth Velocity (Gesamte Kohorte, n=299).	68
Abbildung 27: Anteil der SGA, AGA und LGA Frühgeborenen in beiden Kohorten	69
Abbildung 28: Verlauf der Z-Scores und der Z-Scoredifferenzen.....	71
Abbildung 29: Growth Velocity in g/kg/d für die gesamte Kohorte A und B sowie die verschiedenen Gestationsaltergruppen.....	71
Abbildung 30: Gewicht bei Entlassung im Jahresverlauf (oben) und für die gesamten Kohorte A und B (unten).....	72
Abbildung 31: Vergleich der Anteile beider Kohorten die verschiedene EUGR-Indikatoren beim Erreichen der 35. SSW und bei Entlassung erfüllen.....	73
Abbildung 32: Z-Scores des Kopfumfang bei Aufnahme und Entlassung für beide Kohorten, sowie Z-Score Differenz zwischen den beiden Zeitpunkten	75
Abbildung 35: Zusammenfassung der Ergebnisse zum enteralen Nahrungsaufbau	84
Abbildung 36: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Muttermilchernährung.....	87
Abbildung 37: Ergebnisse der mit der Ernährung assoziierten Qualitätsindikatoren.....	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der eingeschlossenen Frühgeborenen pro Jahr	32
Tabelle 2: Vergleich der Versorgung vor und nach NeoPASS	43
Tabelle 3: Basisparameter der beiden Kohorten	51
Tabelle 4: Entlassdaten der beiden Kohorten	53
Tabelle 5: Nahrungsmengen an LT 3,5,7 und 10	55
Tabelle 6: Zeitspanne bis 130 ml/kgKG/d erreicht in Abhängigkeit vom GG und GA	56
Tabelle 7: Prozentzahl der Frühgeborenen, die 130 ml/kgKG/d erreicht haben im Tagesverlauf.....	58
Tabelle 8: Umrechnung der Erhebungszeitpunkte in Lebenstage.....	63
Tabelle 9: Vergleich der ZVK-Liegedauer der Frühgeborenen mit mindestens einem ZVK-Tag	65
Tabelle 10: Kreuztabelle für den Qualitätsindikator LOS.....	66
Tabelle 11: Kreuztabelle für den Qualitätsindikator NEC	67
Tabelle 12: Vergleich der Gewichtsparameter bei Geburt, bei Erreichen von 35+0 Gestationsalter und bei Entlassung	68
Tabelle 13: Verlauf der Gewichtsentwicklung, Z-Scores und Growth Velocity für verschiedene Gestationsaltergruppierungen.....	70
Tabelle 14: EUGR-Indikatoren für beide Kohorten.....	72
Tabelle 15: Parameter des Kopfumfanges bei Geburt und Entlassung	74
Tabelle 16: Anzahl und Prozent der Patienten die an den einzelnen Lebenstagen das Ziel von 130 ml/kgKG/d erreichen für verschiedene Gestationsaltergruppen	102

Abkürzungsverzeichnis

AGA = Appropriate for Gestational Age

BAQ = Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung

BPD = Bronchopulmonale Dysplasie

EDC = Electronic Data Capture

ELBW = Extremely Low Birth Weight

ELBW = Extremely Low Birth Weight

EUGR = Extrauterine Growth Restriction

ESPHAGAN = European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FCC = Family-Centered Care/ Familien-zentrierte Versorgung

FIC/FICARE = Family-Integrated Care / Familien-integrierende Versorgung

GNPI = Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

IGTIG = Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen

IGUR = Intrauterine Growth Restriction

KMC = Kangaroo Mother Care

LBW = Low Birth Weight

LGA = Large for Gestational Age

LOS = Late-Onset Sepsis

MDI = Mental Development Index

NeoKISS = Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstation

NEK = Nekrotisierende Enterokolitis

NICU = Neonatal Intensive Care Unit

PICC = Peripherally Inserted Central Catheter

PMA = Postmenstrual Age

SGA = Small for Gestational Age

SSW = Schwangerschaftswoche

VLBW = Very Low Birth Weight

WHO = World Health Organization

ZVK = Zentraler Venenkatheter

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Trotz des kontinuierlichen Fortschritts in der Neonatologie ist die Frühgeburt nach wie vor mit zahlreichen Kurz- und Langzeitkomplikationen assoziiert. Klinische Behandlungspfade sowie familienintegrierende und familienzentrierte Versorgungsmodelle haben sich als vielversprechende Ansätze erwiesen, um die negativen Konsequenzen der Frühgeburt günstig zu beeinflussen. Diese Arbeit evaluiert den klinischen Behandlungspfad „NeoPAss“ in Bezug auf Frühgeborene mit sehr geringem Geburtsgewicht (VLBW) anhand etablierter Qualitätsindikatoren im zeitlichen Verlauf. Der Schwerpunkt liegt auf Ernährung, Wachstum sowie assoziierten Komplikationen.

Patienten und Methodik

Im Jahr 2013 wurde der Behandlungspfad NeoPAss auf der neonatologischen Intensivstation der Kinderklinik Passau eingeführt. Dieser strukturiert die interdisziplinären Behandlungsabläufe von der Pränatalperiode bis zum Entlassmanagement und der Nachsorge unter den Aspekten familienzentrierter Versorgung in Kombination mit einem Case Management. Im Rahmen einer retrospektiven Prä-Post-Evaluationsstudie mit Vergleich von Jahreskohorten wurden alle VLBW-Frühgeborenen vor und nach der Implementierungsphase verglichen (119 Frühgeborene in den Jahren 2008-2012 vs. 170 Frühgeborene in den Jahren 2014-2017). Patientenkurven und Arztbriefe lieferten die Daten zu Gewichtsentwicklung und Entwicklung des Kopfumfangs, Liegedauer zentraler Zugänge, Art der Ernährung zu verschiedenen Zeitpunkten sowie zu Parametern des enteralen Nahrungsaufbaus und zu typischen ernährungsassoziierten Komplikationen.

Ergebnisse

Die beiden Kohorten zeigten sich in ihren Ausgangsbedingungen ähnlich. Die Einführung von NeoPAss war mit einem signifikant schnelleren enteralen Nahrungsaufbau (130ml/kgKG pro Tag erreicht an Tag 6 vs. Tag 8, $p < 0.001$) sowie einer signifikant kürzeren ZVK-Liegedauer assoziiert (6 vs. 9 Tage, $p < 0.001$). Die Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen zeigte sich bei Entlassung signifikant höher (78% vs. 62%, $p < 0.005$); dieser Trend setzte sich auch bis drei Monate nach Entlassung fort. Zudem traten nekrotisierende Enterokolitis (0.6% vs. 3.4%, $p > 0.05$) und Late-onset Sepsis (2.9% vs. 15.1%, $p < 0.001$) seltener auf. Keinen klaren Unterschied zwischen den beiden Kohorten gab es hinsichtlich Gewichtsentwicklung und Entwicklung des Kopfumfangs.

Schlussfolgerung

Die Implementierung von NeoPAss hatte eine Reihe von positiven Auswirkungen für VLBW-Frühgeborene zur Folge. Zukünftig könnten nicht nur die langfristige Entwicklung der Frühgeborenen, sondern auch die potenziellen Vorteile für Eltern sowie die Übertragbarkeit des Behandlungspfades auf andere Settings beleuchtet werden. Die explorativ beobachteten Ergebnisse könnten mittels prospektiver, randomisierter Studien oder Fall-Kontroll-Studien unter Nutzung populationsbasierter Sekundärdaten geprüft werden.

Abstract

Background and aim of the study

Despite continuous progress in neonatology, preterm birth remains a significant problem and is associated with a range of adverse short- and long-term consequences. Clinical pathways, family-centered and family-integrated care programs have shown to be promising tools to reduce the negative effects of preterm birth on infants and their families. This study evaluates a clinical care pathway implementing principles of family-centered and family-integrated care into routine practice in a German neonatal intensive care unit (NICU). The evaluation is based on established quality indicators in neonatology with a focus on preterm feeding practices, growth, and associated complications.

Methods

In 2013, a clinical pathway guided by the principles of family-centered care called NeoPAss was implemented at the NICU of the Kinderklinik Passau. The pathway structures interdisciplinary care processes ranging from the prenatal period to discharge management and aftercare, in combination with a special case management. In a retrospective pre-post evaluation study, all very low birth weight (VLBW) infants were compared before and after the implementation of the pathway (119 infants in 2008-2012 vs. 170 infants in 2014-2017). Data on morbidity, advancement of enteral feeding, usage of central lines, growth trajectories, and breastmilk feeding were extracted from EDC and patient curves.

Results

Baseline characteristics were similar in both cohorts. The implementation of NeoPAss was associated with a shorter duration of central lines (6 vs. 9 days, $p < 0.001$) and fewer days before reaching 130 ml/kg per day enteral feeding (day 6 vs. day 8, $p < 0.001$). The rate of breastmilk fed infants was significantly higher not only in the first ten days (99% vs. 92%), but also at discharge (78% vs. 62%, $p < 0.005$). Furthermore, the incidence of necrotizing enterocolitis (0.6% vs. 3.4%, $p > 0.05$) and late-onset sepsis (2.9% vs. 15.1%, $p < 0.001$) was reduced. There was no clear difference in weight gain and head circumference at 35 weeks gestational age or at discharge.

Conclusion

The implementation of NeoPAss was associated with clear improvements concerning feeding practices. Interesting topics for further research could be the long-term neurological outcome as well as potential benefits for parents. These findings should be validated by further and more comprehensive research, e.g., prospective randomized controlled trials, or the utilization of secondary population-based data to control possible confounders, foremost time-associated changes in neonatology.

1 Einleitung

1.1 Die Frühgeburt – Begriffsdefinitionen, Prävalenz und Konsequenzen

1.1.1 Terminologie

Eine Frühgeburt ist definiert als Geburt eines Kindes vor der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche, gerechnet ab der letzten Menstruationsperiode der Mutter (WHO, 1977). Entsprechend des Gestationsalters bei Geburt erfolgt die Unterteilung weiter in extreme Frühgeborene (extremely preterm infants) mit Geburt vor der 28. Schwangerschaftswoche (SSW), sehr frühe Frühgeborene (very preterm infants) mit Geburt zwischen 28. und 32. SSW sowie moderate und späte Frühgeborene (moderate to late preterm infants) mit Geburt zwischen der 32. und 37. SSW. Anhand des Geburtsgewichts im Bezug zum Gestationsalter lassen sich Neugeborene in hypotrophe Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (small for gestational age, SGA), eutrophe Neugeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 10. und 90. Perzentile (appropriate for gestational age, AGA), sowie hypertrophe Neugeborene mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile (large for gestational age, LGA) unterteilen. Unabhängig vom Gestationsalter spricht man bei einem Geburtsgewicht unter 2500g von niedrigem Geburtsgewicht (low birthweight infants, LBW), unter 1500g von sehr niedrigem Geburtsgewicht (very low birthweight, VLBW) und unter 1000g von extrem niedrigem Geburtsgewicht (extremely low birthweight, ELBW).

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie der Frühgeburt

Jährlich werden etwa 15 Millionen und damit etwas mehr als jedes 10. Kind weltweit vor der vollendeten 37. SSW geboren (Blencowe et al., 2012; Chawanpaiboon et al., 2019). Die regionale Inzidenz der Frühgeburt variiert stark zwischen verschiedenen Ländern und Regionen, wobei die Anzahl an Frühgeborenen in den letzten 20 Jahren in den meisten Ländern zunimmt. In Deutschland beträgt der Anteil der Frühgeburten an allen Neugeborenen im der letzten Dekade konstant etwa 8% – 9% (IQTIG, 2018). Damit ist die Frühgeburtenrate im europäischen Vergleich hoch (Zeitlin et al., 2009). Etwa 5.1% der Frühgeborenen in Europa werden vor der 28. SSW geboren, 10.9% zwischen der 28. und 32. SSW und 84.5% zwischen der 32. und 37. SSW (Chawanpaiboon et al., 2019).

Die Frühgeburt ist ein komplexes Syndrom mit multipler Ätiologie (Frey & Klebanoff, 2016). Die Ursachen sind vielfältig. Neben spontanen Frühgeburten können maternale oder fetale Komplikationen eine elektive Einleitung der Geburt bedingen. In mehr als der Hälfte der Fälle bleibt die Ursache jedoch unklar (Deindl & Diemert, 2020). Zu der großen Anzahl an belegten

Risikofaktoren gehören unter anderem soziodemographische Faktoren, Alter und Ernährung der Mutter, vorhergehende Aborte und Frühgeburten sowie ektopische Schwangerschaften und genetische Faktoren (IOM, 2007; Martius et al., 1998; M. Voigt, Briese, et al., 2010; Weichert et al., 2015). Zu den potenziellen Ursachen der steigenden Raten an Frühgeburten zählen vor allem der medizinische Fortschritt bei der Behandlung komplizierter Schwangerschaften, das zunehmend höhere Alter der Mütter, eine höhere Sectiorate sowie die Zunahme von Fertilitätsbehandlungen (H. Blencowe et al., 2013; Tielsch, 2015; Zeitlin et al., 2009). Ein geringes Geburtsgewicht kann die Folge einer Frühgeburt, einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (intrauterine growth restriction, IGUR) oder einer Kombination beider Faktoren sein. Nur etwa 1.5% aller Lebendgeburten werden mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g geboren, diese bedingen allerdings einen großen Teil aller neonatalen Todesfälle (H. Blencowe et al., 2013; Numerato et al., 2015).

1.1.3 Kurzfristige und langfristige Konsequenzen der Frühgeburt

Während der Fortschritt in der intensivmedizinischen und medikamentösen Behandlung im Laufe der letzten Jahrzehnte zu einer besseren Überlebenschance auch für sehr unreife Frühgeborene geführt hat, hat sich die mittel- und langfristige Morbidität wenig verändert (Ancel et al., 2015; Costeloe et al., 2012; Rügger et al., 2012). Nach wie vor zählt die Frühgeburtlichkeit zu den häufigsten Ursachen neonataler Mortalität und stellt nach pulmonalen Infektionen die zweithäufigste Ursache für die Säuglingssterblichkeit weltweit dar. Bei Kindern unter fünf Jahren stellen Frühgeburt und damit verbundene Komplikationen mit 16% sogar die häufigste Todesursache dar (Liu et al., 2016). Nach den Ergebnissen der Global Burden of Disease-Studie aus dem Jahr 2010 ist die Frühgeburtlichkeit weltweit für etwa 3.1% aller Disability-adjusted life years (DALY) verantwortlich (Hannah Blencowe et al., 2013). Dabei beobachten mehrere Autoren eine Verlagerung weg vom reinen Fokus auf das unmittelbare Überleben und das Auftreten akuter Komplikationen hin zu einer umfassenden, langfristigen Perspektive mit Schwerpunkt auf optimaler Entwicklung, Morbidität und Lebensqualität (Linda S. Franck & O'Brien, 2019; Ravi Mangal Patel, 2016). Weltweit rufen WHO, Fachgesellschaften, Interessensverbände und Experten die Gesundheitspolitik dazu auf, in die neonatologische Forschung und Versorgung zu investieren, um vermeidbare Todesfälle zu verhindern und die mittel- und langfristige Entwicklung der Frühgeborenen zu verbessern (Hannah Blencowe et al., 2013; Keller et al., 2010; Lawn et al., 2014; Saugstad, 2011).

Die Frühgeburt ist mit einer Reihe von kurz- und langfristigen Konsequenzen assoziiert. Das Risiko für eine ungünstige Prognose ist dabei stark von Gewicht und Gestationsalter bei Geburt abhängig. Je geringer beide sind, desto höher ist das Risiko für Kurz- und Langzeitmorbidität (Costeloe et al., 2012; Moore et al., 2012). Mit der Frühgeburt geht die Unreife prinzipiell aller Organsysteme einher, was das weite Spektrum der assoziierten Kurz- und Langzeitkomplikationen erklärt (H. Blencowe et al., 2013; Deindl & Diemert, 2020). Insbesondere extrem Frühgeborene vor der 28. SSW haben ein erhöhtes Risiko für intraventrikuläre Blutungen (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL),

bronchopulmonale Dysplasie (BPD), nekrotisierende Enterokolitis (NEK) und Frühgeborenenretinopathie (ROP) (Deindl & Diemert, 2020; Ravi Mangal Patel, 2016). Aufgrund der großen Bedeutung von NEK und LOS (Late-onset sepsis) für diese Arbeit werden beide Krankheitsbilder anschließend genauer beschrieben.

Auch langfristige, ungünstige Folgen für die kindliche Entwicklung sind bei Frühgeborenen nicht selten (Moore et al., 2012; Pierrat et al., 2017; Wood et al., 2000). Frühgeborene weisen ein höheres Risiko für das metabolische Syndrom und für chronische Lungenerkrankungen auf. Kognitive Defizite, Bindungsprobleme, Lernbehinderungen, ADHS, Störungen des Sozialverhaltens sowie psychiatrische Erkrankungen treten gehäuft auf (Adams-Chapman et al., 2018; Jarjour, 2015; Spiegler et al., 2017). Dabei haben auch moderat und spät geborene Frühgeborene ein größeres Risiko für ein suboptimales Outcome, stellen die Großzahl aller Frühgeburten und werden vergleichsweise wenig beforscht (Mohan & Jain, 2011). Noch als Erwachsene haben ehemalige Frühgeborene, wiederum gehäuft bei niedrigem Gestationsalter, deutlich häufiger ernsthafte Begleiterkrankungen, ein niedrigeres Bildungsniveau, eine geringere Beschäftigungsrate und ein geringeres Einkommen als späte Frühgeborene und Termingeborene (Crump et al., 2019). Auch für das Gesundheitssystem stellt der Kostenfaktor Frühgeburt eine hohe Belastung dar. Die unmittelbaren Kosten von stationärer Behandlung sowie die langfristigen Kosten für mögliche Folgeerkrankungen sind hoch und umso höher je unreifer die Frühgeborenen sind. Im Jahr 2005 schätzte das Institute of Medicine die Kosten der Frühgeburt für die Gesellschaft in den USA auf mindestens 26.2 Milliarden Dollar jährlich (Beam et al., 2020; IOM, 2007; Johnson et al., 2013; Mangham et al., 2009). Auch die Kosten für die Familien der Frühgeborenen sind hoch (Hodek et al., 2011).

1.1.4 Nekrotisierende Enterokolitis

Eine gefürchtete Komplikation der Frühgeburt ist die NEK, eine transmurale, nekrotisierende Entzündung der Darmwand multifaktorieller Genese. Ursächlich wird eine Verflechtung verschiedener Faktoren wie mikrobielle Dysbiose, intestinale Unreife, genetische Prädisposition, Vasokonstriktion und Ischämie der Darmwand diskutiert, die eine autoinflammatorische Kaskade bedingen könnten (Neu & Walker, 2011; Niño et al., 2016). Die mit hoher Morbidität und Mortalität assoziierte NEK ist die häufigste Ursache für eine notfallmäßige Operation bei Neonaten (Pierro, 2005; Robinson et al., 2017). Die NEK ist zudem ein Risikofaktor für eine lange Hospitalisierung sowie für eine neurologische Entwicklungsverzögerung (Neu & Walker, 2011). Die Inzidenz variiert stark zwischen einzelnen Ländern und Kliniken und hängt insbesondere vom Gestationsalter bei Geburt ab. Die Angaben betragen bis zu 7% bei VLBW-Frühgeborenen mit einer Letalität zwischen 15% und 30% (Alsaied et al., 2020; Lin & Stoll, 2006). In Deutschland werden in der Literatur meist nur operierte NEK-Fälle berichtet mit einer Inzidenz von etwa 2–4% bei VLBW-Frühgeborenen und einer Mortalität bis zu 20.5% (GNPI, 2017; Jeschke et al., 2016). Während die Mortalität insgesamt

bei Frühgeborenen abnimmt, steigt die NEK-assoziierte Mortalität – vermutlich aufgrund des Überlebens immer unreiferer Frühgeborener (Ravi M. Patel et al., 2015). Der Erkrankungsgipfel liegt in der 2.–4. Lebenswoche, nur selten sind reife Neugeborene betroffen.

Klinisch äußert sich die NEK in einem sepsisartigen Krankheitsbild. Anhand von Klinik und Bildgebung wird die NEK meist in drei Stadien unterteilt, die auch die Wahl der Therapie beeinflussen (M. J. Bell et al., 1978; Lin & Stoll, 2006; M. C. Walsh & Kliegman, 1986): Stadium I nach der modifizierten Bell-Klassifikation entspricht dem klinischen Verdacht auf eine NEK, meist aufgrund einer unspezifischen Klinik mit blutigen Stühlen. Ab Stadium II - das klinisch, radiologisch und laborchemisch gekennzeichnet ist durch abdominalen Druckschmerz, Pneumatosis intestinalis, metabolische Azidose, Thrombozytopenie, portalvenöse intraabdominelle Gasansammlungen und ein Darmwandödem - spricht man von einer definitiven NEK. Die fortgeschrittene NEK im Stadium III zeichnet sich durch eine Peritonitis oder Sepsis, gegebenenfalls mit Perforation und Schocksymptomatik oder disseminierter intravasaler Gerinnung, aus.

Die Therapie beinhaltet intensivmedizinische Überwachung, Nahrungskarenz, Antibiotikagabe und falls nötig eine Operation. Zu den etablierten Risikofaktoren gehören ein niedriges Gestationsalter, ein geringes Geburtsgewicht, die Ernährung mit Formulanahrung und die NEK-Häufigkeit der jeweiligen NICU. Eine Vielzahl weiterer Faktoren wie maternale Vorerkrankungen, Schwangerschaftskomplikationen, unterschiedliche Medikamente sowie perinatale und postnatale Faktoren werden diskutiert (S. M. Gephart et al., 2014; Rose & Patel, 2018). Als prophylaktische Maßnahmen zur Vorbeugung der NEK sind die Induktion der fetalen Lungenreifung, eine Festlegung des Zielbereichs der Sauerstoffsättigung über 90% sowie die Gabe von Probiotika etabliert (Askie et al., 2018; Ravi Mangal Patel & Underwood, 2018; Roberts & Dalziel, 2006; Stenson et al., 2013; Wang et al., 2012). Die Ernährung mit Muttermilch und die Etablierung von Ernährungsprotokollen werden seit langem als protektive Faktor diskutiert (Sheila M. Gephart et al., 2017; Lucas & Cole, 1990).

1.1.5 Late-Onset Sepsis (LOS)

Es gibt verschiedene Definitionen für die LOS - meist wird sie jedoch als Sepsis definiert, die frühestens 72 Stunden nach Geburt auftritt. Von der Early Onset Sepsis (EOS) unterscheidet sie sich vor allem durch Infektionsweg und Erregerspektrum. Während eine LOS auch im poststationären Verlauf auftreten kann, ist die nosokomiale Sepsis per definitionem eine Sepsis, die 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt. Im Kontext von Frühgeburt und dem damit meist zwangsläufig verbundenen Krankenhausaufenthalt ist die LOS jedoch fast immer mit einer nosokomialen Sepsis gleichzusetzen (GNPI, 2018; B. J. Stoll et al., 2002).

Die häufigsten Eintrittspforten für die LOS sind Gefäßkatheter und Beatmungstuben sowie Infektionen durch medizinisches Personal (Downey et al., 2010). Die gängigsten Erreger sind

Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS), Staphylokokkus aureus und Enterobakterien, seltener fungale oder virale Erreger. Unterschieden werden: 1) die klinisch definierte Sepsis ohne Erregernachweise, 2) die mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis 3) die mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit CoNS (GNPI, 2018; Hornik et al., 2012).

Die Inzidenz der LOS bei Frühgeborenen wird zwischen 20% und 38% in den ersten 120 Lebenstagen angegeben, die Mortalität zwischen 13% und 19% (Greenberg et al., 2017; Hornik et al., 2012; Barbara J. Stoll et al., 2002; Tröger et al., 2014). Für Deutschland ergaben die Referenzdaten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 500-999g eine Inzidenzdichte (Infektion/ 1000 Patiententage) von 5.61 im Zeitraum 2008-2012 und 4.47 im Zeitraum 2012-2017. Für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000g und 1499g ergaben sich in den beiden Zeiträumen Inzidenzdichten von 3.16 respektive 2.35 (NRZ, 2013, 2017). Zu den Risikofaktoren zählen geringes Gestationsalter und Geburtsgewicht, SGA-Status, lange parenterale Ernährung und Formulanahrung; antenatale Steroide, Antibiotikaprophylaxe und Muttermilchernährung senken dagegen das Risiko (El Manouni El Hassani et al., 2019; Tröger et al., 2014). Die wichtigste Präventionsmaßnahme ist eine optimale Hygiene, insbesondere beim Händewaschen. Des Weiteren werden Nahrungsaufbau und Ernährung sowie eine antimikrobielle Prophylaxe diskutiert (Downey et al., 2010). Die neonatale Sepsis ist mit einer hohen Mortalität, einem erhöhten Risiko für eine BPD sowie mit einem ungünstigen langfristigen neurologischen Outcome assoziiert (Chenouard et al., 2014; Jung & Lee, 2019; Mitha et al., 2013; Schlapbach et al., 2011; Shah et al., 2015).

1.2 Wachstum von Frühgeborenen

Das optimale Wachstum von Frühgeborenen ist nach wie vor Gegenstand einer anhaltenden Debatte in der Neonatologie (Thureen, 2007; José Villar et al., 2019). Im letzten Schwangerschaftstrimenon wächst der Fetus von etwa 500g auf etwa 3500g in nur vier Monaten und damit so schnell wie zu keinem anderen Zeitpunkt seiner Entwicklung (Tanis R. Fenton & Kim, 2013). Zur Erfassung des Wachstums werden routinemäßig die anthropometrischen Parameter Gewicht, Kopfumfang und Körperlänge gemessen und mit etablierten Wachstumsperzentilen verglichen. Laut Empfehlung der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPAGHAN) und der American Academy of Pediatrics (AAP) sollte das Wachstum eines Frühgeborenen nach der Geburt parallel zur intrauterinen Wachstumskurve eines Fetus verlaufen (Agostoni et al., 2010; C. o. N. A. A. Pediatrics, 2019). Allerdings wird dieses Ziel oftmals nicht erreicht und viele Frühgeborene leiden unter einer extrauterinen Wachstumsrestriktion (extrauterine growth restriction, EUGR) aufgrund inadäquater Ernährung sowie den mit der Frühgeburt assoziierten Komplikationen (Nzegwu & Ehrenkranz, 2014). Medizinische und ernährungsbasierte Maßnahmen konnten im letzten Jahrzehnt die Wachstumsgeschwindigkeit steigern und das Auftreten von EUGR vermindern (Griffin et al., 2016). Dennoch bleibt die Rate der postnatalen

Wachstumsrestriktion mit etwa 50% weiterhin hoch (Horbar et al., 2015). Vor allem unreife Neugeborenen sind davon betroffen (Clark et al., 2003). In der Literatur werden unterschiedliche Definitionen der EUGR verwendet (Peila et al., 2020). Gründe für die hohe Rate an EUGR könnten ein verspäteter Beginn der enteralen Ernährung, eine verzögerte Anreicherung der Muttermilch sowie ein Mangel an standardisierten Nahrungsprotokollen sein.

Die Empfehlung eines den intrauterinen Referenzkurven folgenden Wachstumes ist nicht unumstritten und die beste Methode zur Analyse des Wachstumsverlauf unklar (J. Villar et al., 2018). Intrauterine Wachstumskurven berücksichtigen weder den physiologischen postnatalen Gewichtsverlust noch die erschwerten extrauterinen Bedingungen für das Wachstum. Überzogene Wachstumsansprüche könnten auch negative metabolische und kardiovaskuläre Folgen haben. Eine Alternative könnten die im Intergrowth Projekt der WHO etablierten Wachstumskurven einer gut charakterisierten Kohorte von „gesunden“ Frühgeborenen, oder sogar individualisierte Wachstumskurven, die maternale und kindliche Parameter berücksichtigen, darstellen (J. Villar et al., 2018; José Villar et al., 2015).

Inadäquates Wachstum ist mit einer suboptimalen langfristigen neurologischen Entwicklung assoziiert (M. B. Belfort et al., 2011; Ehrenkranz et al., 2006; Franz et al., 2009; Vinall et al., 2013).

1.3 Ernährung von Frühgeborenen

1.3.1 Die besondere Rolle der Muttermilch

1.3.1.1 Definitionen und Empfehlungen zur Muttermilchversorgung

Muttermilch ist nach allgemeinem Konsens die beste Art der Ernährung für alle Neugeborenen. So empfiehlt die WHO die Initiierung des Stillens in den ersten Lebensstunden, exklusives Stillen in den ersten sechs Lebensmonaten und auch nach Einführung der Beikost die Fortsetzung des Stillens bis zum Erreichen des zweiten Lebensjahres oder länger (WHO, 2020). Aufgrund der vielseitigen kurz- und langfristigen Vorteile wird die Förderung der Muttermilchernährung oft als gesundheitspolitisches Thema betrachtet (American Academy of Pediatrics, 2012). Nach einer Einschätzung des Bundesernährungsministeriums aus dem Jahr 2017 gilt Deutschland nur als moderat stillfreundlich und nimmt deshalb am internationalen Forschungsvorhaben „Becoming Breastfeeding Friendly“ teil. Dabei geht es vor allem um die Förderung einer Reihe politischer Maßnahmen wie Gesetzgebung, Finanzierung, Bildung, Stillberatung, Werbung und Forschung (Flothkötter et al., 2018).

Auch für Frühgeborene gilt Muttermilch als beste Art der Ernährung (American Academy of Pediatrics, 2012; Jochum et al., 2014). Frühgeborene können als Risikogruppe für verschiedenen Kurz- und Langzeitkomplikationen sogar noch mehr von den Vorteilen der Muttermilch profitieren. Gleichzeitig haben Frühgeborene ein erhöhtes Risiko, keine Muttermilch zu erhalten - je unreifer das neugeborene Kind, desto höher ist dieses Risiko (American Academy of Pediatrics, 2012).

Die im Kontext von Stillen und Muttermilchernährung verwendete Terminologie ist uneinheitlich. Während unter Stillen meist das aktive Saugen des Kindes an der Brust verstanden wird, kann Muttermilch auch abgepumpt und per Flasche gefüttert werden. Gerade bei Frühgeborenen ist bis zur Entwicklung des Saugreflexes das direkte Stillen an der Brust meist nicht möglich. Während einige Studien alle Applikationsformen der Muttermilch unter dem Begriff des Stillen zusammenfassen, differenzieren andere zwischen Stillen und anderen Darreichungsformen (Rasmussen et al., 2017). Zudem spielt der Anteil der Muttermilch an der gesamten zugeführten Nahrung eine entscheidende Rolle, also ob ein Kind vollständig, zu einem großen oder nur zu einem kleinen Teil mit Muttermilch ernährt wird. Im Englischen werden dafür die Begriffe „exclusive breastfeeding“, „exclusive breastmilk feeding“, „predominant breastfeeding“ und „any breastfeeding“ benutzt (Rasmussen et al., 2017).

1.3.1.2 Datenlage zur Prävalenz der Muttermilchernährung

Eine Metaanalyse über deutsche Studien der Jahre 1990 bis 2012 ergab für alle Neugeborenen eine initiale Stillraten zwischen 72% und 97% (Weissenborn et al., 2015). Nach den aktuellen Ergebnissen der KIGGS-Studie des Robert Koch Instituts werden etwa 85% aller Kinder gestillt, wobei die Stillquote bereits in den ersten zwei Lebensmonaten deutlich sinkt (Brettschneider et al., 2018). Damit nimmt Deutschland im internationalen Vergleich keine Spitzenstellung ein (Cesar G. Victora et al., 2016). Systematische Daten zur Stillprävalenz Frühgeborener in Deutschland sind nicht vorhanden. Nach einer landesweiten Erhebung aus dem Jahr 2017 in den USA erhielten etwa 84.6% der Reifgeborenen, 77.3% der late preterm infants, 76% der early preterm infants und nur 71.3% der extremely preterm infants jemals Muttermilch (Chiang et al., 2019). In einer Studie zu Stillraten bei Frühgeborenen <32 SSW in Europa erhielten etwa 58% Muttermilch bei Entlassung mit hoher Variabilität (36%-80%) zwischen einzelnen Regionen (Emilija Wilson et al., 2018). Hohe Stillquoten sind jedoch auch bei Frühgeborenen möglich. Beispielsweise wurden in einer Registerstudie aus Dänemark 99% der Frühgeborenen initial mit Muttermilch ernährt und bei Entlassung erhielten noch 68% ausschließlich Muttermilch und 17% teilweise (Maastrup et al., 2014a).

1.3.1.3 Wichtige Faktoren für den Stillerfolg

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich mit den Faktoren, die den Stillerfolg positiv oder negativ beeinflussen. Insbesondere eine negative Einstellung von Partner oder Familie, ein niedriger Bildungsgrad und die Frühgeburt sind mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des initialen Stillerfolgs assoziiert (Kohlhuber et al., 2008). Zudem spielen soziodemographische Faktoren (Alter der Mutter, Bildungsgrad, Ethnizität, Rauchen, kindliche Morbidität, und ein geringes Geburtsgewicht und Gestationsalter eine Rolle (Henry Chong Lee & Gould, 2009). Informationen zum Stillen während der Schwangerschaft sowie vorherige Stillerfahrungen wirken sich dagegen positiv aus. Eine kurze Dauer des Stillens ist vor allem mit Problemen beim Stillen, Rauchen, einem geringen

Bildungsgrad sowie einer negativen Einstellung des Partners assoziiert (Kohlhuber et al., 2008). Zu den häufig genannten Gründen für das vorzeitige Abstillen zählen eine subjektiv unzureichende Muttermilchproduktion, Brustentzündungen, gesundheitliche Probleme der Mutter oder berufliche Gründe (Brettschneider et al., 2018).

Die Frühgeburt und die Behandlung auf einer NICU gehen mit einer Reihe von Hindernissen für den Stillerfolg einher. Mütter und ihre Frühgeborene werden oftmals aufgrund der medizinischen Maßnahmen während der Hospitalisierung voneinander getrennt. Es gibt Hinweise, dass sich die Muttermilchproduktion in der räumlichen Nähe zum Frühgeborenen erhöht, insbesondere während oder nach der Känguru-Methode (Acuña-Muga et al., 2013). Zudem muss die Mutter je nach Reife des Frühgeborenen mehrere Wochen die Muttermilch abpumpen, bevor das Kind ausreichend an der Brust trinken kann. Bei Frühgeborenen sind Risikofaktoren nicht mit Muttermilch ernährt zu werden, ein geringes Gestationsalter bei Geburt und Morbidität, während Primipara, antenatale Steroide, frühe enterale Ernährung und frühe Initiierung der Muttermilchernährung positiv mit Muttermilchernährung bei Entlassung assoziiert sind. Zudem sind die Verfügbarkeit von Spendermilch und Nahrungsprotokollen mit einer höheren Rate an exklusivem Stillen bei Entlassung verbunden (Emilija Wilson et al., 2018).

Gleichzeitig spielt das Stillen oftmals nicht nur für das Kind eine wichtige Rolle, sondern auch für die Eltern, denn es erleichtert durch ihre Beteiligung am Wachstum und Wohlergehen des Kindes die schwierige Situation der Frühgeburt. Andererseits können Sorgen über eine unzureichende Milchproduktion oder Schwierigkeiten beim Abpumpen sowie die physische Trennung vom Kind zu Belastungen führen (Alves et al., 2016).

1.3.1.4 Vorteile der Muttermilchernährung

Die Zusammensetzung der Muttermilch ist optimal auf die Bedürfnisse von Neugeborenen abgestimmt, denn neben allen wichtigen Nährstoffen enthält sie auch viele biologisch aktive Substanzen wie Enzyme, Hormone, Wachstumsfaktoren und Immunzellen. Die spezifischen und komplexen Mechanismen, die den positiven biologischen Effekten der Muttermilch zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig geklärt (Bardanzellu et al., 2020).

Die Muttermilch zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit und Verdaulichkeit aus. Ihr Geruch wirkt stimulierend und beruhigend auf das Neugeborene. Eine Vielzahl an kurz- und langfristigen Vorteilen der Muttermilchernährung und des Stillens für alle Neugeborenen und spezifisch für Frühgeborene sind hinreichend belegt. So ist die Versorgung mit Muttermilch mit einer Reduktion des Sudden Infant Death Syndrome, der Inzidenz von Atemwegsinfektionen, Otitis media, atopischen Erkrankungen und unspezifischen gastrointestinalen Infektionen assoziiert (American Academy of Pediatrics, 2012; C. G. Victora et al., 2016). Zudem zeigt sich langfristig ein besseres Lipoprotein Profil und ein geringes Risiko für die Adipositas (Singhal et al., 2004). Die vermeidbare

Morbidität und Mortalität sowie die finanziellen Kosten für das Gesundheitssystem, die durch die nicht den Empfehlungen entsprechende Muttermilchversorgung entstehen, sind hoch.

Für Frühgeborene ist eine Reihe von weiteren spezifischen Vorteilen bekannt. Zahlreiche Studien belegen den protektiven Einfluss der Muttermilch auf das NEK-Risiko von Frühgeborenen (Lucas & Cole, 1990; Quigley & McGuire, 2014; Sisk et al., 2007; Sullivan et al., 2010). Eine Metanalyse über vier randomisiert-kontrollierten Studien ergab eine Risikoreduktion von 58% (Ip et al., 2007). Eine weitere Studie mit extrem frühgeborenen Kindern ergab eine Reduktion von bis zu 77%. Daraus schließen die Autoren, dass eine exklusive Muttermilchernährung von zehn Frühgeborenen einen NEK-Fall verhindern könnte und von acht Frühgeborenen einen Fall einer operationspflichtigen oder letalen NEK (Sullivan et al., 2010). Keine andere Intervention hat solche prominenten Auswirkungen auf die Inzidenz der NEK (E. F. Bell, 2005). Muttermilchernährung ist zudem mit einem geringeren Auftreten der LOS assoziiert (Corpeleijn et al., 2012; A. L. Patel et al., 2013; Schanler et al., 1999). Die Dauer der parenteralen Ernährung ist ein Risikofaktor für die Late-Onset Sepsis, während Muttermilch einen protektiven Faktor darstellt (Sofia et al., 2019). Zudem gibt es Hinweise, dass Muttermilchernährung das Risiko für die Frühgeborenenretinopathie senken könnte (Bharwani et al., 2016; Manzoni et al., 2013). Für viele protektive Einflüsse konnte ein dosisabhängiger Nutzen gezeigt werden. Von besonderer Bedeutung ist auch die Assoziation der Muttermilchversorgung mit einer besseren neurologischen Entwicklung von Frühgeborenen (B. R. Vohr et al., 2006). Beispielsweise zeigten Patra et al. einen dosisabhängigen Effekt zwischen der Muttermilchmenge und dem kognitiven Outcome mit 20 Monaten für VLBW-Frühgeborene (Patra et al., 2017). Zudem konnten Sisk et al. zeigen, dass Muttermilchernährung mit einem schnelleren enteralen Nahrungsaufbau assoziiert ist (Sisk et al., 2008).

Auch für die Mütter ist eine Reihe von Vorteilen belegt. Das Stillen führt unter anderem zu einer schnelleren Rückentwicklung der Gebärmutter und senkt das Risiko für einige maligne Erkrankungen, wie beispielsweise das Mama-Carcinom (American Academy of Pediatrics, 2012). Nicht zu unterschätzen ist zudem der positive Einfluss des Stillens während des NICU Aufenthaltes auf die Eltern-Kind-Bindung und die Selbstwirksamkeit der Eltern. Während dieser fordernden Zeit ist die Ernährung eine der wenigen Aspekte, in denen die Eltern direkt zum Wohlergehen ihres Kindes beitragen können (Sweet, 2008). So gibt es Hinweise, dass das Stillen die Rate von postpartalen Depressionen senken könnte und die Mutter-Kind Bindung stärkt (Britton et al., 2006).

Mehrere Untersuchungen lassen sensible Perioden vermuten, in denen die Ernährung mit Muttermilch sehr große Vorteile hat. Die Zusammensetzung der Muttermilch verändert sich im Lauf der Zeit. Eine besondere Rolle spielt dabei die erste Muttermilch, das so genannte Kolostrum (Panchal et al., 2019). So war beispielsweise die Einführung eines Protokolls zur Kolostrumgabe mit einer besseren Gewichtszunahmen bei ELBW-Frühgeborenen verbunden (Seigel et al., 2013). Eine andere Studie zeigte, dass Kolostrum die Sekretion proinflammatorischer Zytokine vermindert, immun-protektive wirkt und damit das Risiko einer Sepsis reduzieren könnte (J. Lee et al., 2015).

Eine Metaanalyse fand zwar keinen Hinweis für einen Einfluss der oraler Kolostrumgabe auf Sepsis und NEK-Raten, aber eine Assoziation mit schnellerem enteralem Nahrungsaufbau und kürzerer Liegedauer (Tao et al., 2020).

1.3.1.5 Maßnahmen zur Stillförderung

Als ökonomische Intervention zu Reduktion der negativen Folgen der Frühgeburt wird die Förderung der Muttermilchversorgung von Frühgeborenen aufgrund der vielen Vorteile immer wieder betont. Es existiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Konzepten zur Stillförderung (Haroon et al., 2013). Beispielsweise entwickelte die Baby-Friendly Hospital Initiative der WHO ein 10-Punkte-Konzept, um das Stillen in Krankenhäusern zu fördern (Pound et al., 2012).

Es ist gut belegt, dass Beratung und Unterstützung die Stillbereitschaft fördern, während Stress, medizinische Interventionen, Zeitmangel, und Wissenslücken Hindernisse darstellen (Flagg & Busch, 2019). Rooming-in, KMC, frühes Abpumpen in den ersten 12 Lebensstunden, geringere Einsatz von Stillhütchen und Schnullern fördern den Stillerfolg (Maastrup et al., 2014b). Die Einstellung der Familie sowie der Stillwunsch vor der Schwangerschaft spielen eine Rolle (Scott et al., 2001). Frühe enterale Ernährung, Spendermilch und Ernährungsprotokolle sind mit einer höheren Rate an exklusivem Stillen bei Entlassung verbunden (Emilija Wilson et al., 2018). Eine offene Besuchspolitik auf der NICU, Rooming-In, Hautkontakt sowie der Einsatz der Känguru-Methode begünstigen vermutlich den Stillerfolg (Maastrup et al., 2014a; K. H. Nyqvist et al., 2010; Sharma et al., 2017; Wataker et al., 2012). Pränatale Gespräche, die Stillziele definieren, können den Stillerfolg steigern (Briere et al., 2015). Ein systematischer Review analysierte die Hindernisse für den Stillerfolg aus Sicht der Eltern und zeigte, dass akkurate und kohärente Wissensvermittlung bezüglich der Vorteile der Muttermilch und der Stilltechniken ebenfalls den Stillerfolg fördern. Als weitere fördernde Faktoren wurde die Stärkung der Motivation der Mutter durch positives Feedback und das Anpassen der Routine auf der NICU an die elterlichen Bedürfnissen hervorgehoben (Alves et al., 2013). Eine frühe postnatale, hohe, enterale Zufuhr an Muttermilch ist mit späterem exklusivem Stillen assoziiert (E. Wilson et al., 2015). Mit der Frühgeburt und dem Aufenthalt auf der NICU verbundener Stress kann die Entscheidung Muttermilch abzapfen sowie die Muttermilchmenge beeinflussen. Maßnahmen zur Stressreduktion können somit den Stillerfolg fördern.

1.3.2 Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen

Die optimale Ernährung von Frühgeborenen ist essenziell für das adäquate Wachstum, die Ausreifung von Immunität und Stoffwechsel sowie für das neurologische Outcome (R. K. Kumar et al., 2017; Uauy & Koletzko, 2014). Um die Zunahme der intrauterinen Wachstumsgeschwindigkeit bis zur Geburt auch bei Frühgeborenen zu erreichen, ist eine hohe Zufuhr an Energie und Nährstoffen notwendig. Aufgrund des hohen Nährstoffbedarfs und der Unreife des

Gastrointestinaltraktes wird bei Frühgeborenen vor der 35. SSW zunächst eine (teil-)parenterale Ernährung empfohlen, wobei diese aufgrund der assoziierten Nebenwirkungen möglichst schnell durch den Aufbau der enterale Nährstoffzufuhr reduziert und ersetzt werden sollte (Jochum et al., 2014). Die individuelle Praxis des Nahrungsaufbaus variiert dabei stark zwischen verschiedenen Ländern und einzelnen NICUs, wobei meist standardisierte Nahrungsprotokolle zur Anwendung kommen (Hans et al., 2009; Klingenberg et al., 2012). Viele Studien haben gezeigt, dass die Implementierung von Ernährungsprotokollen oder standardisiertem Nahrungsaufbau das Potential hat, die Gewichtsentwicklung und andere Outcomes von VLBW-Frühgeborenen zu verbessern (Donovan et al., 2006; Hanson et al., 2011; McCallie et al., 2011; Rochow et al., 2012).

Der enterale Nahrungsaufbau beginnt bereits kurz nach der Geburt in kleinen Schritten. Falls möglich, wird abgepumpte Muttermilch verwendet, andernfalls (falls verfügbar) Spendermilch oder eine spezielle Frühgeborenenernährung. Je nach Verträglichkeit wird die Nahrungsmenge täglich gesteigert. Da insbesondere unreife Frühgeborene aufgrund der unausgereiften Koordination von Saugen, Schlucken und Atmung meist Schwierigkeiten bei der eigenständigen Nahrungsaufnahmen haben und der Schluckakt zusätzliche Energie kostet, wird anfangs meist über eine Nasensonde gefüttert (Browne & Ross, 2011).

Bei Frühgeborenen erfolgt der Nahrungsaufbau anfangs zudem meist unterstützt durch parenterale Ernährung, um trotz der Unreife des Gastrointestinaltraktes eine ausreichende Energiezufuhr zu gewährleisten. Aufgrund einer Reihe von Komplikationen, die mit der parenteralen Ernährung verbunden sind, sollte der enterale Nahrungsaufbau möglichst schnell erfolgen, mit dem Ziel, gleichzeitig optimales Wachstum und Nährstoffversorgung zu gewährleisten und potenzielle Komplikationen einer zu schnellen Nahrungssteigerung zu vermeiden (Dutta et al., 2015; Jochum et al., 2015). Bei ausreichendem Wachstum ist meist bei Erreichen des errechneten Geburtstermins keine besondere Ernährung mehr notwendig. Bei Wachstumsverzögerungen kann eine Anreicherung der Ernährung jedoch noch länger nötig sein (Jochum et al., 2014).

Täglich wird die Nahrungszufuhr anhand von Laborwerten und anthropometrischen Parametern engmaschig evaluiert. Die beste Zusammensetzung der Ernährung an Kohlenhydraten, Proteinen, Fetten und essenziellen Fettsäuren, Mineralstoffen, Vitaminen und Spurenelementen ist noch nicht abschließend geklärt, wenngleich Leitlinien Vorgaben geben (Jochum et al., 2014; A. A. o. Pediatrics, 2019). Muttermilch ist die erste Wahl der Ernährung. Bei hohem Energiebedarf kann sie mit sogenannten Frauenmilchsupplementen (FMS), die Proteine, Kohlenhydrate, Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine enthalten, angereichert werden, um die Kalorienaufnahme zu steigern. Bei fehlendem Stillwunsch, unzureichender Milchproduktion oder bestimmten Erkrankungen der Mutter wird alternativ eine spezielle Frühgeborenenernährung eingesetzt. Sie unterscheidet sich von der üblichen Ernährung für reifgeborene Säuglinge durch einen höheren Energiegehalt sowie durch höhere Mengen an Proteinen, Mineralstoffen und Spurenelementen (Tudehope et al., 2012).

Aufgrund klinischer Instabilität und der Sorge um die Unreife des Darms wird die enterale Nahrung in der Praxis oftmals relativ spät begonnen. Auch die Diskussion um die Sorge einer NEK als Konsequenz einer (zu) schnellen enteralen Ernährung ist noch nicht abschließend geklärt, immer mehr Evidenz deutet jedoch daraufhin, dass eine schnelle Nahrungssteigerung kein erhöhtes Risiko für die NEK darstellt (Sheila M. Gephart et al., 2017). Ein früher enteraler Nahrungsaufbau ist mit einem geringeren Auftreten von Septitiden, insbesondere der LOS und anderen katheterassoziierten Komplikationen verbunden (Rønnestad et al., 2005; B. J. Stoll et al., 2002). Umgekehrt ist der verzögerte Nahrungsaufbau mit mehr ZVK- und Antibiotikatagen verbunden (Flidel-Rimon, 2004; Härtel et al., 2009; Rochow et al., 2012).

Eine hohe Energie- und Nährstoffzufuhr verbessert das langfristige neurologische Outcome (Isaacs et al., 2008; Lucas et al., 1998). Der Umfang der Protein- und Energieaufnahme in der ersten Lebenswoche ist beispielsweise mit dem Mental Development Index (MDI) mit 18 Monaten assoziiert (Stephens et al., 2009). Folge eines suboptimalen Nahrungsaufbaus kann ein geringer Kopfumfang sein, der mit einem höheren Risiko für infantile Cerebralparesen und Autismus assoziiert ist (Hayes & Lee, 2015). Zusätzlich begünstigt ein schlechtes Wachstum das Auftreten von ADHS (Sucksdorff et al., 2015).

1.4 Klinische Behandlungspfade

Ein klinischer Behandlungspfad (clinical care pathway, critical care pathway, care map oder Versorgungspfad) ist ein Planungsinstrument für das Prozessmanagement, das den Versorgungsprozess standardisieren und die Qualität der Versorgung verbessern soll. Klinische Behandlungspfade sind in der Medizin seit langem weit verbreitet und existieren für eine Fülle von Erkrankungen und Prozeduren (De Bleser et al., 2006; Vanhaecht et al., 2006).

Der Begriff ist nicht klar definiert, viele verschiedene Synonyme und unterschiedliche Definitionen werden uneinheitlich verwendet. Einige Autoren versuchen, den Begriff näher einzugrenzen. De Bleser et al. analysierten in einem ausführlichen Literaturreview die verschiedenen Charakteristika klinischer Behandlungspfade (De Bleser et al., 2006). Demnach strukturiert ein Behandlungspfad die Versorgung für ein definiertes Patientenkollektiv über einen definierten Zeitraum. Der Pfad spezifiziert Ziele und zentrale Elemente der Versorgung, basierend auf evidenzbasierter Medizin. Die interdisziplinäre Behandlung wird koordiniert und die Abläufe strukturiert. Zusätzlich wird die Varianz der Behandlung dokumentiert und evaluiert. Campel et al. beschrieben klinische Pfade in Relation zu Leitlinien. Als zentrale Charakteristika wurden dabei die strukturierte multidisziplinäre Versorgung nach einem definierten Plan, die detaillierte Beschreibung essenzieller Schritte für Patienten mit einem spezifischen klinischen Problem, sowie die Translation nationaler Leitlinien in die Praxis beschrieben (Campbell et al., 1998). Vanhaecht et al. verglichen verschiedene Instrumente zur Prüfung klinischer Behandlungspfade (Audit Tools). Sie beschrieben als zentrale Bestandteile die Förderung des Managements von Behandlungsvarianz sowie der multidisziplinären

Versorgung und Umsetzung evidenzbasierter Medizin in die Praxis (Vanhaecht et al., 2006). Basierend auf diesen Arbeiten schlugen Kinsman et al. fünf Kriterien vor, die einen klinischen Behandlungspfad definieren könnten (Leigh Kinsman et al., 2010):

- 1) Die Intervention ist ein strukturierter multidisziplinärer Versorgungsplan;
- 2) Sie dient der Umsetzung von Guidelines oder Evidenz in lokalen Strukturen;
- 3) Sie führt die einzelnen Schritte im Versorgungsablauf in einem Plan, Pfad, Algorithmus, Guideline, Protokoll oder Ähnlichem aus;
- 4) Sie beinhaltet klar definierte Zeitfenster oder Abläufe, die auf bestimmten Kriterien basieren;
- 5) Ziel der Intervention ist die Standardisierung der Versorgung für ein spezifisches klinisches Problem, eine bestimmte Prozedur oder einen definierten Zeitraum in einer spezifischen Population.

Klinische Behandlungspfade haben das Potential, Wissensvermittlung, interprofessionelle Dokumentation, Organisation, Kommunikation und Zusammenarbeit zu fördern und damit auch die Versorgungskontinuität zu gewährleisten (Allen et al., 2009; Deneckere et al., 2012). Auch die Variabilität der Versorgung bedingt durch unterschiedliche klinische Routinen könnte reduziert werden (Panella et al., 2003; Seys et al., 2017). Zudem können Behandlungspfade Komplikationen, Kosten und Liegedauern reduzieren (Lion et al., 2016; Rotter et al., 2010).

1.5 Familien-zentrierte und Familien-integrierende Versorgungsmodelle

Gegenstand dieser Arbeit ist die Evaluation des Familien-integrierenden Behandlungspfades NeoPAss, der im Jahr 2013 auf der NICU der Kinderklinik Passau etabliert wurde. Daher folgen zunächst eine historische Einbettung, Begriffsdefinitionen sowie ein Überblick über ausgewählte Modelle und Herausforderungen. Es sei vorangestellt, dass auch bei familienzentrierten- und familienintegrierenden Modellen multiple Namensgebungen wie „clinical pathway“, „care map“, „program“ oder „roadmap“ existieren, wobei sich der Unterschied oft nicht erschließt und viele Modelle die Kriterien eines Behandlungspfades nach Kinsman et al. erfüllen würden (Leigh Kinsman et al., 2010).

1.5.1 Historischer Hintergrund

Vor der Entwicklung der modernen Medizin haben die Mütter stets die Rolle des primären Versorgers ihrer Neugeborenen übernommen; erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts verlagerte sich deren Versorgung zunehmend in die Krankenhäuser. Der medizinische Fortschritt und das dadurch mögliche Überleben immer unreiferer und kränkerer Neugeborener führten zur Spezialisierung und Entstehung neonatologischer Intensivstationen (Gooding et al., 2011). Lange ist es auf NICUs üblich gewesen, die Familie von der Versorgung der Frühgeborenen komplett auszuschließen, alle Aufgaben und Entscheidungen dem professionellen Personal zu überlassen und die Eltern als Besucher betrachtet. Nun stellt das Setting einer modernen NICU aber eine unphysiologische

Umgebung für Frühgeborene dar, die mit vielen potenziellen Stressoren verbunden ist. Frühgeborene befinden sich in einer vulnerablen Phase der neurokognitiven Entwicklung mit hoher Empfindlichkeit gegenüber äußeren Reizen. Im Gegensatz zur intrauterinen Entwicklung fehlt es an Geborgenheit und Ruhe, Störfaktoren sind die unnatürliche Umgebung, die medizinischen Prozeduren, sowie der Stress der Frühgeburt an sich (Linda S. Franck & O'Brien, 2019; Roue et al., 2017). Jeder störende Einfluss kann dabei gravierende Auswirkungen auf den Behandlungserfolg und das langfristige Outcome der Frühgeborenen haben. Erst als der positive Einfluss der Familie auf die Entwicklung von Frühgeborenen zunehmend bekannt wurde, veränderte sich allmählich die Einstellung bezüglich der Rolle der Familie bei deren Versorgung.

Eines der ersten alternativen Modelle entstand in den 1970er Jahren in Bogota, Kolumbien, als Antwort auf fehlende strukturelle und personelle Ressourcen, die mit hohen Raten von Infektionserkrankungen und Hypothermien verbunden waren (Whitelaw & Sleath, 1985). Das Grundprinzip der Kangaroo Mother Care (KMC) ist der möglichst häufige Hautkontakt zwischen Eltern und Kind, bei dem das Kind auf die Brust der Mutter oder des Vaters gelegt wird. Zusätzliche Maßnahmen beinhalten exklusives Stillen sowie den Fokus auf einer frühen Entlassung. Insgesamt bestehen jedoch weiterhin unterschiedliche Ansichten darüber, was unter KMC verstanden wird (Chan et al., 2016). 1979 implementierten und evaluierten Levin et al. als Erste ein "Human Care" genanntes Konzept, dass die Mütter in die Versorgung ihrer Neugeborenen integrierte; dessen Grundprinzipien sind die umfassende Versorgung der Frühgeborenen durch ihre Mütter, die Förderung des Stillens, der restriktive Einsatz invasiver Maßnahmen sowie die Reduzierung des Kontaktes zwischen Kind und medizinischem Personal (Levin, 1994).

1.5.2 Definitionsversuch und Beschreibung grundlegender Prinzipien

Das Institute of Patient- and Family Centered Care definiert FCC als „approach to the planning, delivery, and evaluation of healthcare based on partnerships between health professionals, patients, and families.“ (Institut for Patient- and Family-Centered Care, 2021). In einer Konzeptanalyse beschrieben Mikkelsen et al. FCC als „partially mature and highly abstract concept“ und definierten dieses Konzept als “professional support of the child and family through a process of involvement and participation, underpinned by empowerment and negotiation. Family-centered Care is characterized by a relationship between healthcare professionals and the family, in which both parts engage in sharing the responsibility for the child’s healthcare” (Mikkelsen & Frederiksen, 2011). Es handelt sich also primär um einen philosophischen, prinzipienbasierten Versorgungsansatz, der Konzeption, Umsetzung und Zielführung verschiedener konkreter Programme, Behandlungspfade und Interventionen sowie NICU-Design und tägliche Interaktion mit den Familien prägt (Linda S. Franck & O'Brien, 2019). Damit verbunden ist ein Wandel und ein Umdenken in der neonatologischen Versorgung. Ziel dabei ist die Zusammenarbeit von Familie, Ärzten, Pflegepersonal und anderen Professionen bei Planung, Durchführung und Evaluation der

Versorgung. Folgende Prinzipien gelten dabei als zentral (American Academy of Pediatrics, 2003; Gooding et al., 2011):

- Respekt gegenüber jedem Neugeborenen, seiner Familie und der ethischen, kulturellen und sozioökonomischen Diversität der einzelnen Familie;
- Fokus auf den Stärken der Familie auch in schwierigen Situationen;
- Ehrliche, kontinuierliche und dem individuellen Kontext angepasste Informationsvermittlung sowie Einbindung in Entscheidungen und Wahlmöglichkeiten;
- Flexibilität in der Organisation der Versorgung entsprechend den individuellen Bedürfnissen;
- Umfassende Unterstützung der gesamten Familie mit Fokus auf der Kollaboration auf allen Ebenen der konkreten Versorgung ihrer Frühgeborenen, der Versorgungsplanung und Bildung;
- Stärkung der elterlichen Kompetenz und des elterlichen Selbstbewusstseins.

Aufgrund der heterogenen Konzepte und der unterschiedlichen Maßnahmen ist eine einheitliche Definition von familienzentrierter oder familienintegrierender Versorgung schwierig (Shields, 2015). Aus diesem Grund existieren zwar viele Beschreibungen, aber wenige Definitionen. Oftmals werden die Begriffe aufgrund ihrer positiven Konnotationen inflationär gebraucht. Die Liste der konkreten Maßnahmen zur Umsetzung von familienzentrierten Versorgungsansätze in der NICU ist lang. Dunn et al. beschrieben in einer „family-centered care map“ über 60 verschiedene Maßnahmen in den verschiedenen Phasen des NICU-Aufenthaltes, um eine besseren Umsetzung familienzentrierter Versorgung zu erreichen (Dunn et al., 2006).

Roue et al. definierten acht pragmatische, evidenzbasierte Prinzipien von FCC. Sie zählten unter anderem psychologische Unterstützung, adäquate Schmerzkontrolle, 24 Stunden Besuchsmöglichkeiten, Vermeidung unnötiger audiovisueller Reize und Bereitstellung einer reizarmen Umgebung, entwicklungsfördernde Lagerung, Hautkontakt und Stillberatung zu den wichtigsten Prinzipien (Roue et al., 2017).

In einer Zusammenfassung der Entwicklung von FIC und FCC schlugen Frank & O'Brien eine vereinheitliche Systematik vor, die die heterogenen Modelle nach Zielgruppe sowie verschiedenen Ebenen gliedert (Linda S. Franck & O'Brien, 2019). Auf der Metaebene werden dabei Interventionen unterschieden, die

- die Eltern unterstützen (psychologischer Support, Förderung der Kommunikation, Stressreduktion);
- aktive Maßnahmen für Eltern in der Versorgung der Frühgeborenen beinhalten (Pflege, Stillen, Känguru-Methode);
- Modelle enthalten, welche die Eltern als vollwertige Mitglieder des Versorgungsteams einbinden.

1.5.3 Evidenz für die Vorteile einzelner familienzentrierter Interventionen

Im Folgenden wird die Evidenz für die wichtigsten Einzelmaßnahmen, die Bestandteil der meisten FCC- und FIC-Modelle sind, dargelegt. Die Vorteile der Förderung der Muttermilchversorgung, die ebenfalls zentrales Element von FCC und FIC ist, wurden bereits in Kapitel 1.3.1.4 beschrieben.

1.5.3.1 Känguru-Methode

Verschiedene Vorteile der Känguru-Methode sind belegt. So zeigten Studien, dass KMC einen günstigen Einfluss auf die Stabilisierung der Herzfrequenz sowie auf die Förderung physiologischer Atemmuster und auf die die Temperaturregulation der Frühgeborenen hat. Außerdem kann KMC die Eltern-Kind-Beziehungen stärken und Berührungsängste reduzieren, was durch eine Steigerung des Oxytocin- und Verminderung des Cortisolspiegels vermittelt sein könnte (Vittner et al., 2017). Die Känguru-Methode erhöht die Milchproduktion, erleichtert die Initiierung des Stillens und führt zu höheren Stillraten (Sharma et al., 2017). In einer Studie war KMC mit einer besseren Gewichtsentwicklung, weniger medizinischen Komplikationen wie Hypothermie, Sepsis oder Hypoglykämie sowie einer besseren Stillquote bei Neugeborenen mit einem Gewicht unter 2000g assoziiert. Die Ergebnisse einer Cochrane Analyse über 21 randomisierte Studien mit 3042 Neugeborenen aus dem Jahr 2016 machten deutlich, dass KMC mit einer geringeren Mortalität, einer Reduktion von Komplikationen, einem besseren Wachstum und einer höheren Stillquote bei Entlassung und in den ersten Monaten nach Entlassung einhergeht (Conde-Agudelo & Díaz-Rossello, 2016). Eine andere Metaanalyse aus demselben Jahr, die auch observationelle Studien berücksichtigte, bestätigte diese Ergebnisse und fand darüber hinaus eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte sowie eine verbesserte exklusive Stillrate. Zudem zeigten Frühgeborenen mit KMC eine niedrigere Atemfrequenz, eine bessere Oxygenierung, weniger Schmerzen und eine bessere Entwicklung des Kopfumfanges (Boundy et al., 2016). Weiterhin lassen sich durch KMC mütterlicher Ängste und Stress reduzieren, die Selbstwirksamkeit der Eltern stärken sowie das Bonding zwischen Eltern und Kind unterstützen (Jones & Santamaria, 2018; Sweeney et al., 2017). Empfohlen wird ein möglichst früher Beginn des KMC (K. Nyqvist et al., 2010): Beispielsweise wurde gezeigt, dass frühes KMC die Stillrate im Vergleich zu spät einsetzendem KMC erhöht (Jayaraman et al., 2017). Es wurde zudem gezeigt, dass KMC in den ersten Lebensstunden eine positive Mutter-Kind-Interaktion im späteren Leben bedingt (Bystrova et al., 2009). Allein der visuelle Kontakt mit dem Kind in den ersten drei Lebensstunden könnte ein sichereres Bindungsverhalten fördern (Mehler et al., 2011).

1.5.3.2 Rooming-In und elterliche Präsenz

Verschiedene Konzepte zielen auf die Stärkung der elterlichen Präsenz auf der NICU ab. Neben einer offenen Besuchsregelung sind hierbei insbesondere architektonische Maßnahmen zu nennen. Unter Rooming-in wird im engeren Sinne die gemeinsame Unterbringung von Eltern und Kind in einem

Raum verstanden, dies kann in Einzelzimmern oder Mehrfamilienräumen stattfinden. Im erweiterten Verständnis könnte man auch eine anderweitige Unterbringung der Eltern im Krankenhaus hinzuzählen, wobei dies nicht grundsätzlich gleichzusetzen ist (van Veenendaal et al., 2019).

Viele Vorteile des Rooming-In und der elterlichen Präsenz sind durch Studien belegt. Die Möglichkeit beim Kind zu übernachten hat einen großen Einfluss auf die Eltern-Kind-Bindung (Raiskila et al., 2017). In einer Metaanalyse zeigte sich eine geringere Sepsisrate sowie eine bessere Muttermilchernährung durch Rooming-In (van Veenendaal et al., 2019). Einzelzimmer für die Familie sind zudem mit einer Reduktion von Infektionen, einer kürzeren Liegedauer, einer verbesserten Muttermilchversorgung sowie einem besseren neurokognitiven Outcome assoziiert (Domanico et al., 2011; Lester et al., 2014; Vohr et al., 2017). Weiterhin ermittelten Studien eine Reduktion an medizinischen Prozeduren, eine schnellere volle enterale Ernährung und weniger Stress und Schmerzen. Als Mediatoren zeigten sich insbesondere die Intensivierung des entwicklungsfördernden Supports und der mütterlichen Beteiligung (Lester et al., 2014). Eine weitere Studie fand sogar eine Assoziation mit einer besseren kognitiven Entwicklung (Vohr et al., 2017). Die Bereitstellung von Einzelzimmern war zudem in einer Studie mit einer geringeren Mortalität und Morbidität, einem geringeren Risiko für Sepsis und BPD sowie kürzeren Aufenthalt verbunden (Lehtonen et al., 2020).

1.5.3.3 Psychologischer Support

Für viele Eltern stellt die Frühgeburt ein belastendes Ereignis dar. Sie sind auf die Elternrolle nicht ausreichend vorbereitet und der unerwarteten intensivmedizinischen Versorgung auf einer NICU ausgesetzt. Viele Studien zeigten, dass Mütter von Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko für postpartale Depressionen und Angsterkrankungen haben (Miles et al., 2007; Singer et al., 1999; Spear et al., 2002). Mehrere Studien zeigten, dass psychologische Prävention und Betreuung im Besonderen und familienzentrierte Versorgung im Allgemeinen die Stressbewältigung der Eltern unterstützen, einer langfristigen Traumatisierung vorbeugen sowie zu einer Steigerung von elterlicher Zufriedenheit, Kompetenz und Selbstwirksamkeit verbunden mit einer Reduktion von Stress, Depressionen und Ängsten führen können (Cooper et al., 2007; De Bernardo et al., 2017; Jotzo & Poets, 2005; M. G. Welch & Myers, 2016). Eine Reihe von FIC- und FCC-Interventionen auf der NICU waren mit einer Reduktion von maternalen depressiven Symptomen und Angststörungen bei Entlassung sowie im poststationären Verlauf verbunden (Ahlqvist-Björkroth et al., 2019; Mendelson et al., 2017; Meyer et al., 1994; Martha G. Welch et al., 2016).

Die Frühgeburt erschwert die Entwicklung einer Eltern-Kind-Bindung durch verschiedene Umstände. Der kritische Zustand des Kindes und die intensivmedizinische Versorgung sind mit Gefühlen von Ohnmacht, Angst und Selbstvorwürfen, sowie Gefühlen von Schuld und Inkompetenz verbunden. Zudem verhindert die räumliche Trennung von Mutter und Kind oftmals die Möglichkeit des unmittelbaren Kontaktes nach der Geburt, der für die stabile Mutter-Kind Bindung von hoher

Bedeutung ist (Mehler et al., 2011). Schließlich fühlen sich Eltern oftmals ausgeschlossen, da die Versorgung des Kindes durch Fachkräfte der NICU erfolgt, oder durch die räumliche Trennung einsam (Wigert et al., 2006).

Die Forschung zeigt, dass viele Eltern das Bedürfnis haben, in die Entscheidungsfindungen einbezogen zu werden und alle relevanten Informationen über den aktuellen Zustand ihres Kindes zu erhalten (Bialoskurski et al., 2002; Cleveland, 2008). Im klinischen Alltag werden die Eltern jedoch aus verschiedenen Gründen häufig nicht ausreichend informiert, was das Vertrauensverhältnis beschädigen kann (Ward, 2001). Auch fühlen sich viele Eltern nicht auf die Herausforderungen der eigenständigen Versorgung der Frühgeborenen nach der Entlassung vorbereitet (Fenwick, Barclay, & Schmied, 2001).

1.5.4 Stand der Umsetzung von FCC und FIC und bleibende Herausforderungen

Immer mehr Hinweise deuten darauf hin, dass die Anwesenheit der Eltern, die Förderung ihrer Kompetenz und Selbstwirksamkeit sowie die Eltern-Kind-Bindung für die langfristige Entwicklung des Kindes bedeutsam sind, insbesondere da mit dem zunehmendem Alter der Kinder der Einfluss des Entwicklungsumfeldes an Bedeutung zunimmt (Linsell et al., 2015). FIC und FCC haben das Ziel eine möglichst stabile Eltern-Kind-Bindung zu ermöglichen und die Voraussetzungen für ein positives Entwicklungsumfeld für die Frühgeborenen zu schaffen. Neben den potentiellen langfristigen positiven Effekten dieser Versorgungsansätze gibt es jedoch auch Hinweise, dass die unmittelbare medizinische Versorgung durch familienzentrierte und familienintegrierende Versorgung verbessert werden könnte (Ding et al., 2019).

Insbesondere im skandinavischen und angloamerikanischen Raum – sowie seit einiger Zeit zunehmend auch in asiatischen Ländern – haben sich parallel zur den Entwicklungen in Passau einige heterogene Programme und Interventionen mit unterschiedlichen Namen entwickelt, die sich als familienzentriert oder familienintegrierend bezeichnen und deren Kern die Einbindung der Eltern in Pflege und Entscheidungsfindung, die Bereitstellung psychologischer Hilfe sowie die Schaffung entwicklungsfördernder Rahmenbedingungen auf der NICU ist (Linda S. Franck & O'Brien, 2019; Young et al., 2018). Dennoch werden die Eltern auch bei den meisten FCC-Programmen immer noch selten aktiv in die Pflege ihrer Kinder eingebunden: In einer klassischen NICU übernimmt fast ausschließlich das Fachpersonal die Versorgung der Neugeborenen (Cleveland, 2008; Flacking et al., 2012; Gooding et al., 2011).

Gerade in Deutschland sind FIC und FCC noch weitestgehend Neuland. Zwar sind einzelne Bestandteile wie die Känguru-Methode oder die Stillberatung bereits Routine, jedoch sind reglementierte Besuchszeiten und eingeschränkte Möglichkeiten für die Unterbringung der Eltern häufig: Eine Umfrage an 145 deutschen Kliniken aus dem Jahr 2009 zeigte, dass KMC und Stillberatung zwar sehr verbreitet sind, Nachsorge und Seelsorge allerdings noch deutlich

ausbaufähig (Vönderlin, 2010). Nur eine geringe Anzahl der NICUs stellten spezifische Instruktionen für das Personal und die Eltern bereit und ein Großteil setzte sowohl Grenzen bezüglich Gestationsalter oder Geburtsgewicht als auch bezüglich des postnatalen Beginns der Känguru-Methode (Thiel et al., 2012). Die gemeinsame Zeit von Eltern und Kindern sowie die Dauer des direkten Hautkontaktes zwischen Ihnen variierten stark zwischen verschiedenen Ländern und einzelnen neonatologischen Intensivstationen (Raiskila et al., 2017). Ein Report des Picker-Instituts aus dem Jahr 2015 in Bezug auf Eltern aus 88 britischen NICUs zeigte, dass Informationsvermittlung, Kommunikation, emotionale Unterstützung und Involvierung der Eltern in die Versorgung ausbaufähig sind (Burger, 2015). Keineswegs ist es selbstverständlich, dass Eltern ihr Frühgeborenes oder krankes Neugeborenes 24 Stunden am Tag besuchen können (Greisen et al., 2009). Auch das Rooming-In ist oft nur sehr begrenzt möglich. Laut einer Befragung verschiedener neonataler Netzwerke aus dem Jahr 2020 verfügten nur 13.4% von 331 NICUs über die Möglichkeiten für Eltern, 24 Stunden in der NICU zusammen mit dem Kind zu verbringen, 60% der NICUs boten Rooming-In Möglichkeiten nur kurz vor der Entlassung an, nur 60% hatten eine Lounge und nur 28% eine Küche für die Eltern (Lehtonen et al., 2020).

Grundlegend haben familienzentrierte und familienintegrierte Versorgungsansätze jedoch nicht nur den Anspruch evidenzbasierte Einzelmaßnahmen zu bündeln, sondern auch das Leitbild der neonatologischen Versorgung zu verändern. Eine zentrale Herausforderung in der Einführung von familienintegrierender Versorgung im umfassenden Sinn bleibt damit neben der Schaffung von baulichen und strukturellen Rahmenbedingungen auch die Umsetzung der Inhalte und die Etablierung eines einheitlichen, interdisziplinären Leitbildes, um den Ansatz der Versorgung in alle Berufsgruppen hineinzutragen (Hadian Shirazi et al., 2015; Mirlashari et al., 2020). Inkohärente Aussagen und Beurteilungen können dabei die Unsicherheit der Eltern weiter verstärken. Der Erfolg eines Versorgungsmodells hängt nicht zuletzt auch von der Adhärenz, Akzeptanz und Begeisterungsfähigkeit der beteiligten Berufsgruppen ab (Miller et al., 2021; Oude Maatman et al., 2020). Standards, Leitfäden und Instrumente des Qualitätsmanagements könnten helfen, die Umsetzung zu vereinheitlichen und die Variabilität in der Versorgung zu reduzieren. Als geeignete Maßnahme, um eine transsektorale, einheitliche Versorgung und kontinuierliche Ansprechpartner bereitzustellen, könnte das Case-Management dienen (D. T. Lee et al., 1998).

Trotz der zunehmenden Hinweise für die Vorteile von FIC und FCC für Frühgeborene und Eltern fehlt es nach wie vor in vielen Ländern an der Implementierung und Umsetzung in die klinische Praxis sowie an der umfassenden Evaluation der möglichen Vorteile dieser Versorgungsansätze. Finanzielle Hürden und Widerstände in den Gewohnheiten sowie die notwendige Veränderung des Leitbildes der neonatologischen Praxis stellen Hindernisse dar (Dykes et al., 2016).

2 Zielsetzung und Hypothesen

Viele Einzelmaßnahmen der familienzentrierten Versorgung sind über die letzten Jahrzehnte Standard in der Neonatologie geworden; nach wie vor fehlen jedoch strukturierte, umfassende Programme, die evidenzbasierte Einzelmaßnahmen strukturieren, gebündelt implementieren und in ihrer Gesamtheit evaluieren.

Ziel des NeoPass-Projekts der Kinderklinik Passau ist es, durch die Umsetzung eines strukturierten, familienintegrierenden Behandlungspfades die Versorgungssituation von Frühgeborenen zu verbessern. Ziel der vorliegenden Arbeit ist dabei, die Auswirkungen der Einführung dieses Behandlungspfades auf den enteralen Nahrungsaufbau, die Muttermilchernährung sowie auf das Wachstum von VLBW-Frühgeborenen zu beleuchten und das Auftreten bestimmter, damit assoziierter Komplikationen zu vergleichen. Die Auswertung der Versorgungsqualität umfasst krankenhauserne Daten sowie verschiedene, auf Bundes- oder Länderebene etablierte, standardisierte Qualitätsindikatoren für das kurzfristige Outcome der Frühgeborenen.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die einzelnen Fragestellungen, die operationalisierten Hypothesen sowie über weiterführende Analysen.

Fragestellung	Hypothesen	Posthoc Testungen und weiterführende Analysen
Ist der Behandlungspfad mit einer besseren Muttermilchversorgung assoziiert?	Der Anteil der mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen ist bei Entlassung signifikant höher in Kohorte B	<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-bottom: 5px;"> Post Hoc Testung Deskriptive Analyse </div> <ul style="list-style-type: none"> • Initiierung der Muttermilchernährung in den ersten Lebenstagen • Muttermilchernährung bei Entlassung für verschiedene Gestationsaltergruppen • Muttermilchernährung im poststationären Verlauf nach 3 Wochen und 3 Monaten
Ist die Umsetzung des Ernährungsprotokolls des Behandlungspfades mit einem schnelleren enteralen Nahrungsaufbau assoziiert?	Kohorte B benötigt signifikant weniger Tage, um das Ziel von 130 ml/kgKG/d an enteraler Nahrungszufuhr zu erreichen	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der enteralen Nahrungsmengen an LT 3, 5, 7 und 10 • Dauer bis zum Erreichen der vollen enteralen Ernährung für verschiedene Gestationsaltergruppen • Prozentzahlen der Frühgeborenen, die an den einzelnen Lebenstagen das Ziel von 130 ml/kgKG/d erreichen
Ist der strukturierte Behandlungspfad mit einer besseren Gewichtsentwicklung und einer besseren Entwicklung des Kopfumfanges der VLBW-Frühgeborenen assoziiert?	Kohorte B hat eine bessere Gewichtsentwicklung und Entwicklung des Kopfumfanges in der 35. SSW und bei Entlassung (gemessen anhand der Z-Score Differenzen)	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Gewichtsentwicklung anhand des Z-Scores für verschiedene Gestationsaltergruppen • Vergleich der Growth Velocity in g/kg/d • Analyse der Übereinstimmung der verschiedenen Methoden • Vergleich verschiedener etablierter Indikatoren für EUGR • Beschreibung der Z-Score Differenzen und des Wachstums des Kopfumfanges in cm/Woche
Zeigen sich Unterschiede in verschiedenen, mit dem Behandlungspfad und der Muttermilchernährung assoziierten Qualitätsindikatoren zwischen den beiden Kohorten?	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorte B weist eine signifikant kürzere ZVK-Liegedauer auf • Die NEK-Inzidenz ist in Kohorte B gleich oder geringer • Die Inzidenz der LOS ist in Kohorte B gleich oder geringer 	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der ZVK-Liegedauer für verschiedene Gestationsaltergruppen • Berechnung des relativen Risikos für NEC und LOS

Abbildung 1: Fragestellungen, Hypothesen und weiterführende Analysen

3 Material und Methoden

Ziel dieser Arbeit war, die Evaluation der möglichen Auswirkungen des Behandlungspfades NeoPass auf den Nahrungsaufbau, das Wachstum und assoziierte Komplikationen bei VLBW-Frühgeborenen darzustellen.

3.1 Studiendesign

Im Rahmen eines prä-post Vergleichs von Jahreskohorten wurden zwei Geburtskohorten von VLBW-Frühgeborenen der Kinderklinik Passau vor und nach Einführung des strukturierten, familienintegrierten Behandlungspfades NeoPass retrospektiv anhand etablierter Qualitätsindikatoren der Neonatologie verglichen. Der Fokus lag auf Nahrungsaufbau, Wachstum, Muttermilchernährung sowie assoziierten Komplikationen. In der Vergleichskohorte A wurden die VLBW-Frühgeborenen der Jahre 2008-2012 erfasst, die die damalige Routineversorgung der Kinderklinik erhielten. Die Interventionskohorte B entsprach den VLBW-Frühgeborenen der Jahrgängen 2014-2017.

3.2 Studienkollektiv

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g der Zeiträume 01.01.2008 bis 31.12.2012, sowie 01.01.2014 bis 31.12.2017 der NICU Passau eingeschlossen. Das Jahr 2013 wurde nicht berücksichtigt, da der Behandlungspfad in diesem Zeitraum implementiert wurde.

3.2.1 Einschlusskriterien

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 500g und 1500g

Gestationsalter >24 SSW

Geburt im Klinikum Passau

3.2.2 Ausschlusskriterien

Zu- oder Wegverlegung

Offensichtliche Fehlbildungen oder bekannte Chromosomenaberrationen

Maternaler Substanzabusus

Gestationsalter < 24 SSW

Geburtsgewicht < 500g oder >1500g

Während des Beobachtungszeitraums verstorben

3.2.3 Zusammensetzung der Kohorten A und B vor und nach Einschluss

In beiden Kohorten wurden jeweils 31 Frühgeborene ausgeschlossen. Abbildung 2 zeigt die Zusammensetzung der Geburtskohorten A und B vor und nach Einschluss sowie die Anzahl der Patienten in beiden Kohorten, die ausgeschlossen wurden.

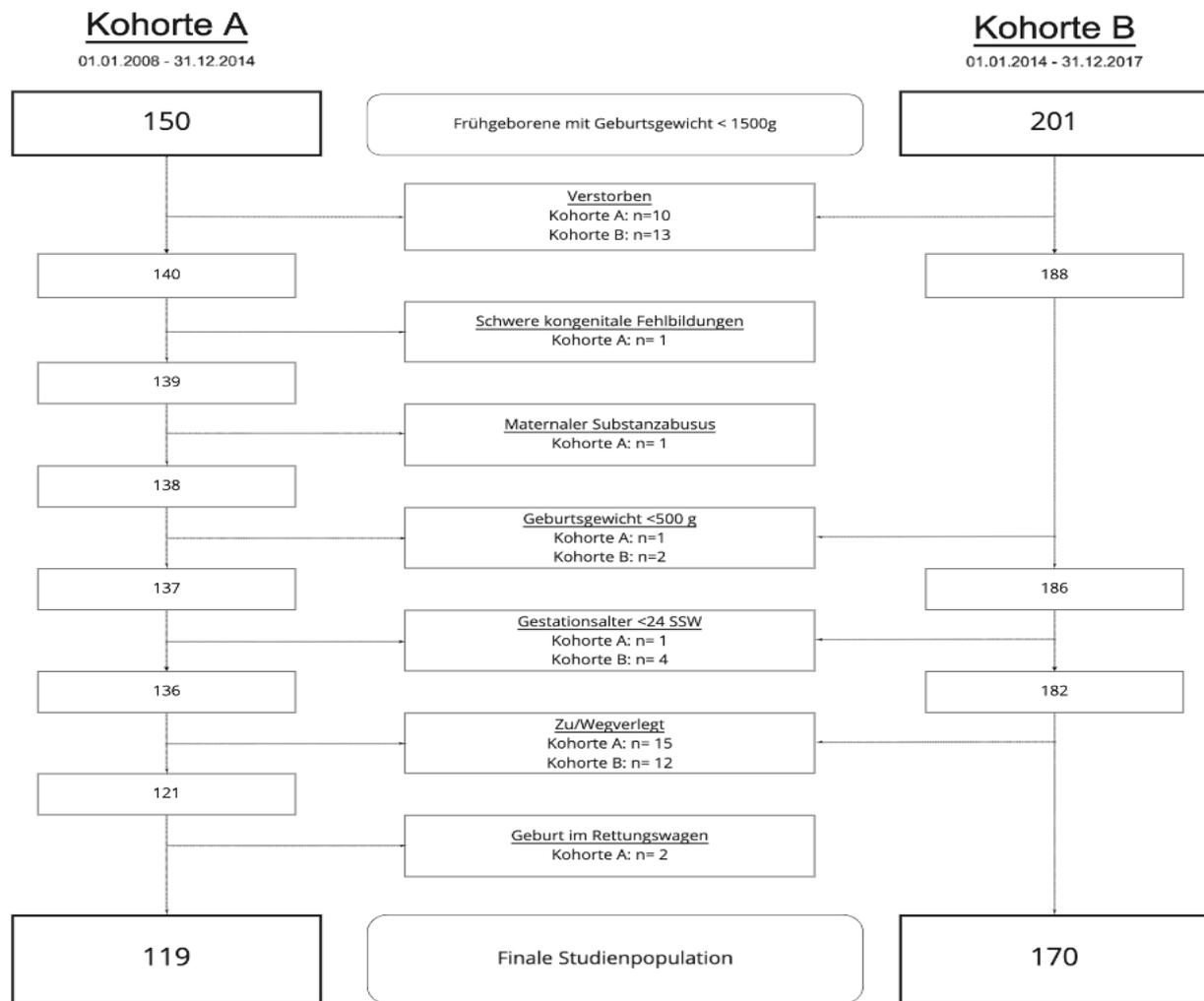


Abbildung 2: Zusammensetzung der Kohorten A und B vor und nach Ausschluss

Tabelle 1 zeigt die eingeschlossenen Frühgeborenen pro Jahr für beide Kohorten. In Kohorte A wurden durchschnittlich 23 und in Kohorte B 43 Frühgeborenen pro Jahr eingeschlossen.

Tabelle 1: Anzahl der eingeschlossenen Frühgeborenen pro Jahr

Aufnahmejahr	Kohorte A					Kohorte B			
	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015	2016	2017
Anzahl	18	35	20	20	26	35	43	47	45

3.3 Beschreibung des Behandlungspfades NeoPAss

NeoPAss ist ein multiprofessioneller, interdisziplinärer Behandlungspfad für familienintegrierte Versorgung in der Neonatologie. Dieser umfasst zahlreiche Maßnahmen von der Pränatalzeit bis zur Nachsorge mit dem Ziel, die Versorgung zu strukturieren und zu optimieren und ein Betreuungskontinuum zu gewährleisten. Ergänzend kommt ein klassisches Case-Management zum Einsatz.

3.3.1 Entwicklung und Implementierung

Das Konzept des Behandlungspfades NeoPAss wurde zwischen 2012 und 2014 entwickelt und schrittweise im Perinatalzentrum der Kinderklinik 3.Orden Passau implementiert. Die neonatologische Intensivstation (NICU) der Kinderklinik ist seit 1993 Perinatalzentrum Level 1 und besteht aus 12 Betten. Als solches erfüllt sie alle personellen und strukturellen Anforderungen, die 2006 in einer Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss definiert wurden. Die Versorgung erfolgte in Zusammenarbeit mit Anästhesie, Radiologie, Kinderchirurgie und Geburtshilfe des Klinikum Passaus.

Ein interdisziplinäres Team von Neonatologen, Kinder- und Kinderintensivpflegekräften, zertifizierten Stillberatern und Psychologen war am Entstehungsprozess beteiligt. Zusätzlich wurde auch die Abteilung Geburtshilfe des städtischen Klinikums Passau, die mit der Kinderklinik verbunden ist, einbezogen. Ziel war es zu erörtern, innerhalb welcher Bereiche und Abläufe während der stationären Behandlung Verbesserungen möglich wären. Diesem übergeordnet waren die verschiedenen Aspekte der familienintegrierenden Versorgung. Ein evidenzbasiertes, multimodales Konzept wurde erarbeitet, das sowohl strukturelle als auch personelle Maßnahmen umsetzt. Neben der Definition zentraler Leitsätze, wurden für alle beteiligten Berufsgruppen und jede Komponente des Behandlungspfades Standard Operating Procedures (SOPs), Prozessbeschreibungen erstellt und regelmäßig angepasst. Die notwendige, oft ungewohnte, Umstellung der klinischen Routine erfolgte schrittweise. In verpflichtenden Modulen wurden alle Mitarbeiter in das Konzept und die Grundprinzipien sowie die Aufgaben der einzelnen Berufsgruppen eingewiesen und die Aufgaben der einzelnen Berufsgruppen vermittelt. Zudem wurde Informationsmaterial erarbeitet und zur Verfügung gestellt. Zusätzlich wurde ein Leitungsteam aus für NeoPAss verantwortlichen Neonatologen, Psychologen und Case-Managern geschaffen, das maßgeblich für die Schulung, Implementierung, fortschreitende Verbesserung und korrekten Umsetzung der einzelnen Maßnahmen zuständig war. In einer internen Umfrage aller Mitarbeiter der NICU im Jahr 2014 gaben diese an, ausreichend informiert zu sein und die Umsetzung im klinischen Alltag aus ihrer Sicht gut funktioniere.

3.3.2 Versorgungskonzept

Der Behandlungspfad NeoPAss hat das Ziel Behandlungsabläufe in der Versorgung kranker Neugeborener und Frühgeborener durch ein ganzheitliches und familienorientiertes Behandlungskonzept zu strukturieren und zu verbessern. Die übergeordneten, fundamentalen Leitsätze orientierten sich an den „Leitsätzen für entwicklungsfördernde Betreuung in der Neonatologie“ des Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. und dem Leitbild der Kinderklinik Passau (Bundesverband „das Frühgeborene Kind“, 2006). Das Grundprinzip ist die Betrachtung der Familie als Einheit und deren umfassende Behandlung. Die Muttermilchernährung wird als optimale Form der Ernährung für Frühgeborene angestrebt und die Förderung des Stillens als interdisziplinärer Prozess betrachtet. Die Eltern werden als primäre Bezugspersonen ihres Kindes betrachtet und kontinuierlich begleitet, um Autonomie und Kompetenz zu fördern. Sie werden in die Entscheidungen eingebunden und festen Ansprechpartner zugewiesen. Die Eltern sollen in der Pflege ihrer Kinder geschult werden, um die elterliche Kompetenz zu stärken, das Eltern-Kind-Bonding zu unterstützen und sie auf die Zeit zuhause vorzubereiten. Auch soll eine Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation und Zusammenarbeit in der Planung und Durchführung der Versorgung erreicht werden. Die räumliche Gestaltung der Station soll durch Schaffung von Rückzugsorten stressreduzierend wirken. Die Versorgung soll individuell an die Bedürfnisse von Kind und Familie angepasst werden um Stress, Schmerzen, sowie invasive Maßnahmen zu vermeiden. Sensorische und basale Stimulation sind Bestandteile der praktizierten entwicklungsfördernden Pflege. Durch die verschiedenen Maßnahmen sollen Eltern und Kind möglichst häufig Kontakt miteinander haben. Zusätzlich werden Eltern und Geschwisterkinder professionell psychosozial begleitet.

Insgesamt dient der Behandlungspfad der Schaffung von günstigen strukturellen und personellen Rahmenbedingungen für eine bestmögliche familienintegrierende Versorgung, verbunden mit entwicklungsfördernder Pflege sowie hochqualitativer medizinischer Versorgung. Ergänzend wurden Strukturen des Qualitätsmanagements und Casemanagements implementiert.

3.3.3 Familieneinschluss

Der Behandlungspfad ist prinzipiell für alle Risikoschwangerschaften, Frühgeborene und kranke Neugeborene ausgelegt. Familien mit erhöhtem Morbiditätsrisiko oder psychosozialen Belastungssituationen werden möglichst frühzeitig eingeschlossen, um eine frühzeitige Hilfeplanung zu ermöglichen und die Eltern schon vor Geburt des Kindes bestmöglich auf die anstehende Aufnahme auf der NICU vorzubereiten. Risikoschwangerschaften in der angegliederten Geburtsklinik des Klinikum Passau werden kontinuierlich überwacht. Regelmäßige Prä-, Peri- und Postnataalkonferenzen, Perinatalvisiten und gemeinsame Morgenbesprechungen von Geburtshilfe

und Neonatologie ermöglichen einen intensiven Austausch und individuell angepasste Versorgungsplanung. Folgende Einschlusskriterien führen zur Aufnahme in den Behandlungspfad:

- Schwangere mit Feten mit Fehlbildungen oder potenziell lebensbedrohlichen Risikofaktoren
- Geburtshilflich stationär aufgenommene Schwangere in SSW 22+0 bis 32+0
- Jedes Neugeborene, das auf der NICU aufgenommen wird
- Stationär in der Kinderklinik aufgenommene Neugeborene mit mütterlichen Problemen, wie z.B. Wochenbettdepressionen oder Drogenabusus
- Stationär in die Kinderklinik aufgenommene Neugeborene von Familien mit sozialen Problemen

3.3.4 Hilfeplanung und Durchführung

Den Elementen des Behandlungspfad übergeordnet findet regelmäßige eine interdisziplinäre individuelle Hilfeplanung, sowie Assessments und Reassessments der implementierten Maßnahmen statt. Basierend auf dem klassischen Deming Zyklus (Plan-Do-Check-Act) wird die frühzeitige interdisziplinäre Problemidentifizierung und kontinuierliche Anpassung der Versorgung an die individuellen Bedürfnisse von Eltern und Kind durchgeführt. Abbildung 3 stellt den Ablauf der Hilfeplanung dar. Familien mit einem erhöhten Morbiditätsrisiko werden identifiziert (Familieneinschluss), der individuelle Hilfebedarf ermittelt (Assessment) und anschließend konkrete Maßnahmen erarbeitet und eingeleitet (Hilfeplanung und Durchführung). Kontinuierlich werden die umgesetzten Maßnahmen überprüft und zu definierten Zeitpunkten reevaluiert (Monitoring und Reassessment). Schlussendlich erfolgt die Evaluation und Weiterentwicklung des Behandlungspfad.



Abbildung 3: Ablauf der Hilfeplanung

Das initiale Assessment als Grundlage der bedarfsorientierten Hilfeplanung erfolgt nach Einschluss in den Behandlungspfad auf Basis der Informationen, die durch Ärzte, Pflege und Case Manager in den Pränatalgesprächen gesammelt haben. In einer interdisziplinären Besprechung werden die individuellen Bedürfnisse, Stärken und Ressourcen jeder einzelnen Familie identifiziert. Als Grundlage dient ein exel-basiertes Assessment-Tool, das unter den Gesichtspunkten „Körperfunktionen und -strukturen“, „Aktivitäten“ und „Partizipation“ übergeordnete Grobziele und konkrete Ziele definiert und an die International Classification of Functioning, Disability and Health - Childhood and Youth (ICF-CY) der WHO angelehnt ist (WHO, 2007).

Mit dessen Hilfe werden die Therapieziele erarbeitet und dokumentiert, die an die aktuell vorliegenden kindlichen Bedürfnisse und elterliche Kompetenz und Ressourcen angepasst sind. Ein Grobziel wäre zum Beispiel, dass die Eltern das Kind verlässlich mit einer adäquaten Menge und Frequenz ernähren können, sodass ein ausreichendes Wachstum gewährleistet werden kann. Konkrete Ziele hierzu sind, dass die Eltern die Hungerzeichen des Kindes erkennen, und das nötige Wissen über Gewichtsentwicklung, Nahrung und Nahrungszusätze haben. Mithilfe des Assessment-Tools werden für Einzelziele der aktuelle Zustand, die Ressourcen und die Hilfebedürftigkeit des Patienten und der Familie erfasst und anschließend ein Risikoscore berechnet, anhand dessen die Ziele priorisiert werden (Abbildung 4). Der Risikoscore ergibt sich durch Multiplikation folgender Parameter:

- Einschätzung des jeweiligen kindlichen Bedürfnisses (3 = hoch, 2 = mittel, 1 = gering)
- Einschätzung der Ressourcen/Kompetenzen der Eltern (3 = hoch, 2 = mittel, 1 = gering)
- Einschätzung des aktuellen Bedarfs (ja = 1, nein = 0)

Kindliche Bedürfnisse	hoch (3)	mittel (2)	gering (1)
Elterliche Kompetenz/Ressourcen	hoch (3)	mittel (2)	gering (1)
gering (3)	9	6	3
mittel (2)	6	4	2
gut (1)	3	2	1

Abbildung 4: Risiko-Score NeoPAss

Anhand des individuell ermittelten Risikoscores werden anschließend Umfang und Priorität der einzuleitenden Maßnahmen abgeleitet (Abbildung 5).

Gruppe A Hoher familiärer Hilfebedarf	Risikoscore 9 – 6	Direkter Beginn der Hilfemaßnahme in hohem Umfang
Gruppe B Mittlerer familiärer Hilfebedarf	Risikoscore 4 – 3	Beginn der Hilfemaßnahme in geringerem Umfang nach Gruppe A
Gruppe C Geringer familiärer Hilfebedarf	Risikoscore 2 – 1	Aktuell keine Hilfemaßnahmen

Abbildung 5: Einschätzung des Hilfebedarfs.

In regelmäßigen Reassessments wird der Erfolg der implementierten Maßnahmen geprüft, der aktuelle Bedarf ermittelt und die Angemessenheit der eingeleiteten Maßnahmen reevaluiert. Pränatal erfolgt ein solches Reassessment mindestens alle zwei Wochen, bei relevanten Änderungen auch häufiger. Nach Geburt sind die vorgesehenen Zeitpunkte der 1., 4., 14. und 28. Lebenstag sowie vier und zwei Wochen vor Entlassung. Die Ergebnisse des Assessments werden,

wie oben beschrieben, in einem konkreten Hilfeplan umgesetzt. Ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Pflege, Stillberatern, Sozialdienst, Seelsorge, Palliativdienst, Psychologen, Psychotherapeuten, Hebammen und Casemanagern übernimmt die Durchführung der konkreten Aufgaben. Für alle Elemente wurden dabei Konzepte ausgearbeitet in denen Zielgruppe, Ziel der Maßnahme, Leistungserbringer, Inhalt und Zeitumfang definiert wurden. Die Koordination, Kontrolle und Dokumentation übernehmen die Casemanager. Die Supervision erfolgt durch das leitende NeoPAss Team, zu dessen Aufgaben auch die Erstellung und Überarbeitung interner Standards und Qualitätskontrolle ist.

3.3.5 Versorgungselemente und Ablauf des Behandlungspfades

Neben der konzeptuellen Neuausrichtung des Versorgungsansatzes und der übergeordneten Hilfeplanung wurden eine Reihe verschiedener organisatorischer und struktureller Maßnahmen implementiert, die von der Pränatalzeit bis zur strukturierten Nachsorge reichen (Abbildung 6).

3.3.5.1 Prä- und Perinatalperiode

Nach Einschluss der Familie erfolgen anhand vordefinierter strukturierter Protokolle Erstgespräche mit verschiedenen Berufsgruppen. In einem ärztlichen Erstgespräch erfolgt eine ausführliche Anamnese. Vorhersehbare Probleme, Fragen und eventuell notwendige Therapien werden besprochen und Befunde erklärt. Die Abläufe und Maßnahmen bei möglicher Frühgeburt werden erläutert und Verhaltensempfehlungen gegeben. Informationen über den stationären und die Prognose von Frühgeborenen werden vermittelt. Ein besonderer Fokus liegt auf den Vorteilen und Modalitäten der Muttermilchernährung. Hierbei wird der Stillwunsch eruiert und ein gemeinsamer Plan erarbeitet. Ziel des Gesprächs ist neben dem Informationsgewinn der Aufbau von Vertrauen und einer positiven Beziehung zur Familie sowie die bestmögliche Vorbereitung auf die mögliche Frühgeburt. Anschließend findet ein pflegerisches Erstgespräch statt, das ebenfalls der Kontaktaufnahme und dem ersten Kennenlernen der Intensivstation dient. Eine Infomappe für die Eltern enthält Pflegeutensilien wie Windeln und Magensonde und Bilder von den Fußabdrücken Frühgeborener. Der Ablauf im Erstversorgungsraum, die Versorgung im Inkubator und die Abläufe auf Station werden veranschaulicht, sowie die Grundzüge der Pflege von Frühgeborenen vermittelt. Bei Bedarf findet noch vor Geburt auch eine erste Stillberatung, seelsorgerische oder psychologische Gespräche statt. Außerdem dürfen die Eltern bei Wunsch die Räumlichkeiten der NICU besuchen. Pränatal erfolgt auch die Kontaktaufnahme durch den zuständigen Case Management, welcher den Bedarf weiterer Gespräche eruiert, weitere nötige Berufsgruppen informiert und Termine koordiniert. Für die Pränatalgespräche wurde ein Konzept zur Gesprächsführung in Krisensituationen erarbeitet.

Die peripartale Versorgung wird in engem Austausch mit der Geburtshilfe organisiert. Bei der Erstversorgung nach Geburt wird auf eine möglichst sanfte Versorgung und ruhige gestaltete

Umgebung geachtet. Unmittelbar nach der Geburt wird, falls medizinisch vertretbar, der erste Körperkontakt zwischen Eltern und Kind ermöglicht. Unmittelbar nach der Erstversorgung wird der Vater hinzugeholt, der das Kind anschließend auch auf Station begleiten darf. Um ein positives Erlebnis der Geburt zu wahren, erfolgt andernfalls der erste Eltern-Kind Kontakt auf Station. Alle nicht dringend indizierten Maßnahmen werden erst anschließend durchgeführt.

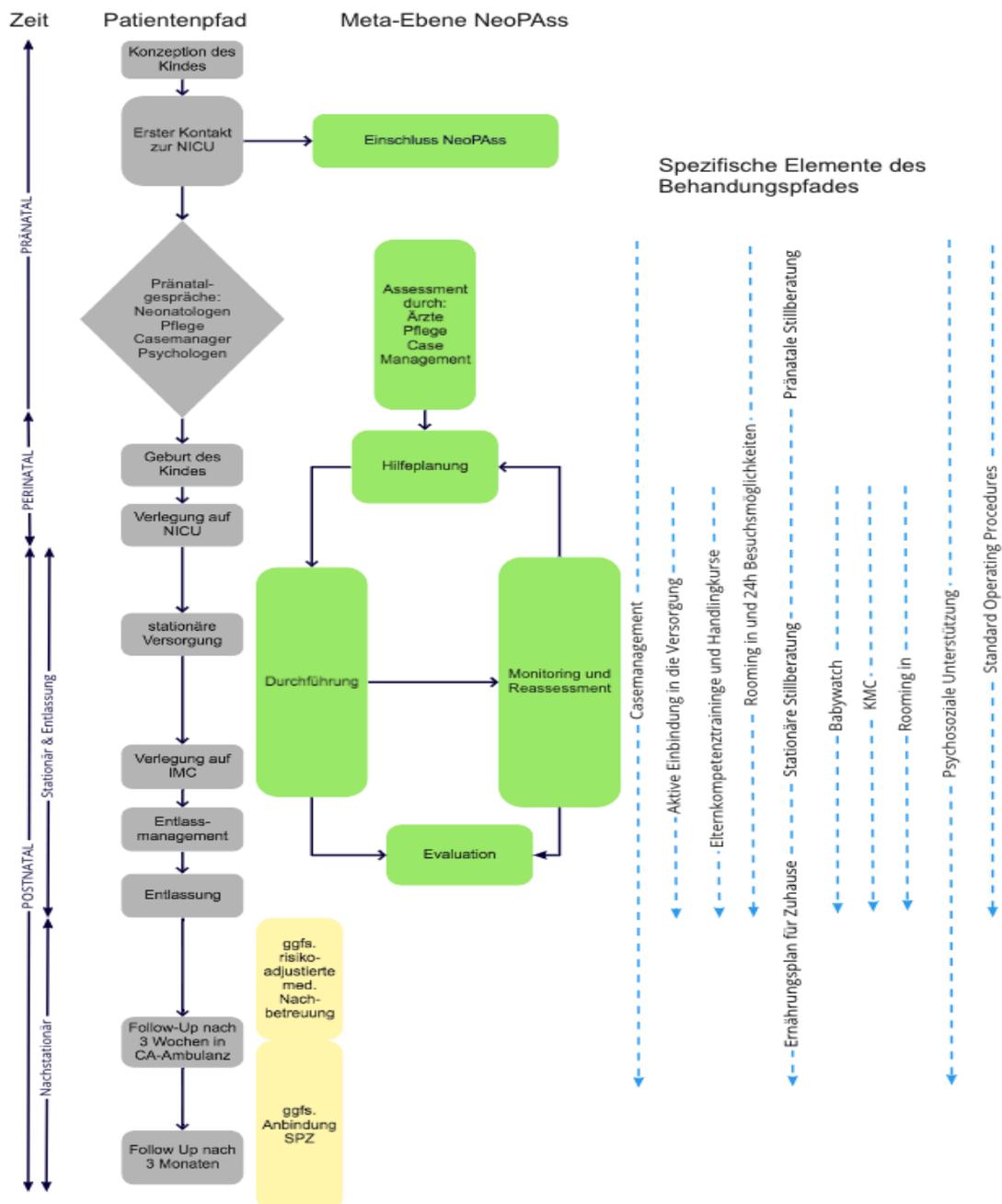


Abbildung 6: Übersicht über den Behandlungspfad NeoPAss

3.3.5.2 Stationärer Aufenthalt

In strukturierten Aufnahmegesprächen sowie im weiteren Verlauf werden die Eltern kontinuierlich über den aktuellen Stand, Veränderungen, die weitere Strategie und Prognose unterrichtet, wobei besonders auf die Ansichten und Anliegen der Eltern Rücksicht genommen wird. Unmittelbar nach Geburt beginnt unmittelbar der parenterale und enterale Nahrungsaufbau, der in Kapitel 3.3.6 genauer beschrieben wird. Um den Interdisziplinären Austausch zu fördern und die Hilfe zu planen, finden wöchentlich interdisziplinäre NeoPASS-Visiten statt, in denen alle Familien besprochen werden. Verschiedene Maßnahmen zielen auf die Stärkung der Elternkompetenz sowie die Integration der Eltern in die Versorgung ihrer Kinder ab. Im Rahmen des angebotenen regelmäßigen Elterncoachings werden wichtige Themen, wie Bindungsentwicklung, Besonderheiten von Frühgeborenen oder die richtige Interpretation kindlicher Signale vermittelt. Zudem wird der Austausch zwischen den Eltern untereinander gefördert und bei Bedarf besteht die Möglichkeit zur Interaktionsbeobachtung mittels Videofeedback.

Kernelement ist eine strukturierte, auf Checklisten basierende, frühestmögliche pflegerische Anleitung der Eltern. Auch in die Ernährung des Frühgeborenen werden die Eltern möglichst früh integriert. Sie können Sie beispielsweise tropfenweise Muttermilch über Wattestäbchen geben oder das Füttern über die Magensonde erlernen. Ziel ist es, dass Eltern ihre Kinder möglichst früh komplett eigenständig versorgen und den Tagesablauf selbstständig organisieren können.

Die Babywatch erlaubt es den Eltern und anderen Familienmitgliedern mittels über an den Betten installierten Kameras ihre Kinder von Zuhause aus zu beobachten. Neben dem Videobild werden auch Messdaten, wie Körpergewicht und Größe angezeigt. Dies soll die Integration des Frühgeborenen in die Familie fördern und alle Familienmitglieder an seiner Entwicklung teilhaben lassen. Um eine dauerhafte elterliche Präsenz zu ermöglichen sind die Besuchszeiten auf der NICU nicht beschränkt. Die Känguru-Methode wird gefördert und ist fester Bestandteil im Tagesablauf. Frühestmöglich wird den Eltern das Rooming-in angeboten. Die baulichen Rahmenbedingungen begünstigen eine stressreduzierende Stationsatmosphäre mit Rückzugsorten, sowie möglichst günstige Lichtgestaltung und Lärmreduktion.

Als fester Ansprechpartner für alle Belange stehen Casemanager zur Verfügung. Zu ihren Aufgaben gehört die bedarfsgerechte Koordination von Prozessen und Leistungserbringern, die Planung der Aufnahmen, der Verlegung die IMC und des Rooming-in, sowie Entlassplanung und Koordination der Nachsorge.

Der Behandlungspfad fördert die Muttermilchernährung als interdisziplinären Prozess von der Schwangerschaft bis zur Nachsorge. Besonderer Fokus liegt auf einer einheitlichen Kommunikation der zum Stillerfolg beitragenden Professionen. Zusätzlich begleitet ein Team aus qualifizierten Still- und Laktationsberatern nach IBCLC (International Board Certified Lactation Consultant) die Familie kontinuierlich. Bereits in den Pränatalgesprächen wird der Stillwunsch eruiert und Informationen

über Vorteile, Modalitäten und Alternativen des Stillens vermittelt. Frühzeitig erfolgt die Anleitung und Unterstützung beim Abpumpen der Muttermilch, beim richtigen Anlegen und den Hygienemaßnahmen beim Stillen. Wichtig ist auch die Unterstützung der Mutter bei der Bewältigung von Stillproblemen, wie Milchstau oder Mastitis. Vor Entlassung wird ein Ernährungsplan für zu Hause entwickelt sowie der richtige Umgang mit möglicherweise auftretenden Problemen beim Stillen erläutert. Auch nach Entlassung sind die Stillberater telefonisch erreichbar.

Ein weiterer zentraler Bestandteil ist eine umfassende psychosoziale Unterstützung der Familie. Dafür sind Psychologen fester Bestandteil des Versorgungsteams. Sie nehmen auch an den NeoPASS Visiten teil, unterstützen Eltern und Geschwister in Belastungssituationen und bieten präventive Gespräche an. Bei Bedarf stehen auch Seelsorge und Sozialdienst mit Informationen über finanzielle Hilfsmöglichkeiten und Unterstützungsangebote zur Verfügung.

3.3.5.3 Entlassmanagement und Nachsorge

In enger Zusammenarbeit mit den Case Managern findet die Entlassplanung und Koordination der Nachsorge statt. Um die vielen organisatorischen Schritte, die mit dem Umzug nach Hause verbunden sind, zu erleichtern stellen die Case Manager die Kontaktaufnahme zum niedergelassenen Kinderarzt her, kümmern sich um die Versorgung mit und Einweisung in medizinischen Hilfsmitteln, und die Koordination Therapien. Es finden ärztliche und pflegerische Entlassgespräche statt, in denen die Elternkompetenzen überprüft werden. Poststationär erfolgt die risikoadaptierte Anbindung an das Sozialpädiatrische Zentrum der Kinderklinik, das Nachsorgezentrum im Qualitätsverbund des Bunten Kreises ist.

3.3.6 Enteraler Nahrungsaufbau

Da der Ablauf des enteralen Nahrungsaufbaus für diese Arbeit von besonderer Relevanz ist, wird er im Folgenden detailliert dargestellt. Ein interner Standard und ein Ernährungsprotokoll zum Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen unter 1500 g existierte zwar schon vor 2014, wurde jedoch erst mit der Einführung von NeoPAss standardisiert und ganzheitlich umgesetzt (Abbildung 7).

Name, Adresse, Geb. Datum

Gestationsalter
Geburtsgewicht

Ernährungsprotokoll Frühgeborene < 1500 g

Kinderklinik Dritter Orden + Passau
Zentrum für Kinder und Jugendliche

Lebenstag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Stuhl	ja nein									
Erbrechen	ja nein									
Magenrest > 5 ml/kg	ja nein									
Abdomen prall	ja nein									
Venenzeichnung	ja nein									
Stehende Darmschlinge	ja nein									
Apnoen/Bradykardien	ja nein									
Prematil/MM	P MM									
Ist-Menge Vortag [ml/kg/d]										
Zielmenge Vortag erreicht?	ja nein									
Abweichung begründet?	ja nein									
Soll-Steigerung [ml/kg/d]	20-30 15 12	20-30 15 12	20-30 15 12	20-30 15 12	20-30 15 12	20-30 15 12	20-30 15 12	20-30 15 12	20-30 15 12	20-30 15 12
Ist-Steigerung [ml/kg/d]										
Begründung Abweichung										
Zielmenge neu [ml/kg/d]										
FMS-Zusatz [g/100ml]										

Abbildung 7: Ernährungsprotokoll für VLBW-Frühgeborene

Neben der möglichst frühen Gabe von Kolostrum, wird die parenterale Ernährung unmittelbar nach der Geburt eingeleitet. Der enterale Nahrungsaufbau beginnt jedoch schon am ersten Lebenstag mit meist 10-15 ml/kgKG/d. In der Regel wird mit einer Frequenz von 8-12 Mahlzeiten pro Tag begonnen. Der enterale Nahrungsaufbau erfolgt primär mit Muttermilch oder Spendermilch. Auf Formulanahrung wird möglichst verzichtet. Die täglichen Zielsteigerungsrate beträgt 20-30 ml/kg/d. Abbildung 8 zeigt die daraus folgenden Zielvorgaben für die einzelnen Lebenstage. Parallel zur Steigerung der enteralen Ernährung wird die parenterale Zufuhr reduziert und beendet, sobald der enterale Nahrungsaufbau vollzogen ist.

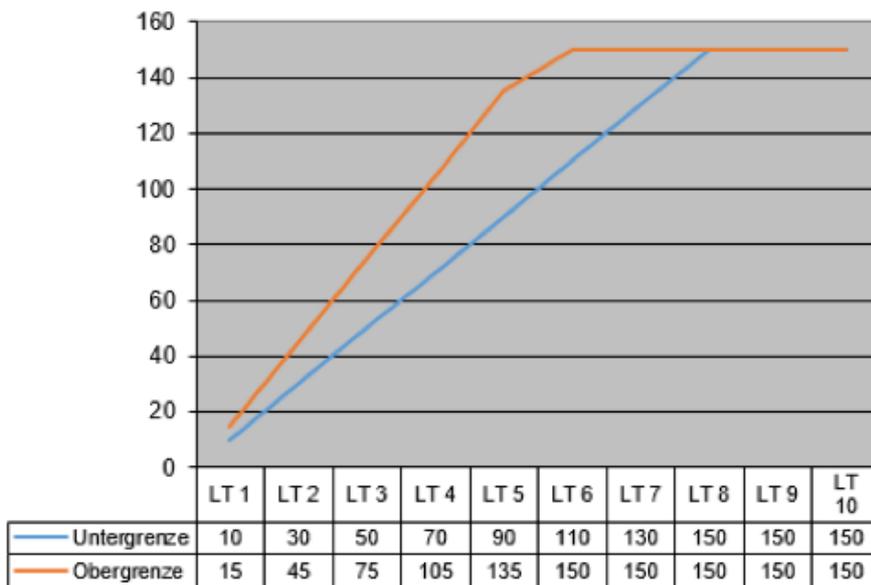


Abbildung 8: Enterale Zielmengen für VLBW-Frühgeborene

Die Verträglichkeit der Nahrungssteigerung wird klinisch anhand von Stuhlfrequenz und Erbrechen, präprandialem Magenrestvolumen (kritischer Wert 5 ml/kg) und abdominellem Untersuchungsbefund (pralles Abdomen, stehende Darmschlingen), sowie Apnoen und Bradykardien kontinuierlich erfasst. Täglich wird dabei die Soll- und die Ist-Steigerung geprüft, Abweichungen begründet, sowie ggf. eine neue Zielmenge definiert. Zur NEK Prophylaxe werden Probiotika eingesetzt.

Sobald 50 ml/kg/d erreicht werden, wird die Aminosäuresubstitution mit 20-25 ml/kg Aminopäd 10% (2-2,5 g/kg/d Protein) begonnen. Anschließend erfolgt die weitere Steigerung mit 20-30 ml/kg/d bis 150 ml/kg/d erreicht werden. Ab der 4. – 5. Lebenswoche erfolgt die Anreicherung der Muttermilch mit Frauenmilchsupplement FM 85 oder FMS 3%, ab dem zweiten Tag 5%. Bei inadäquater Gewichtszunahme oder Eiweißzufuhr wird Aptamil Eiweiß zugegeben.

Frühgeborene ab der 30. SSW erhalten Muttermilch oder Formulanahrung mit täglichen Zielsteigerungsmengen von ebenfalls 20-30 mg/kg/d, Spendermilch nur in Ausnahmefällen. Hier erfolgt die Anreicherung mit FM85 oder FMS 3% schon beim Erreichen von 50 ml/kg/d. Bei unzureichender Gewichtszunahme wird die Ernährung um Aptamil Eiweiß ergänzt. Ab einem Gewicht von 1800 g wird die bei Formulanahrung auf eine „Post discharge Formula“ wie FG2 oder Apatamil PDF umgestellt. Bei Frühgeborenen, die FM85 oder FMS erhalten, wird diese weitergegeben. Die Anpassung richtet sich dabei immer nach der individuellen Gewichtsentwicklung.

3.3.7 Vergleich von NeoPAss mit der Routineversorgung vor Einführung

NeoPAss wurde 2012 konzipiert und im Laufe des Jahres 2013 als Versorgungspfad schrittweise implementiert. Da als Vergleichskohorte die VLBW-Frühgeborenen der Jahrgänge 2008-2012 herangezogen wurden, soll im Folgenden der Unterschied zu der „klassischen“ neonatologischen Versorgung in diesem Zeitraum beschrieben werden, wobei auf die deutliche Veränderung des Leitbildes nicht nochmals eingegangen wird. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Unterschiede.

Tabelle 2: Vergleich der Versorgung vor und nach NeoPAss

Versorgungselement	Kontrollgruppe	NeoPAss
	2008 - 2012	2014 - 2017
Rooming-In und 24h Besuchsmöglichkeit	gelb	grün
Babywatch	rot	grün
Standard Operating Procedures	gelb	grün
Case Management	rot	grün
NeoPAss Visiten	rot	grün
Pränatalgespräche	gelb	grün
Einbindung der Eltern in die Pflege	gelb	grün
Kangaroo Mother Care	gelb	grün
Stillberatung	gelb	grün
Psychologische Betreuung	gelb	grün
Elternkompetenztraining, Elternschule, Handlingkurse	rot	grün
Sozialmedizinische Nachsorge	grün	grün
Nahrungssteigerungsprotokoll	gelb	grün
Spendermilch	rot	gelb

Legende: rot= nicht vorhanden, gelb = teilweise vorhanden, grün = vorhanden

Vor der Einführung von NeoPAss gab es kaum Möglichkeiten für die Aufnahme der Eltern. In der Regel war diese nur in den letzten 48h vor Entlassung möglich. Auch die Besuchszeiten für die Eltern waren reglementiert. Erst seit der Einführung von NeoPAss waren die Besuchszeiten nicht eingeschränkt, und die Kapazitäten für Aufnahme der Eltern wurden kontinuierlich erweitert. Von 2012-2017 erfolgten Umbaumaßnahmen zur Eröffnung eines neuen Eltern-, Baby- und

Familienzentrums (EBZ) der Kinderklinik Passau. Im IMC Bereichs sind feste Betten für die Eltern installiert, was das Rooming-in ermöglicht und für Privatsphäre sorgt. Seit 2015 gibt es auch ein Ronald-McDonald-Haus, in dem die Eltern untergebracht werden können. Die Babywatch wurde erst mit NeoPAss eingeführt. Für die Routineversorgung gab es auch schon davor Standard Operating Procedures und hausinterne Standards, jedoch nicht in diesem Umfang und nicht für Maßnahmen, die die Eltern betreffen. Erst mit NeoPAss wurde die komplexe Hilfeplanung, sowie zahlreiche SOPs eingeführt. Die NeoPAss Visiten und das Case Management wurde erst mit NeoPAss implementiert. Vor der Einführung der von NeoPAss gab es teilweise unmittelbar präpartal unstrukturierte ärztliche Gespräche. Die frühzeitige strukturierte Durchführung und Ausweitung auf andere Berufsgruppen erfolgte erst mit NeoPAss. Die Elternanleitung in der Pflege gab es nur auf Eigeninitiative einzelner Pflegekräfte. Erst mit NeoPAss wurde eine strukturierte, umfassende Pflegeanleitung implementiert und die Fortschritte der Eltern kontrolliert. Kanguruhen war schon 2008-2012 möglich, jedoch ebenfalls unstrukturiert und nur in einem Gemeinschaftsraum mit anderen Familien ohne Privatsphäre. Seit NeoPAss ist das Kanguruhen etwa zwei Mal täglich fest im Tagesablauf vorgesehen und findet in geschütztem Umfeld statt. Eine partielle Stillberatung war schon vor NeoPAss möglich, jedoch nur konsiliarisch bei konkreten Problemen. In der Interventionsgruppe haben die Stillberater feste Beratungstage, sind Teil des Behandlungsteams und begleiten die Familie während des gesamten stationären Aufenthaltes. Die Ernährung mit Spendermilch ist in eingeschränktem Umfang seit 2012 durch Lieferung durch die Humanmilchbank Wien möglich. 2008-2012 war eine psychologische Versorgung nur konsiliarisch auf Anforderung, bei ausgeprägter klinischer Symptomatik möglich. Die umfassende, präventive und standardisierte Versorgung durch geschulte Psychologen erfolgte erst mit der Einführung von NeoPAss. Seither finden Elternkompetenztraining, Elternschule und Handlingkurse regelmäßig und strukturiert statt. Das Ernährungsprotokoll bestand zwar schon vor 2014, wurde aber erst mit der Einführung von NeoPAss konsequent implementiert. Die Nachsorge war schon vor NeoPAss etabliert, die Koordination durch das Case Management fehlte jedoch.

3.4 Datenquellen und Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte teils aus der elektronischen Patientendokumentation des Krankenhausinformationssystems ORBIS mit Hilfe der Controlling-Abteilung der Kinderklinik, teils aus Arztbriefen und Patientenakten. Zusätzlich wurden Daten ausgewertet, die im Rahmen der externen Qualitätssicherung für die Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ) und für das Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen (NEO-KISS) erhoben wurden.

Als Maßnahme der externen Qualitätssicherung sind deutsche Perinatalzentren Level 1 und 2 nach den „Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V“ seit 2009 verpflichtet jährlich verschiedene Routedaten der Versorgungsqualität zu veröffentlichen. In Bayern führte die BAQ auch schon vorher eine solche Erhebung durch. Die an die BAQ übermittelten Daten umfassen Qualitätsindikatoren wie Mortalität und Morbidität. Die Daten werden entsprechend den in den Vorgaben und Spezifikationen der BAQ, beziehungsweise des vom Bund zwischen 2010 und 2015 beauftragten AQUA Instituts und seit 2016 beauftragten Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IGTIG) erhoben, entsprechend der jeweiligen Ausfüllhinweisen und Dokumentationsbögen (Aqua Institut, 2010-2016; IQTIG, 2017). Die Spezifikation der zu übermittelnden Daten veränderten sich dabei im Lauf der Jahre nur in geringer für dieser Arbeit nicht relevanter Form.

Aus den Rohdaten der einzelnen Jahre 2008 – 2017, die im hausinternen EDV-System der Kinderklinik vorlagen, wurden alle Patienten entsprechend den Ein und Ausschlusskriterien gefiltert. Da die Struktur der übermittelten Erfassungsbögen über die Jahre unterschiedlich war, war eine mehrstufige Anpassung der Datenstruktur notwendig. Durch Vergleich der einzelnen Datensätze der externen Qualitätssicherung mit den internen EDV-Daten aus ORBIS und durch Nacherhebung fehlender Daten aus Arztbriefen, entstand ein konsistenter Datensatz.

In Neo-KISS werden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g erfasst bis sie ein Gewicht von 1800g erreicht haben, verlegt oder entlassen wurden oder verstorben sind. Die Daten werden routinemäßig über dafür vorgesehene Bögen entsprechend der Spezifikation des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance nosokomialer Infektionen (NRZ) erhoben und übermittelt (NRZ, 2020b). Die Veränderungen in der Spezifikation der Erhebung betrafen in dem Zeitraum 2008-2017 diese Arbeit nicht (NRZ, 2020a). Die für NeoKISS ermittelten Rohdaten der eingeschlossenen Patienten der beiden Kohorten wurden standardisiert erhoben und zusammengeführt. Im Folgenden werden die einzelnen ausgewerteten Parameter und die Erhebungsmethode dargestellt.

3.4.1 Basisdaten der Frühgeborenen und perinatale Parameter

Das Gestationsalter der Patienten bei Geburt sowie bei Entlassung wurde aus den BAQ-Datensätzen erhoben und anhand der EDV-Daten überprüft. Es wurde als vollendete SSW plus Anzahl der Tage der begonnenen Woche angegeben. Zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Anzahl der Tage der begonnenen Schwangerschaftswoche in Dezimalform umgewandelt. Für Subgruppenanalysen wurden die Patienten entsprechend der Einteilung der WHO nach Gestationsalter kategorisiert und in Frühgeborene vor der 28 SSW (extremely preterm), zwischen 28- und 32 SSW (very preterm) und nach der 32 Wochen SSW (moderate to late preterm) unterteilt. Die Liegedauer der Frühgeborenen wurde mit Hilfe des Aufnahme- und Entlass Datums aus der EDV erfasst. Entbindungsart, Mehrlingsgeburten und die Anzahl Mehrlinge wurden aus den BAQ Daten erhoben. Ebenso wurde hieraus die Körpertemperatur bei Geburt, das größte Basendefizit sowie die minimale und maximale inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FIO₂) in den ersten 12 Lebensstunden entnommen. Der Clinical-Risk Index for Babies (CRIB-Score) ist Teil der NEOKISS Datensätze. Der CRIB-Score ist ein validiertes Instrument um das Mortalitätsrisiko von Frühgeborenen einzuschätzen und berücksichtigt Geburtsgewicht, Gestationsalter, vorliegende Fehlbildungen, maximales Basendefizit in den ersten 12 Lebensstunden, sowie die maximale und minimale inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FIO₂) (The international neonatal Network, 1993).

3.4.2 Nahrungssteigerung

Zur Quantifizierung der Nahrungssteigerung wurden die gegebene Nahrungsmenge in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (ml/kgKG/d) an Lebenstag 3,5,7 und 10 ermittelt. Dafür wurden die dokumentierten Mengen an Muttermilch, Spendermilch und/oder Formulanahrung pro kgKG/d summiert. Ursprüngliches angestrebt war, für jeden Lebenstag die exakten Mengen der einzelnen Nahrungsbestandteile zu erheben, was jedoch aufgrund teils ungenauer Klassifizierung der Nahrungsart nicht möglich war. Für die Jahre 2015-2017 lagen die Daten für den überwiegenden Teil der eingeschlossenen Patienten bereits in einer von Mitarbeitern der NICU erstellen Excel-Tabelle vor, wurden jedoch noch einmal anhand der Patientenakten im Krankenhausarchiv überprüft und ergänzt. Für die Jahrgänge 2008-2014 wurden die Informationen direkt aus den Patientenkurven erhoben. Als Zeitpunkt der vollen enteralen Ernährung wurde der Tag definiert, an dem die enteral zugeführte Nahrungsmenge zum ersten Mal 130 ml/kgKG/d betrug.

3.4.3 Gewichtsentwicklung und Entwicklung des Kopfumfanges

Die Daten für das Geburts- und Entlassgewicht in Gramm und den Kopfumfang bei Geburt und Entlassung in Zentimeter wurden dem BAQ Datensatz entnommen und mit den Daten aus ORBIS abgeglichen. Zusätzlich wurde der Anteil der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g (ELBW) bestimmt. Außerdem wurde der Anteil der SGA-Frühgeborenen, definiert als

Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile der Referenzwachstumskurven und der AGA-Frühgeborenen, definiert als Geburtsgewicht zwischen 10. und 90. Perzentile, bestimmt. Zusätzlich wurde aus den Patientenkurven das Gewicht am 5. Lebenstag und beim Erreichen der 35+0 SSW ermittelt.

Zur Bestimmung der durchschnittlichen Wachstumsgeschwindigkeit (Growth Velocity) in g/kg/d wurde das exponentielle Modell nach Patel et al. angewendet. Dieses geht davon aus, dass das Wachstum als konstante Fraktion (k) des vorherigen Gewichts erfolgt, das Gewicht sich also mit der Zeit als Fraktion des vorherigen Gewichts verändert. Die Methode berechnet das exponentielle Verhältnis zwischen Gewicht an verschiedenen Zeitpunkten als Funktion der Zeit (Aloka L. Patel et al., 2005):

$$GV = [1000 \times \ln(W_n/W_1)]/(D_n - D_1)$$

Dabei bedeutet:

GV = Growth Velocity

W_1 = Gewicht zum Zeitpunkt 1 in g

W_n = Gewicht zum Zeitpunkt 2 in g

D_1 = Lebenstag 1

D_n = Lebenstag 2

Zur Darstellung der Zunahme des Kopfumfanges in cm/Woche wurde die Differenz des Kopfumfanges zwischen Geburt und Entlassung durch die Liegedauer in Wochen geteilt.

Als Referenzwachstumskurven für die Ermittlung der Z-Scores und Perzentilen für Gewicht und Kopfumfang wurden die überarbeiteten intrauterinen Wachstumskurven für Frühgeborene nach Fenton et. al verwendet (Tanis R. Fenton & Kim, 2013). Diese basieren auf dem Wachstum von fast 4 Millionen Frühgeborenen mit dem größten Anteil aus Deutschland (2.3 Millionen).

Der Z-Score ist ein Parameter, der Auskunft über die exakte Standardabweichung vom Median der Referenzgruppe angibt (T. R. Fenton & Sauve, 2007). Ein positiver Z-Score gibt an, dass der Wert oberhalb des Medians der Referenzgruppe liegt, ein negativer Z-Score beschreibt einen Wert unterhalb des Medians.

Mit Hilfe des von der Arbeitsgruppe um Tanis Fenton auf der Webseite der University of Calgary zur Verfügung gestellten Excel-Tools wurden die Z-Scores für das Gewicht bei Geburt, bei Erreichen von 35+0 SSW und bei Entlassung berechnet (University of Calgary, 2015). Ebenso wurden die Z-Scores für den Kopfumfang bei Geburt und Entlassung berechnet. Anschließend wurde die Z-Score Differenz (Δ Z-Score) zwischen den Zeitpunkten Geburt und 35+0 SSW und Geburt und Entlassung bestimmt. Eine Z-Score Differenz von 0 bedeutet, dass das Frühgeborene entlang der vorgegebenen Perzentile wächst. Ein negativer Z-Score bedeutet, dass das Frühgeborene weniger

an Gewicht oder an Kopfumfang zunimmt als erforderlich wäre, um perzentilengetreu zu wachsen. Als Indikatoren für EUGR wurden mangels einheitlicher Definition in der Literatur verschiedene Parameter verwendet (Clark et al., 2003; Peila et al., 2020). Als Querschnittsmaß wurden für die Zeitpunkten 35+0 SSW. und Entlassung der Anteil der Frühgeborenen bestimmt, deren Gewicht unterhalb der 10. und 3. Perzentile lag. Als longitudinales Maß wurde der Anteil der Kinder mit einer Z-Score Differenz von >1 SD, sowie >2 SD bezogen auf den Z-Score bei Geburt, ermittelt.

3.4.4 Muttermilchernährung

Aus den Patientenkurven wurde ermittelt, ob Muttermilch Bestandteil der Nahrung in den ersten zehn Lebenstagen war. Die Art der Ernährung bei Entlassung, sowie bei Wiedervorstellung nach drei Wochen und drei Monaten wurden aus den jeweiligen Arztbriefen entnommen. Dabei wurde unterschieden, ob die Frühgeborenen ausschließlich Muttermilch, eine Mischung aus Muttermilch und Formulanahrung oder ausschließlich Formulanahrung erhielten. Zwischen den verschiedenen Applikationsformen wurde für die Analysen dieser Arbeit nicht unterschieden, weshalb die neutrale Terminologie vollständig Muttermilch ernährt, teilweise Muttermilch ernährt oder mit Formula ernährt verwendet wurde. Zusätzlich wurden die Zeitpunkte der Nachsorgetermine nach 3 Wochen und 3 Monaten erhoben, um den exakten Abstand zum Entlasstermin zu ermitteln.

3.4.5 Komplikationen und Qualitätsindikatoren

Die Daten über die Anzahl von NEK und LOS sowie ZVK-Liegedauer wurden entsprechend der von der BAQ, dem Aqua-Institut und dem NRZ vorgegebenen Definitionen aus den BAQ und Neo-KISS Datensätzen erhoben (Aqua Institut, 2010-2016; NRZ, 2020b).

Als NEK wurde dabei ein Stadium II oder III entsprechender der Kriterien von Bell et.al, adaptiert nach Walsh und Kliegman sowie Lin und Stoll definiert (M. J. Bell et al., 1978; Lin & Stoll, 2006; M. C. Walsh & Kliegman, 1986).

Als LOS zählt eine primäre Sepsis, die frühestens 72h nach Geburt auftritt und entweder die klinischen Kriterien für eine Sepsis erfüllt oder mikrobiologisch bestätigt wird. Zur Diagnose einer klinischen Sepsis sind alle folgenden Kriterien erforderlich:

1. Beginn einer antimikrobiellen Therapie für mindestens fünf Tage
2. Blutkultur ohne Erregernachweis oder nicht durchgeführt
3. Kein anderer Infektionsfokus
4. Mindestens zwei klinische oder laborchemische Sepsisparameter, wie beispielsweise Fieber, Tachykardie, verlängerte Rekapillarierungszeit $>2s$, erhöhtes CRP, Interleukin oder neue oder vermehrte Apnoen

Für eine mikrobiologisch bestätigte Sepsis wird der Erregernachweis aus Blut oder Liquor und zwei der klinischen oder laborchemischen Sepsiszeichen gefordert. Einen Sonderfall stellt die Sepsis mit

Koagulase negativen Staphylokokken (KNS) dar, bei der zusätzlich zum Erregernachweis im Blut und zwei der klinischen Sepsiszeichen mindestens ein veränderter Laborparameter gefordert wird.

Als ZVK-Tage wurden gemäß NEO-Kiss Protokoll alle Tage gezählt, an denen der Patient mehr als 12 Stunden einen ZVK liegen hatte. Dazu zählen laut Protokoll zentrale Gefäßkatheter und Einschwemmkatheter. Als ZVK-assoziiert gilt eine Sepsis, wenn am Vortag oder am Tag der ersten Symptome der Sepsis für mindesten drei Tage ein ZVK vorhanden war.

3.5 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung wurde mit dem Statistikprogramm R, Version 4.0.2 durchgeführt.

Für die deskriptive Statistik wurden für kategoriale Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt. Für metrische Variablen erfolgte die Darstellung mittels Mittelwert, Median und Standardabweichung. Auf eine statistische Testung auf mögliche Unterschiede in den Ausgangsbedingungen wurde bei offensichtlicher Vergleichbarkeit verzichtet.

Für Korrelationsanalysen wurde zunächst die Linearität des Zusammenhanges zwischen zwei Variablen graphisch geprüft und r als Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs bestimmt. r kann Ausprägungen zwischen -1 und $+1$ annehmen, wobei $r > 0$ auf einen positiven und $r < 0$ einen negativen umgekehrt proportionalen Zusammenhang hinweist. Bei $r = |1|$ liegt ein linearer Zusammenhang vor und bei $r = 0$ kein Zusammenhang zwischen den Variablen (Hedderich & Sachs, 2020). Bei parametrischen Variablen fand die Korrelationsmethode nach Pearson Verwendung, bei nicht parametrischen die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman. Entsprechend der Einteilung nach Cohen wird dabei ab $r > 0.1$ von einem schwachen Effekt gesprochen, ab $r > 0.3$ von einem mittleren Effekt und ab $r > 0.5$ von einem starken Effekt gesprochen.

Mit Hilfe von Kreuztabellen wurden die relativen Häufigkeiten kategorialer Variablen dargestellt. Zur Überprüfung der Unabhängigkeit wurde den statistischen Voraussetzungen folgend bei geringer Anzahl von Beobachtungen der exakte Fisher-Test, der keine Anforderungen an die Stichprobengröße stellt und bei größerer Anzahl von Beobachtungen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Anschließend wurde das relative Risiko (RR) berechnet. Das relative Risiko kann Werte zwischen 0 und unendlich annehmen, wobei ein Wert von 0 einem gleichen Risiko in den beiden Gruppen entspricht. Ein Wert von >1 weist auf ein höheres Risiko für die entsprechende Erkrankungen, verglichen mit der Vergleichsgruppe hin, ein Wert von <1 auf ein geringeres Risiko.

Zur Testung auf Unterschied zwischen Mittelwerten nicht normalverteilte Variablen wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test (U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney) verwendet, bei Normalverteilung kam der Student t-Test zur Anwendung. Voraussetzungen für den t-Test sind unabhängige Beobachtungsdaten, metrische Skalierung, Normalverteilung und Gleichheit der Varianzen (Hedderich & Sachs, 2020). Zunächst erfolgte die Überprüfung der Verteilung von

Variablen graphisch mittels Density-Plots oder Histogrammen. Bei Verdacht auf Normalverteilung wurde anschließend der Shapiro-Wilk Test zur formalen Prüfung auf mögliche Abweichung von der Normalverteilung angewendet. Dabei deutet ein signifikantes Ergebnis auf die Verletzung der Normalverteilungsannahme hin, weshalb ein non-parametrisches Verfahren indiziert ist. Bei einem p -Wert < 0.05 wurde somit keine Normalverteilung angenommen und anstatt des t -Test der Wilcoxon-Rangdifferenzen-Test für nichtparametrische Verfahren verwendet. Dieser setzt nur die Unabhängigkeit der Zufallsstichprobe, sowie eine ähnliche Verteilungsform voraus (Hedderich & Sachs, 2020). Beim Wilcoxon Test wird die Effektstärke r bei ≤ 0.3 als klein, bei $0,3 - 0,5$ als mittelgradig und ≥ 0.5 als groß angegeben.

Trotz Prüfung mehrerer Hypothesen anhand der gleichen Stichprobe wurde aufgrund des explorativen Charakters und der multiperspektivischen Betrachtung dieser Arbeit auf eine Adjustierung des Signifikanzniveau für multiples Testen weitgehend verzichtet. Bei offensichtlicher Notwendigkeit aufgrund einer uniperspektivischen Betrachtung erfolgte die konservative Adjustierung des alpha-Niveaus nach Bonferroni. Als Signifikanzniveau wurde 0.05 gewählt.

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangsbedingungen der beiden Geburtskohorten Kohorten A und B

Tabelle 3 bietet eine Übersicht über die Basisparameter der beiden zu vergleichenden Kohorten A (2008-2012, Kontrollgruppe) und B (2014-2017, Interventionsgruppe).

Tabelle 3: Basisparameter der beiden Kohorten

Parameter	Kohorte A n=119	Kohorte B n=170
Geschlecht		
Männlich	52 (44%)	78 (46%)
Weiblich	67 (56%)	92 (54%)
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)		
<28 SSW	34 (28.6%)	51 (30.0%)
28 – <30 SSW	61 (51.4%)	88 (51.8%)
>32 SSW	24 (20.0%)	31 (18.2%)
Geburtsgewicht (g)		
1000-1500g	75 (63%)	115 (68%)
500-999g	44 (37%)	55 (32%)
SGA bei Geburt	34 (28.6%)	41 (24.1%)
Kopfumfang bei Geburt (cm)		
	26.54 (±2.43)	26.60 (±2.16)
Entbindungsart		
Sectio	102 (87%)	144 (85%)
Notsectio	3 (3%)	3 (5%)
Vaginale Geburt	11 (10%)	18 (10%)
Mehrlinge		
Einling	86 (72%)	112 (66%)
Zwillinge	30 (25%)	51 (30%)
Drillinge	3 (3%)	7 (4%)
CRIB-Fehlbildungen		
keine Fehlbildung	116 (97%)	162 (95%)
leichte Fehlbildung	3 (3%)	8 (5%)
CRIB-Score		
	2.68 (± 2.84)	2.02 (±2.36)
Größtes Basendefizit in den ersten 12 Lebensstunden		
	5.69 (±3.21)	3.43 (±2.71)

Daten werden als Mittelwert (± Standardabweichung) oder Anzahl (%) gezeigt.

Das Gestationsalter bei Aufnahme schwankte zwar etwas zwischen den einzelnen Jahren, unterschied sich aber insgesamt zwischen den beiden Kohorten nicht (Abbildung 9). Im Mittel lag es in Kohorte A bei 29.53 SSW und in Kohorte B bei 29.57 SSW.

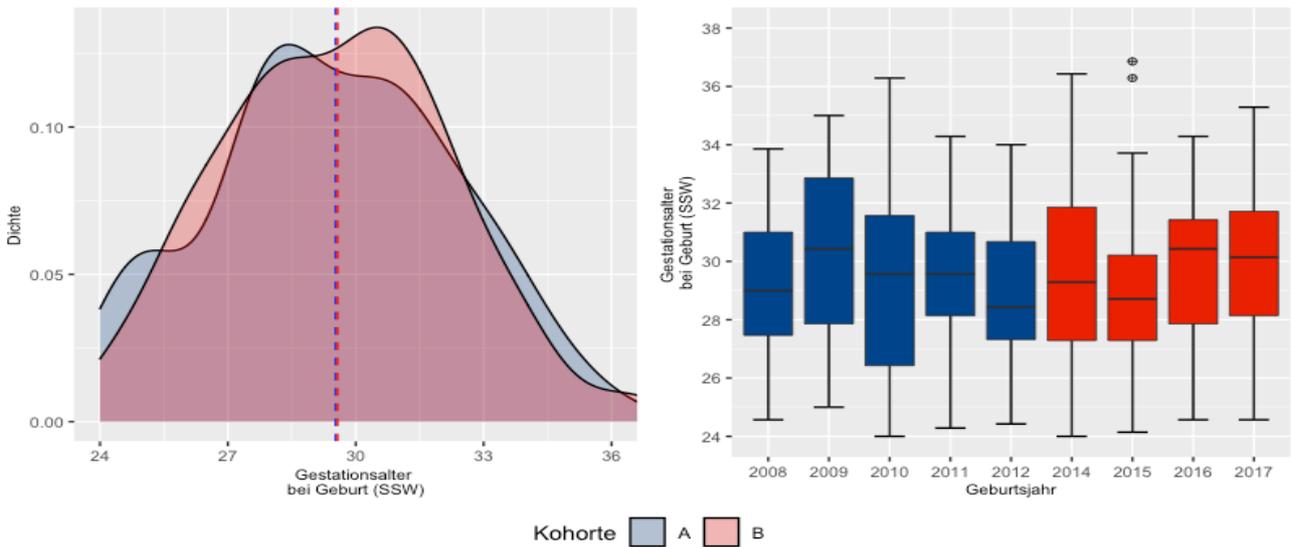


Abbildung 9: Gestationsalter bei Geburt für beide Kohorten insgesamt (links) und für die einzelnen Jahrgänge (rechts)

Auch das durchschnittliche Geburtsgewicht und der Kopfumfang der Frühgeborenen bei Geburt war in beiden Kohorten sehr ähnlich (Abbildung 10).

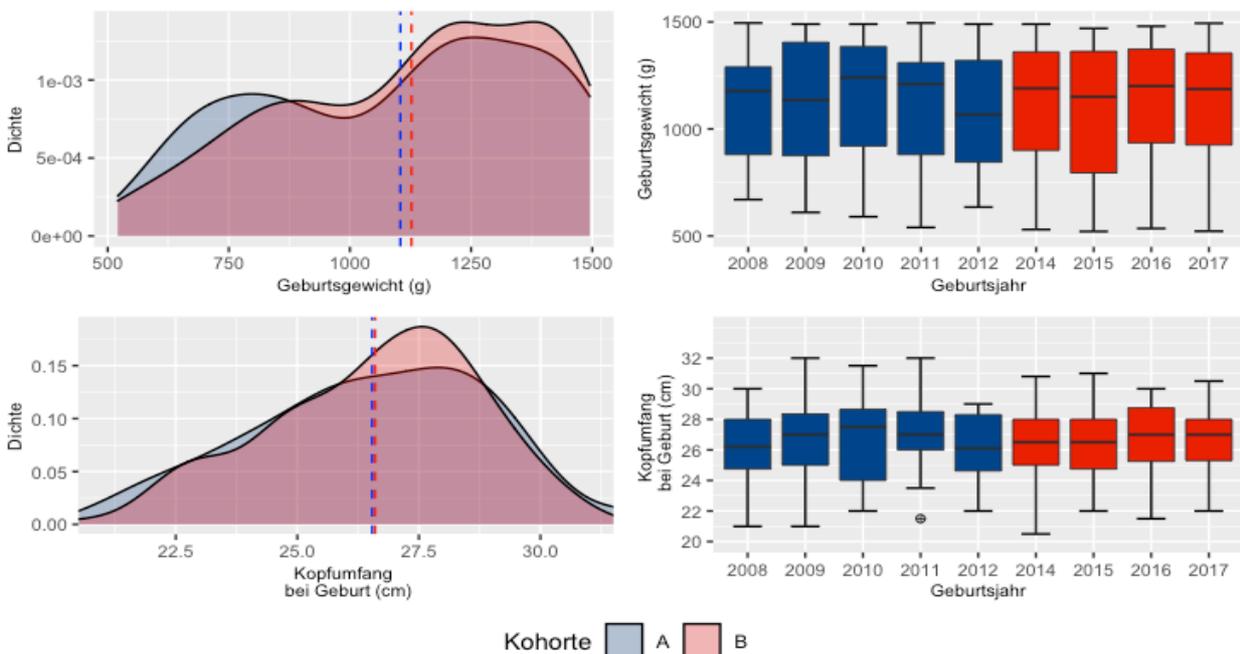


Abbildung 10: Geburtsgewicht und Kopfumfang bei Geburt für Kohorte A und B und für die einzelnen Jahrgänge (rechts)

Die Geschlechterverteilung, die Entbindungsart, der Anteil der Mehrlingsgeburten war in beiden Kohorten ähnlich, wobei in Kohorte B der Anteil der Zwillingsgeburten mit 30% etwas höher lag als in Kohorte A mit 25% (Anhang Kapitel 6.1). Auch der Anteil der verschiedenen Gestationsalter- und Geburtsgewichtgruppen war in beiden Kohorten vergleichbar. In Kohorte A waren mit 28.6% etwas

weniger Frühgeborene extremely preterm als in Kohorte B mit 30% und mit 20% etwas mehr Frühgeborene moderate to late preterm als in Kohorte B mit 18.2%. In Kohorte A war der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g mit 37% etwas höher als in Kohorte B mit 32%.

Bei Betrachtung der perinatalen Parameter zeigten sich Unterschiede im größten Basendefizit und dem CRIB-Score zwischen den beiden Kohorten (Abbildung 11). Beide Parameter waren in Kohorte B niedriger, wobei der Unterschied jeweils signifikant war.

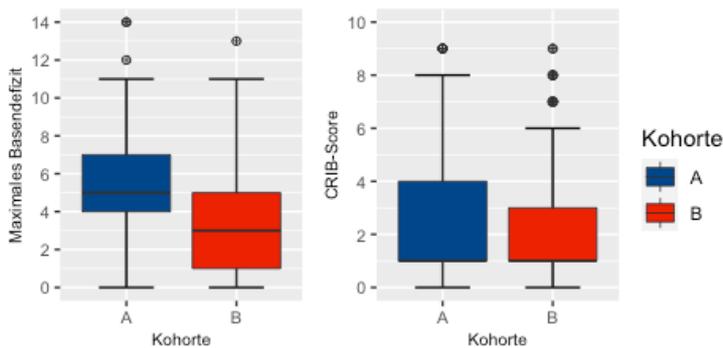


Abbildung 11: Maximales Basendefizit und CRIB-Score

4.2 Entlassparameter der beiden Kohorten

Bei Betrachtung der Entlassparameter zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Kohorten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Entlassdaten der beiden Kohorten

Parameter	Kohorte A n=119	Kohorte B n=170	p-Wert*
Entlassgewicht (g)	2783.78 (\pm 433.20)	2340.20 (\pm 301.90)	<0.05
Kopfumfang bei Entlassung (cm)	33.82 (\pm 2.68)	32.61 (\pm 2.30)	<0.05
Liegedauer (Tage)	68.30 (\pm 24.58)	54.35 (\pm 32.24)	<0.05
Gestationsalter bei Entlassung (Wochen)	39.29 (\pm 2.23)	37.33 (\pm 1.63)	<0.05

Daten werden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) angegeben, *t-Test oder Wilcoxon

Die Frühgeborenen in Kohorte B hatten eine signifikant kürzere Liegedauer und wurden im Mittel zwei Wochen früher entlassen (Abbildung 12). Somit war auch das Gestationsalter bei Entlassung in Kohorte B deutlich geringer. Dieser Unterschied zeigte sich in allen Gestationsaltergruppen.

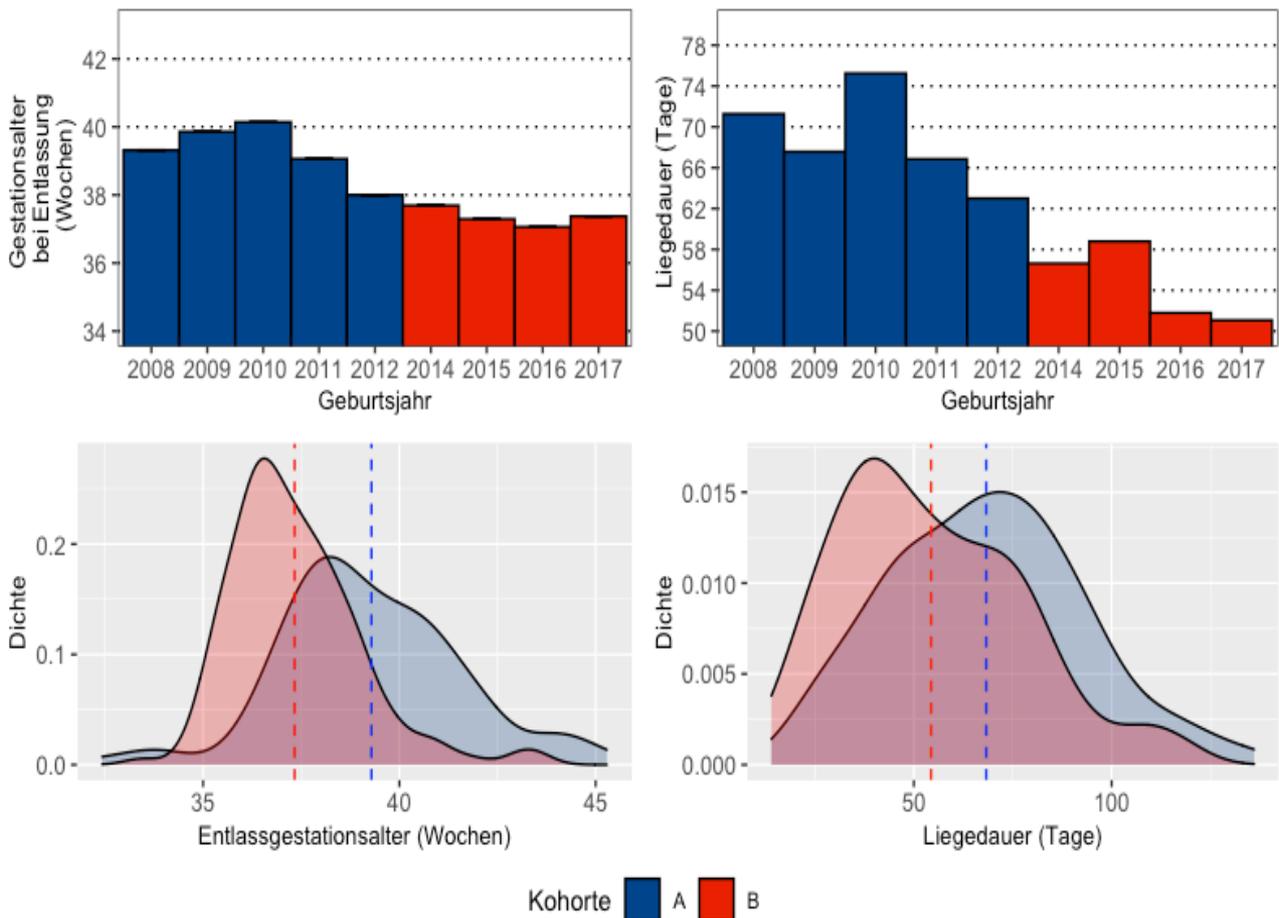


Abbildung 12: Entlassgestationsalter und Liegedauer im Jahresverlauf sowie als Dichteverteilung

Auch das Entlassgewicht und der Kopfumfang bei Entlassung war in Kohorte B signifikant geringer. Auf die Gewichtsentwicklung und die Entwicklung des Kopfumfanges in den beiden Kohorten wird in den folgenden Kapiteln noch detaillierter eingegangen.

4.3 Ernährung

4.3.1 Enterale Nahrungsmengen in den ersten Lebenstagen

Abbildung 13 und Tabelle 5 geben eine Übersicht über die insgesamt zugeführte enterale Nahrungsmenge, also die Summe aus Formulanahrung, Muttermilch und Spendermilch an den Lebenstagen 3,5,7 und 10 für die beiden Geburtskohorten A und B.

Tabelle 5: Nahrungsmengen an LT 3,5,7 und 10

Nahrungs- menge (ml/kgKG/d)	Kohorte A n= 118		Kohorte B n= 168		p-Wert*	Effektstärke (r)
	Mittelwert (±SD)	Median	Mittelwert (±SD)	Median		
LT3	49.08 (±24.64)	46.16	68.0 (±21.9)	68.01	< 0.001	-0.399
LT5	82.01 (±36.00)	81.40	110.1 (±30.6)	115.00	< 0.001	-0.383
LT7	110.58 (±44.44)	120.12	134.2 (±32.7)	141.86	< 0.001	-0.279
LT 10	143.80 (± 42.92)	155.20	151.0 (±52.9)	152.94		

*Wilcoxon aufgrund Verletzung der Normalverteilung

Zur Signifikanztestung der Nahrungsmengenunterschiede wurde aufgrund eines signifikanten Shapiro Tests der Wilcoxon gewählt. Aufgrund der multiplen Testung erfolgte die Alphafehler-Kumulierung nach der dem konservativen Verfahren von Bonferroni. Das ermittelte Alpha-Niveau bei drei Testungen lag bei $0.05/3 = 0.01666$. Die Menge der enteralen Nahrungsmengen war dabei an allen drei getesteten Lebenstagen in Kohorte B signifikant höher als in Kohorte A. Die Effektstärke lag dabei bei Lebenstag 3 und Lebenstag 5 im mittleren Bereich und an Lebenstag 7 im kleinen Bereich. Da am 10. Lebenstag bei einem Zielvolumen von 150 ml/kg/d keine relevanten Unterschiede zu erwarten waren, wurde hier folglich nicht auf Signifikanz geprüft. Deskriptiv zeigt sich jedoch, dass auch an LT 10 in Kohorte B die enterale Menge höher war als in Kohorte A.

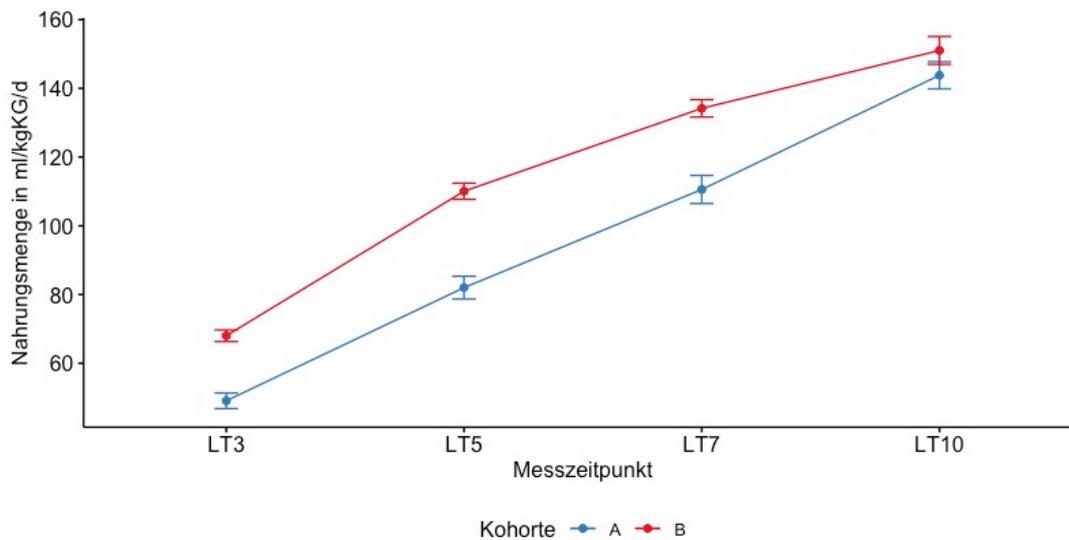


Abbildung 13: Verlauf der enteralen Nahrungsmenge an Lebenstag 3, 5, 7 und 10

4.3.2 Zeitraum bis zur vollen enteralen Ernährung

Als Tag der vollen enteralen Ernährung wurde der Tag definiert, an dem zum ersten Mal 130 ml/kgKG enterale Nahrungszufuhr erreicht wurde. Tabelle 7 fasst die Ergebnisse für die gesamten Kohorten sowie unterschiedliche Gestationsalter- und Geburtsgewichtgruppen zusammen.

Tabelle 6: Zeitspanne bis 130 ml/kgKG/d erreicht in Abhängigkeit vom GG und GA

Tag 130 ml/kg/d Erreicht	Kohorte A			Kohorte B			p-Wert*	Effektstärke (r)
	n	Mittelwert (±SD)	Median	n	Mittelwert (±SD)	Median		
Gesamte Kohorte	118	9.29 (±4.85)	8	168	7.35 (±3.59)	6	<0.001	-0.278
<28 SSW	34	12.0 (±6.38)	10	51	9.88 (±4.41)	9		
28 - 32 SSW	61	8.81 (±3.68)	8	86	7.04 (±2.65)	6		
>32 SSW	23	6.52 (±2.04)	6	31	5.23 (±0.96)	5		
GG 500 – 999g	44	11.75 (±5.77)	10	54	9.53 (±4.16)	8.5		
GG 1000 – 1500g	74	7.83 (±3.50)	7	114	6.64 (±2.44)	6		

*Wilcoxon aufgrund Verletzung der Normalverteilung, GG= Geburtsgewicht

Der Median lag in Kohorte A bei 8 Tagen und in Kohorte B bei 6. Der Unterschied war signifikant ($p < 0.001$). Die Effektstärke lag im kleinen bis mittleren Bereich (Tabelle 6). Bei der Betrachtung unterschiedlicher Gestationsalter und Geburtsgewichtgruppen zeigte sich in allen Untergruppen ein

Unterschied zwischen den beiden Kohorten, wobei Kohorte B stets früher 130 ml/kgKG/d erreichte (Tabelle 6).

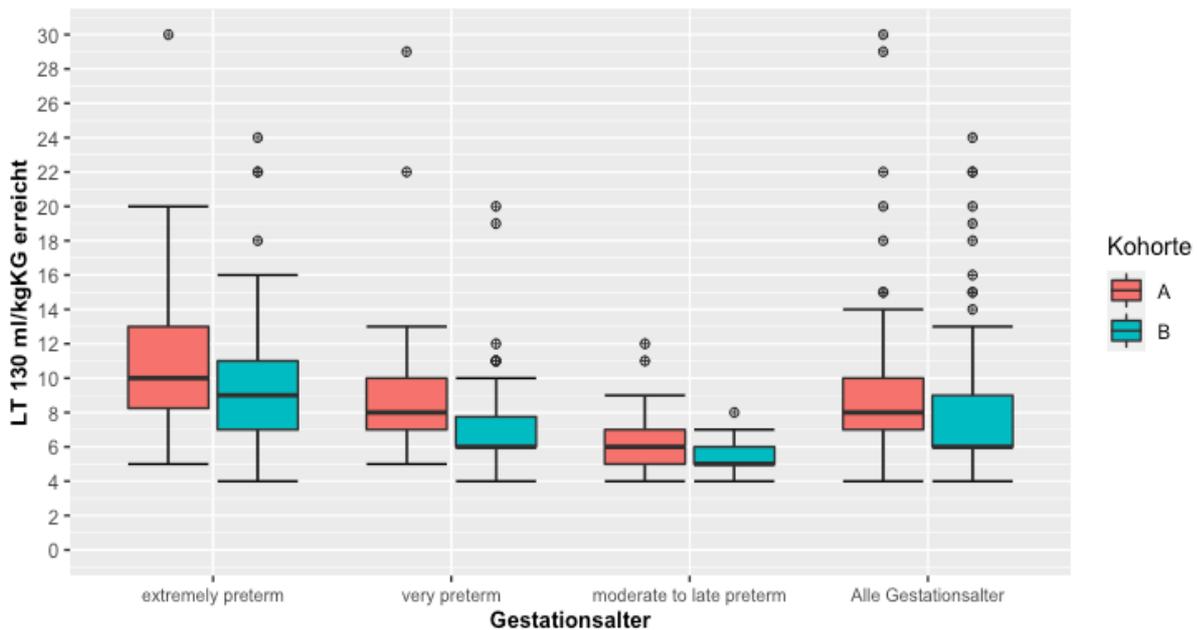


Abbildung 14: Zeitspanne in der 130 ml/kgKG/d enterale Nahrungszufuhr erreicht wurde

Anschließend wurde betrachtet, wieviel Prozent der VLBW-Frühgeborenen der jeweiligen Kohorte im zeitlichen Verlauf das Ziel von 130 ml/kgKG pro Tag erreichen (Tabelle 7). Auch hier waren deutliche Unterschiede zwischen den Kohorten ersichtlich.

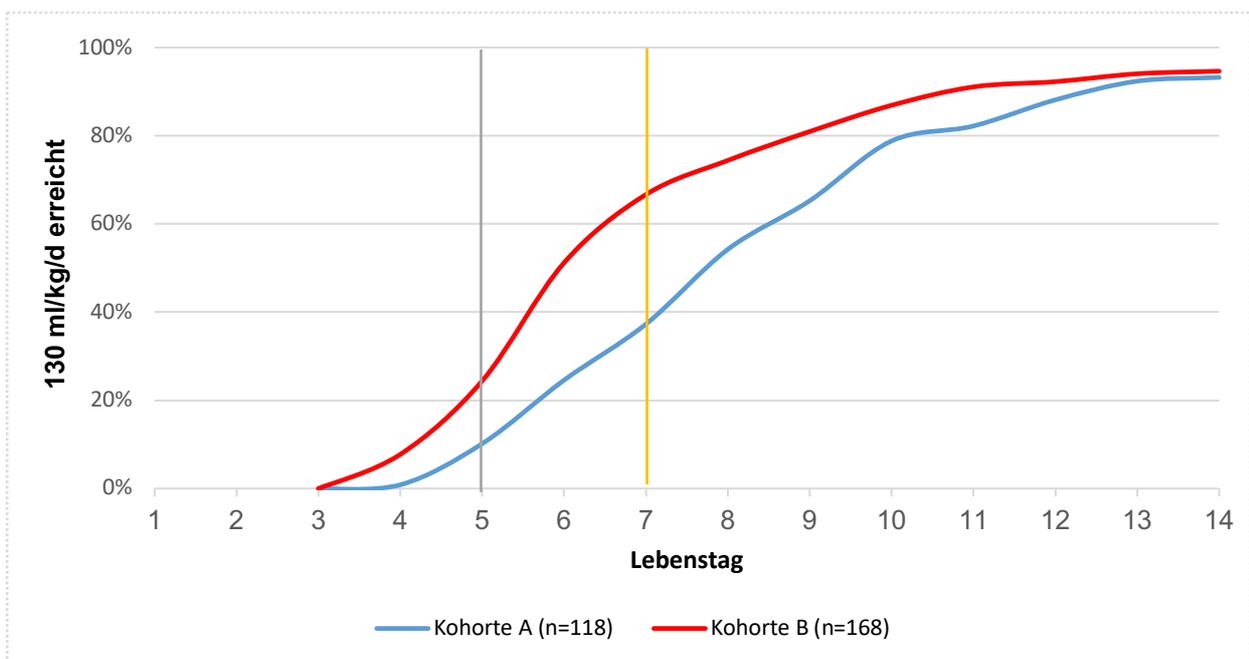


Abbildung 15: Prozentzahl der Frühgeborenen, die 130 ml/kgKG/d erreicht haben im zeitlichen Verlauf

Beispielsweise erreichten in Kohorte A 37% der Patienten und in Kohorte B 67% das Ziel in der ersten Lebenswoche. An Lebenstag 10 waren es in Kohorte A 79% und in Kohorte B 87%. Nach zwei Lebenswochen in Kohorte A 95% und in Kohorte B 97% (Tabelle 7).

Tabelle 7: Prozentzahl der Frühgeborenen, die 130 ml/kgKG/d erreicht haben im Tagesverlauf

Lebenstag	Kohorte A		Kohorte B	
	n	%	n	%
4	1	1%	13	8%
5	12	10%	41	24%
6	29	25%	86	51%
7	44	37%	112	67%
8	64	54%	125	74%
9	77	65%	136	81%
10	93	79%	146	87%
11	97	82%	153	91%
12	104	88%	155	92%
13	109	92%	158	94%
14	110	93%	159	95%
16	112	95%	162	96%
18	113	96%	163	97%
20	114	97%	165	98%
22	115	97%	167	99%
24	115	97%	168	100%
30	117	99%		
37	118	100%		

Auch nach Unterteilung der Frühgeborenen in unterschiedliche Gestationsalter zeigte sich der Unterschied (Abbildung 16). Bei der Subgruppe mit Gestationsalter <28 SSW erreichten in Kohorte A 12% in der ersten Lebenswoche das Ziel von 130 ml/kgKG/d. In Kohorte B waren es 35%. An Lebenstag 10 waren es 56% in Kohorte A und 71% in Kohorte B. Nach zwei Wochen waren es 82% bzw. 86%. Bei den Frühgeborenen mit GA 28 – <32 SSW erreichten in Kohorte A 36% innerhalb der ersten Lebenswoche das Ziel. In Kohorte B waren es 74%. Bei den Frühgeborenen mit Gestationsalter $32 \geq$ SSW erreichten in Kohorte A 87% das Ziel in der ersten Lebenswoche, während es in Kohorte B 97% waren.

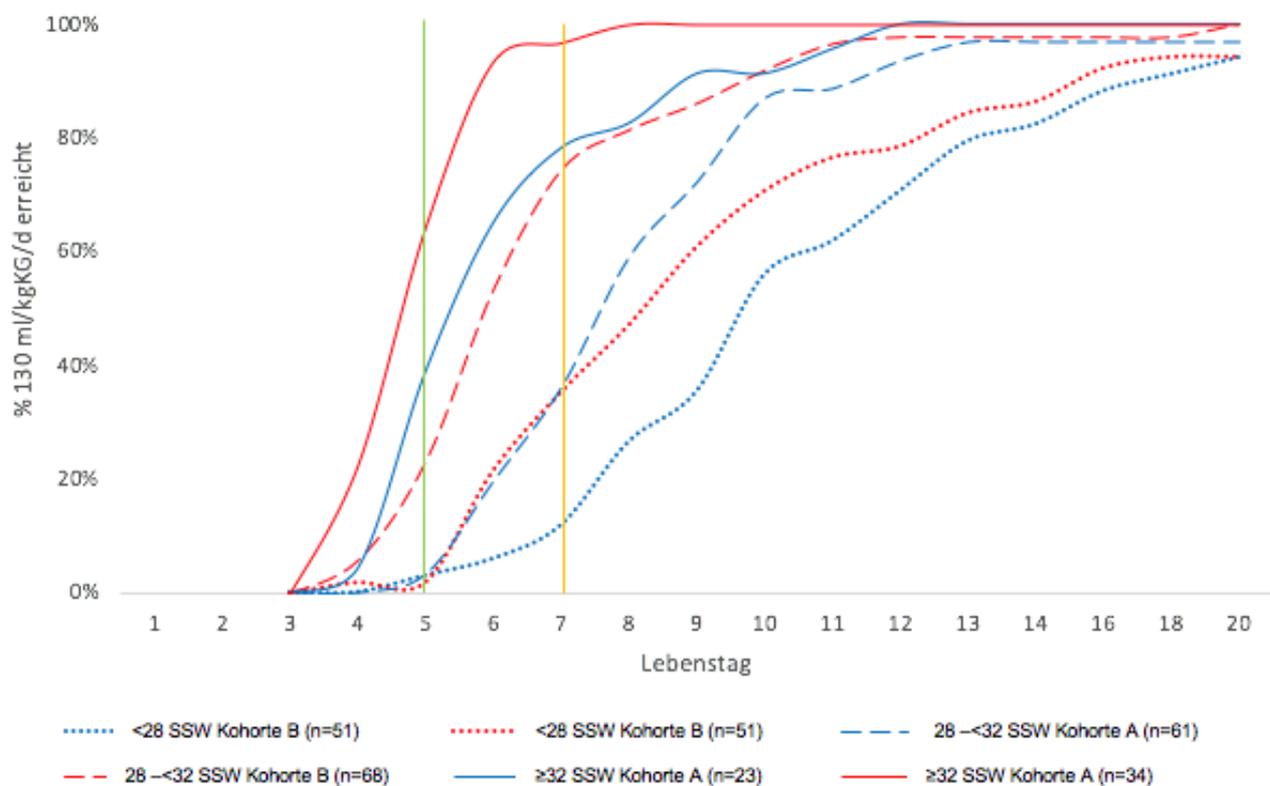


Abbildung 16: Vergleich der Prozentzahl der Frühgeborenen die 130 ml/kgKG/d erreicht haben im zeitlichen Verlauf für verschiedene Gestationsalter

4.3.3 Muttermilchernährung

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Art der Ernährung bei Entlassung, sowie im poststationären Verlauf dargestellt. Abbildung 17 gibt eine Übersicht über den Verlauf der Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen, sowie die Anzahl der vorliegenden Daten zu den verschiedenen Zeitpunkten.

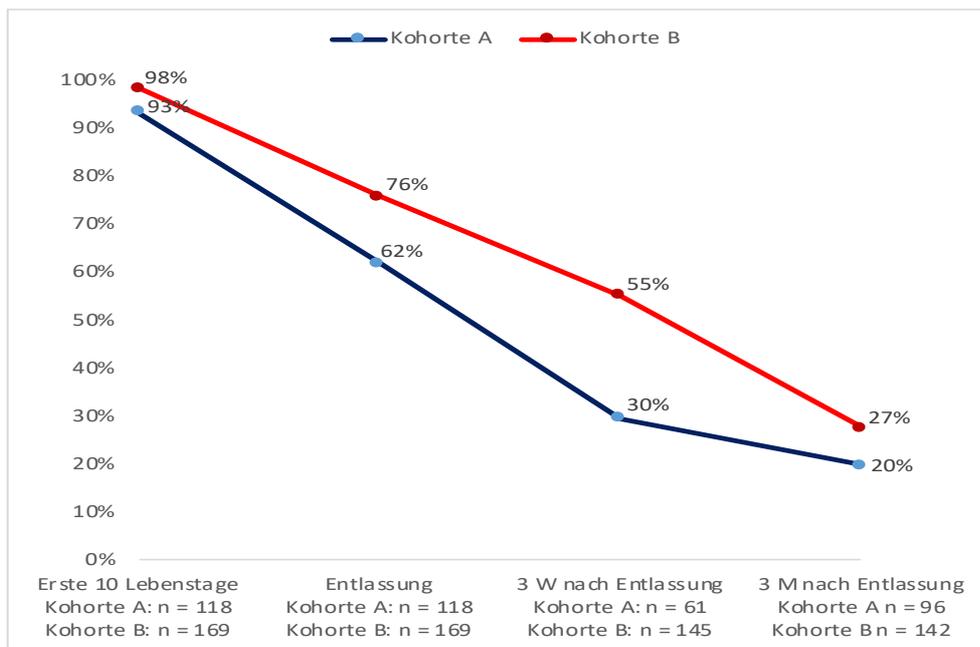


Abbildung 17: Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen der beiden Kohorten im zeitlichen Verlauf

4.3.3.1 Muttermilchernährung in den ersten zehn Lebenstagen

Zunächst wurde die Art der Ernährung in den ersten zehn Lebenstagen bestimmt. In Kohorte A war bei 93% der Patienten Muttermilch Bestandteil der Nahrung, in Kohorte B bei 98%. Respektive wurden in den Kohorten A und B, 7% bzw. 2% der Frühgeborenen ausschließlich mit Formulanahrung ernährt (Abbildung 18).

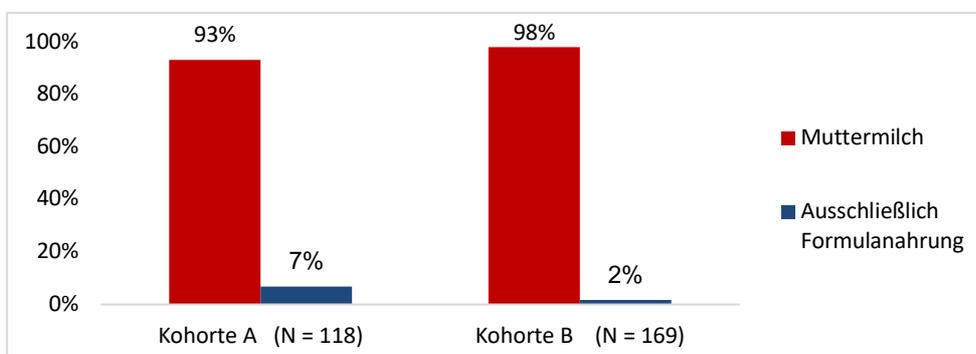


Abbildung 18: Art der Ernährung in den ersten zehn Lebenstagen in beiden Kohorten

4.3.3.2 Muttermilchernährung bei Entlassung

Abbildung 19 zeigt die Art der Ernährung bei Entlassung für die gesamte Kohorte sowie unterteilt in die verschiedene Gestationsaltergruppen. In Kohorte A wurden 62% der Patienten mit Muttermilch ernährt und 76% in Kohorte B. Dieser Unterschied war im Chi-Quadrat-Test signifikant ($p < 0.005$). Außerdem wurden die Frühgeborenen in Kohorte B häufiger vollständig mit Muttermilch ernährt (66% vs. 45%). 38% in Kohorte A und 24% in Kohorte B wurden ausschließlich mit Formulanahrung ernährt.

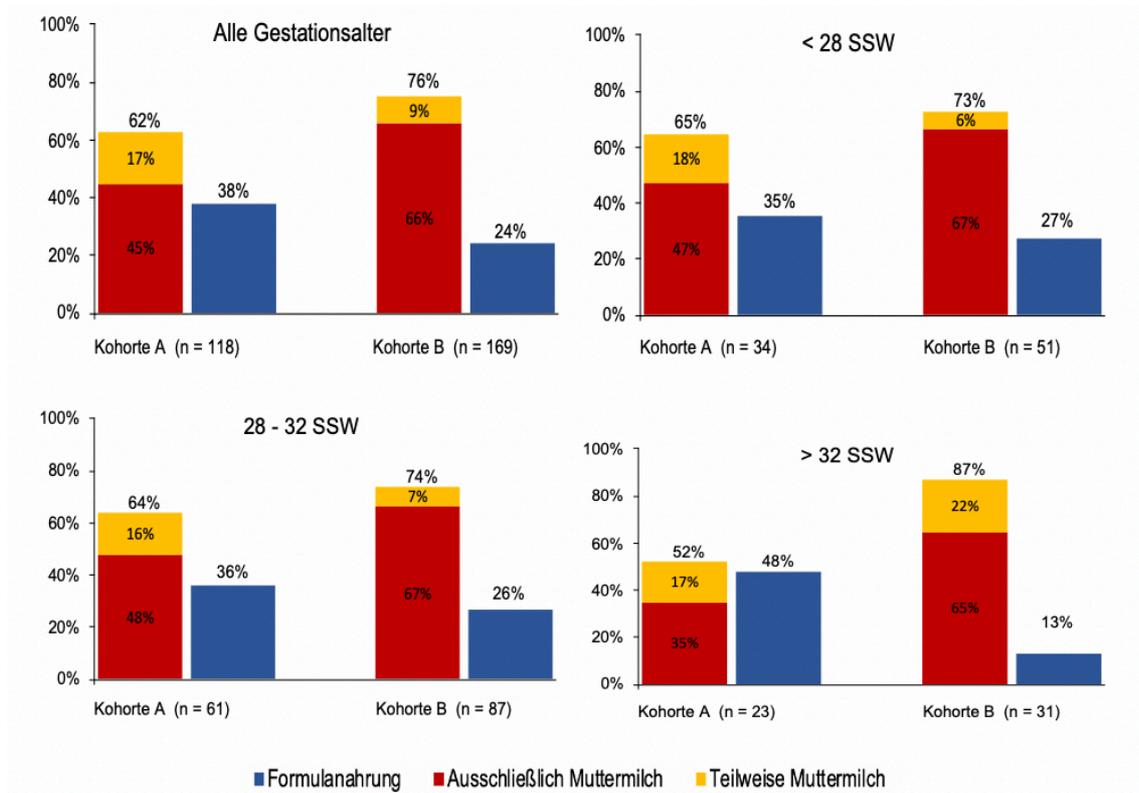


Abbildung 19: Vergleich der Ernährungsart bei Entlassung für alle Frühgeborenen sowie aufgeteilt nach Gestationsaltergruppen

Bei Frühgeborenen >32. SSW zeigte sich der größte Unterschied zwischen den Kohorten. Hier wurden in Kohorte A nur 52% mit Muttermilch ernährt, davon 35% voll und 17% teilweise. In Kohorte B wurden in dieser Gestationsaltergruppe 87% insgesamt mit Muttermilch ernährt, davon 65% voll und 22% teilweise. Für Frühgeborene mit Geburt zwischen der 28. und der 32. SSW zeigte sich ein kleinerer Unterschied. In Kohorte A wurden hier 64% mit Muttermilch ernährt, davon 48% vollständig und 16% teilweise. In Kohorte B wurden 74% mit Muttermilch ernährt, davon 67% vollständig und 7% teilweise. Für Frühgeborene mit Geburt vor der 28 SSW zeigte sich ein ähnliches Bild. Hier wurden in Kohorte A 65% mit Muttermilch ernährt, davon 47% vollständig und 18% teilweise. In Kohorte B wurden insgesamt 73% der Patienten mit Muttermilch ernährt, davon 67% vollständig und 6% teilweise.

4.3.3.3 Muttermilchernährung im poststationären Verlauf

Für den Analyse der Ernährungsart im poststationären Verlauf wurden die Daten bei Wiedervorstellung nach drei Wochen und nach drei Monaten erhoben. Dabei wurde der Anteil der mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen einerseits bezogen auf die gesamte Kohorte mit vorhanden Daten dargestellt, also auch für die, die bei Entlassung schon keine Muttermilch mehr erhielten. In einer weiteren Analyse wurden nur die Patienten weiterverfolgt, die bei Entlassung noch Muttermilch erhielten. Dabei ist zu beachten, dass insbesondere zum Zeitpunkt drei Wochen nach Entlassung für viele Patienten keine Daten vorlagen.

Da die realen Erhebungstermine zeitlich um den definierten Termin schwanken, wurde zunächst bestimmt, ob der Abstand der Erhebungstermine zum Entlasstermin für beide Kohorten vergleichbar war. Abbildung 20 veranschaulicht den zeitlichen Abstand vom Entlasstermin für die beiden Erhebungstermine. Der Erhebungszeitpunkt nach drei Wochen zeigte sich dabei für beide Kohorten graphisch sehr ähnlich und der Unterschied war auch nicht signifikant ($p > 0.05$). Der Erhebungszeitpunkt nach drei Monaten war in Kohorte B etwas früher, allerdings erreichte auch dieser Unterschied keine Signifikanz ($p > 0.05$).

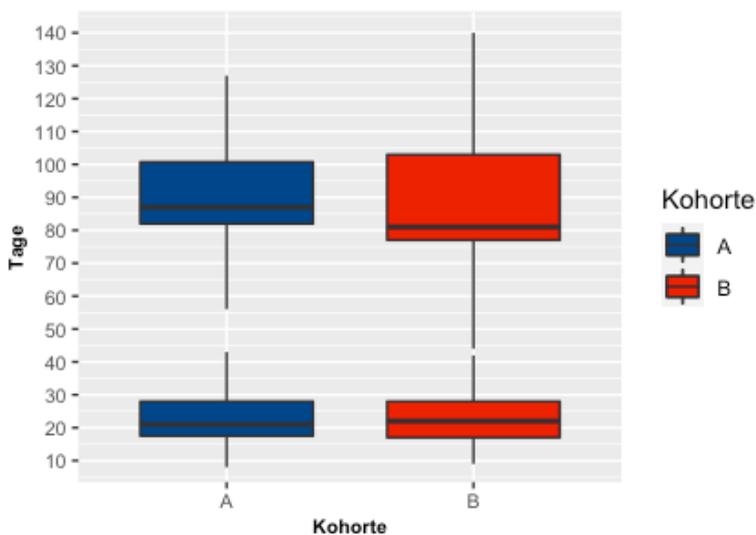


Abbildung 20: Zeitlicher Abstand der Erhebungstermine für die Muttermilchernährung vom Entlasstermin

Um die unterschiedliche Liegedauer zu berücksichtigen, wurde für beide Kohorten zusätzlich das durchschnittliche Lebensalter der Frühgeborenen bei den Erhebungsterminen errechnet (Tabelle 8). Eine zeitliche Differenz von etwa zwei Wochen war dabei bei allen Erhebungsterminen zu beobachten.

Tabelle 8: Umrechnung der Erhebungszeitpunkte in Lebensstage

	Kohorte A		Kohorte B		Differenz (Tage)
	<i>n</i>	<i>Lebensstag</i>	<i>n</i>	<i>Lebensstag</i>	
	Mittelwert		Mittelwert		
Entlassung	118	68	169	54	14
3 W nach Entlassung	61	89	145	76	13
3 M nach Entlassung	96	154	142	135	19

4.3.3.3.1 Drei Wochen nach Entlassung

Drei Wochen nach Entlassung wurden in Kohorte A noch 30% mit Muttermilch ernährt, davon 28% vollständig und 2% teilweise. In Kohorte B wurden dagegen noch 55% mit Muttermilch ernährt, davon 39% vollständig und 16% teilweise (Abbildung 21).

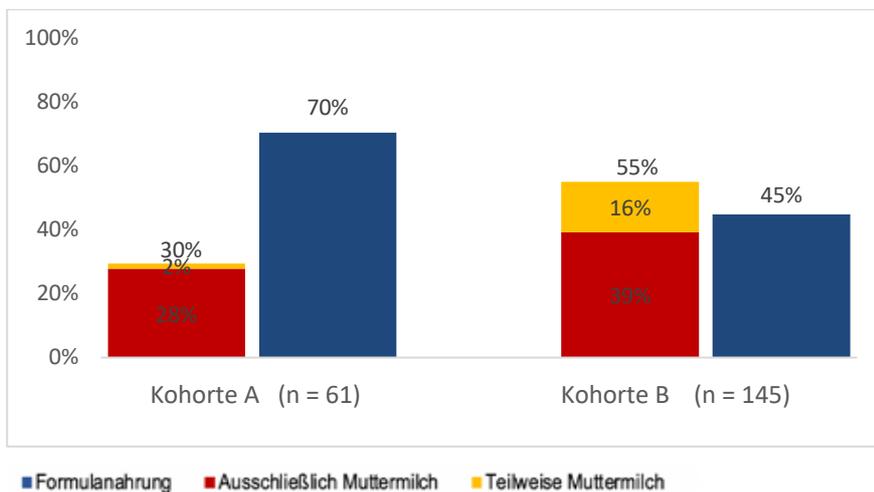


Abbildung 21: Art der Ernährung drei Wochen nach Entlassung

Berücksichtigt man nur die Patienten, die bei Entlassung noch Muttermilch erhielten, zeigt sich folgendes Bild. Von den Patienten, die in Kohorte A bei Entlassung Muttermilch erhielten, wurden noch 58% mit Muttermilch ernährt, davon 55% vollständig und 3% teilweise. In Kohorte B wurden von den Patienten, die bei Entlassung Muttermilch erhielten, mit 77% noch deutlich mehr mit Muttermilch ernährt, davon 55% vollständig und 22% teilweise (Abbildung 22).

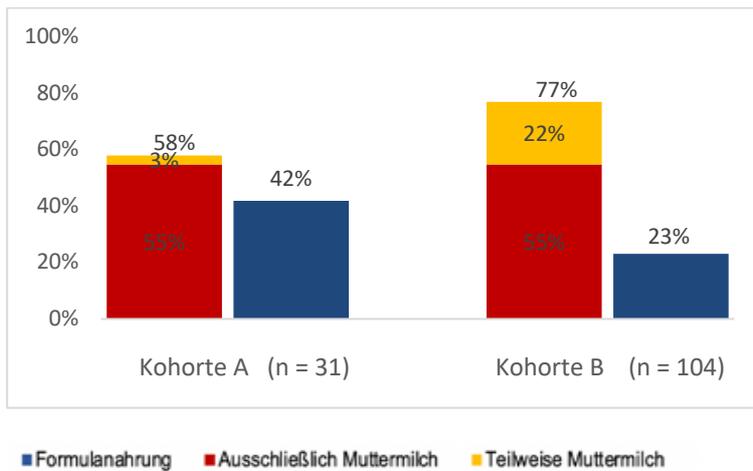


Abbildung 22: Art der Ernährung drei Wochen nach Entlassung für Patienten, die bei Entlassung mit Muttermilch ernährt wurden

4.3.3.3.2 Drei Monate nach Entlassung

Auch drei Monate nach Entlassung wurde sowohl die Quote an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen für die gesamte Kohorte als auch nur für die Patienten, die bei Entlassung Muttermilch erhielten, dargestellt. Hier waren keine großen Unterschiede mehr ersichtlich. Zwar zeigte sich, dass auch nach drei Monaten in Kohorte A mit 20% immer noch etwas weniger Frühgeborene mit Muttermilch ernährt wurden, als in Kohorte B mit 27%. (Abbildung 23).

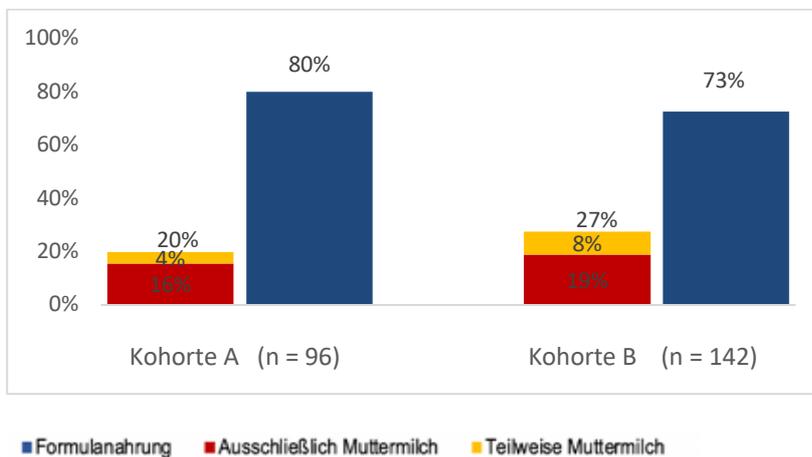


Abbildung 23: Art der Ernährung drei Monate nach Entlassung

Bei ausschließlicher Betrachtung der Frühgeborenen, die bei Entlassung noch mit Muttermilch ernährt wurden, zeigten sich jedoch keine Unterschiede mehr zwischen den Kohorten (Abbildung 24).

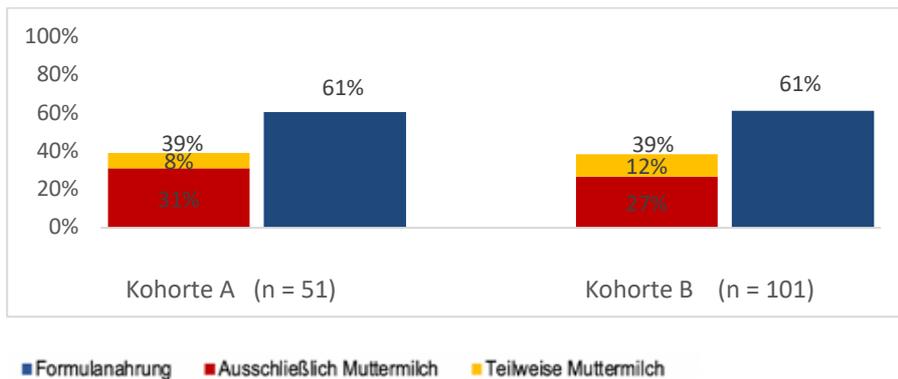


Abbildung 24: Art der Ernährung nach drei Monaten für Frühgeborene, die bei Entlassung noch mit Muttermilch ernährt wurden

4.4 Ernährungsassoziierte Qualitätsindikatoren

4.4.1 ZVK-Liegedauer

In Kohorte A erhielten 69 (57.9%) der Frühgeborenen einen Zentralen Venenkatheter. In Kohorte B lag der Anteil mit 142 (83.5%) deutlich höher. Dabei war die ZVK-Liegedauer sowohl im Mittelwert als auch im Median in Kohorte B deutlich geringer (Tabelle 9). Der Unterschied war signifikant und lag mit einer Effektstärke von $r = 0.364$ für die gesamte Kohorte im mittleren Bereich.

Tabelle 9: Vergleich der ZVK-Liegedauer der Frühgeborenen mit mindestens einem ZVK-Tag

ZVK- Tage	Kohorte A			Kohorte B			p-Wert	Effekt- stärke (r)
	n (%)	Mittelwert (±SD)	Median	n (%)	Mittelwert (±SD)	Median		
Gesamte Kohorte	69 (58%)	11.68 (±8.39)	9	142 (84%)	7.37 (±5.94)	6	<0.001	0.364
<28 SSW	31 (91%)	14.97 (±9.68)	11	51 (100%)	10.33 (±8.41)	7	<0.005	0.346
28 - 32 SSW	33 (54%)	8.45 (±5.82)	7	78 (89%)	5.87 (±3.02)	5	<0.005	0.260
>32 SSW	5 (21%)	12.60 (±4.93)	11	13 (42%)	4.69 (±1.32)	4		

Die Unterschiede zeigten sich auch nach Unterteilung in die verschiedenen Gestationsaltergruppen, wobei aufgrund der geringen Fallzahl bei den late preterm Frühgeborenen auf eine Signifikanztestung verzichtet wurde (Abb. 15).

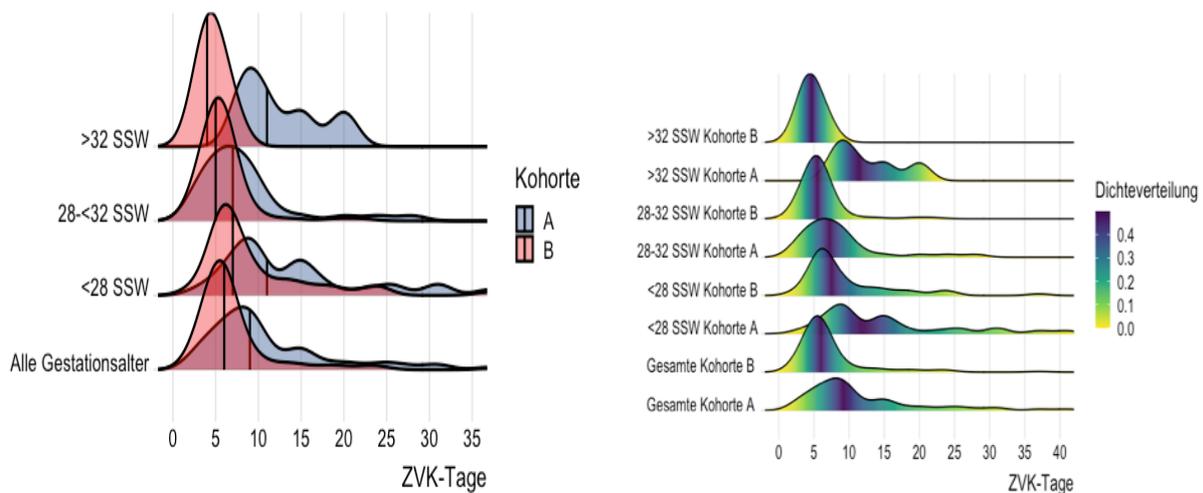


Abbildung 25: Dichteverteilung der ZVK-Liegedauer für die verschiedenen Gestationsaltergruppen

4.4.2 Late-onset Sepsis

Tabelle 10: Kreuztabelle für den Qualitätsindikator LOS

	Kohorte A	Kohorte B	Gesamt
	<i>n</i> / (%)	<i>n</i> / (%)	<i>n</i> / (%)
Sepsis	18 (15.1%)	5 (2.9%)	23 (8.0%)
Keine Sepsis	101 (84.9%)	165 (97.1%)	266 (92.0%)
Gesamt	119	170	289

In Kohorte A erkrankten 18 (15.1%) an einer LOS, in Kohorte B fünf (2.9%). Der Unterschied war dabei signifikant ($p=0.0002$). Das relative Risiko an einer LOS zu erkranken war in Kohorte A 5.143-mal höher als in Kohorte B. In Kohorte A waren von den 18 Septitiden fünf mit einem liegenden ZVK assoziiert und weitere fünf mit einem liegenden PVK. Bei acht Patienten lag kein Katheter vor. In Kohorte B waren von den fünf Sepsen eine mit einem ZVK assoziiert und eine mit einem PVK. Bei drei Sepsen lag kein Katheter vor. In der Subgruppe der extremely preterm infants traten in Kohorte A neun LOS-Fälle und in Kohorte B drei LOS-Fälle auf. Bei den very preterm infants erkrankten acht Frühgeborene in Kohorte A und zwei in Kohorte B an einer LOS. Ein Frühgeborenes >32 SSW erkrankte in Kohorte A an einer LOS.

4.4.3 Nekrotisierende Enterokolitis

Tabelle 11: Kreuztabelle für den Qualitätsindikator NEC

	Kohorte A	Kohorte B	Gesamt
	<i>n / (%)</i>	<i>n / (%)</i>	
NEK	4 (3.4%)	1 (0.6%)	5 (1.7%)
Keine NEK	115 (96.6%)	169 (99.4%)	284 (98.3%)
Gesamt	119	170	289

In Kohorte A trat bei vier Patienten eine NEK auf (3.4%), wovon eine zu einer enteralen Operation führte (0.84%). In Kohorte B trat eine NEK auf, die auch operiert werden musste (0.6%). Das relative Risiko an einer NEK zu erkranken war in Kohorte A 5.71-mal höher als in Kohorte B. Der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p = 0.65$). In Kohorte A erkrankten zwei extremely preterm infants und zwei very preterm infants an einer NEC, in Kohorte B ein extremely preterm infant.

4.5 Wachstumsparameter

4.5.1 Gewichtsentwicklung

Für den Vergleich der Gewichtsentwicklung in Kohorte A und B wurden zunächst die Gewichte und Z-Scores bei Geburt, bei Erreichen eines Gestationsalters von 35 Wochen und bei Entlassung verglichen. Als Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit wurde die Z-Score Differenz zwischen Geburt und 35 Wochen, sowie zwischen Geburt und Entlassung verwendet, sowie die Gewichtszunahme in g/kg/d zwischen Geburt und den beiden Erhebungszeitpunkten.

Kohortenübergreifend zeigt sich mit $r = 0.77$ eine hohe Korrelation zwischen den Wachstumsgeschwindigkeitsmaßen der Z-Score Differenz und der Growth Velocity Methode nach Patel. Allerdings unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den beiden Methoden bei einem erheblichen Anteil der Frühgeborenen (Abbildung 26).

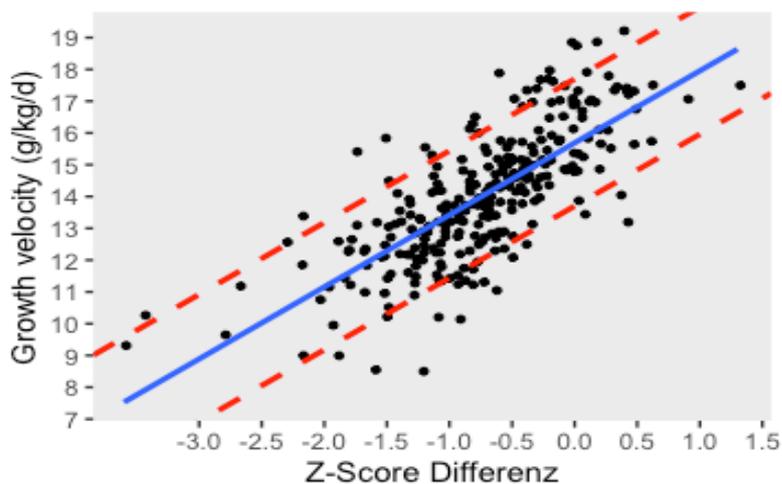


Abbildung 26: Korrelation zwischen Z-Score Differenz und Growth Velocity (Gesamte Kohorte, n=299).

Die roten Linien markieren den von Simon et al. als klinisch relevant beschriebenen Unterschied von >2 g/kg/d oberhalb und unterhalb des Mittelwerts (blaue Linie) (Simon et al., 2019)

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die verschiedenen Wachstumsparameter der beiden Kohorten zu den verschiedenen Zeitpunkten und Tabelle 13 nach Unterteilung in die verschiedenen Gestationsaltergruppen.

Tabelle 12: Vergleich der Gewichtsparemeter bei Geburt, bei Erreichen von 35+0 Gestationsalter und bei Entlassung

	Kohorte A	Kohorte B	<i>p- Wert</i>
Geburt			
n	119	170	
Gewicht (g)	1104.16 (± 283.16)	1126.88 (± 268.92)	
LGA (>90. Perzentile)	2 (1.6%)	1 (0.6%)	
AGA (10. - 90. Perzentile)	83 (69.8%)	128 (75.3%)	>0.05
SGA (<10. Perzentile)	34 (28.6%)	41 (24.1%)	>0.05
<3. Perzentile	14 (11.7%)	14 (8.2%)	>0.05
Z-Score	-0.635 (± 1.03)	-0.590 (± 0.93)	>0.05
Gestationsalter 35+0			
Anzahl	116	167	
Gewicht (g)	1889.54 (± 344.34)	1902.36 (± 312.96)	
Z-Score	-1.31 (± 0.86)	-1.26 (± 0.78)	
Δ Z-Score (Geburt - 35+0)	-0.70 (± 0.68)	-0.70 (± 0.54)	>0.05
Growth Velocity (g/kg/d)	14.17 (± 1.99)	14.14 (± 2.09)	
Entlassung			
Anzahl	119	170	
Entlassgewicht (g)	2783.78 (± 433.20)	2340.2 (± 301.90)	<0.05
Z-Score	-1.24 (± 0.94)	-1.42 (± 0.86)	>0.05
Δ Z-Score (Geburt - Entlassung)	-0.61 (± 0.72)	-0.83 (± 0.63)	<0.05
Growth Velocity (g/kg/d)	14.00 (± 1.99)	14.04 (± 2.09)	

Daten werden als Anzahl (Prozent) oder Mittelwert (\pm Standardabweichung) angegeben

Wie bereits in Kapitel 4.1 dargestellt war das Geburtsgewicht in beiden Kohorten, sowie der Anteil der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g und über 1000g ähnlich. Auch die Mittelwerte der Z-Scores bei Geburt unterschieden sich zwischen den beiden Kohorten kaum. Sie lagen in Kohorte A im Mittel bei -0.635 und in Kohorte B bei -0.590.

In Kohorte A war der Anteil der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (SGA) mit 11.7% vs. 8.2% in Kohorte B etwas höher (Abbildung 27). Auch der Anteil der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile lag mit 11.7% vs. 8.2% in Kohorte A etwas höher. Allerdings waren diese Unterschiede in der Zusammensetzung der Kohorten nicht signifikant.

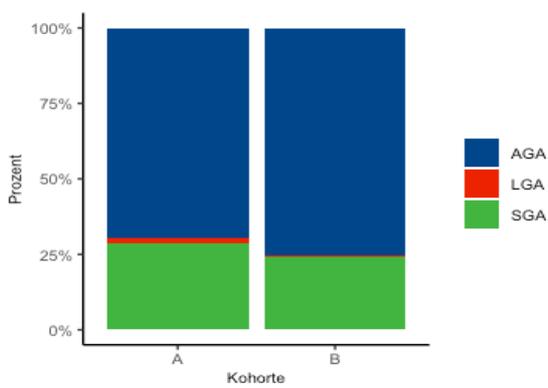


Abbildung 27: Anteil der SGA, AGA und LGA Frühgeborenen in beiden Kohorten

Bei Betrachtung der Gewichtsentwicklung bis zum Erreichen eines Gestationsalters von 35 Wochen zeigten sich zwischen der gesamten Kohorte A und B keine Unterschiede. Die Z-Score Differenzen und die Growth Velocity war in beiden Kohorten sehr ähnlich. Nur bei Betrachtung der Untergruppen zeigten sich kleinere Unterschiede (Tabelle 13). Während die extremely preterm Frühgeborenen in Kohorte B eine etwas höhere Z-Score Differenz und eine etwas niedrigere Wachstumsgeschwindigkeit in g/kg/d im Vergleich zu Kohorte A aufwiesen, lag die Z-Score Differenz in Kohorte B bei den very preterm Frühgeborenen etwas niedriger und die Wachstumsgeschwindigkeit etwas niedriger.

Tabelle 13: Verlauf der Gewichtsentwicklung, Z-Scores und Growth Velocity für verschiedene Gestationsaltergruppierungen

	<u><28 SSW</u>		<u>28 - <32 SSW</u>		<u>>32 SSW</u>	
	<u>Kohorte A</u>	<u>Kohorte B</u>	<u>Kohorte A</u>	<u>Kohorte B</u>	<u>Kohorte A</u>	<u>Kohorte B</u>
Geburt						
Anzahl	34	51	61	88	24	31
Gewicht (g)	799.70 (±177.29)	857.84 (±198.01)	1178.9 (±221.61)	1200.28 (±210.21)	1345.6 (±159.8)	1361.10 (±135.55)
Z-Score	-0.15 (±0.94)	-0.03 (±0.79)	-0.45 (±0.82)	-0.50 (±0.65)	-1.80 (±0.76)	-1.77 (±0.77)
Anteil SGA	5 (14.7%)	5 (9.8%)	11 (18.0%)	13 (14.7%)	18 (75%)	23 (74.2%)
Erreichen von 35+0 GA						
Anzahl	33	51	61	87	22	29
Gewicht (g)	2023.67 (±305.01)	1995.92 (±334.07)	1935.92 (±327.7)	1951.83 (±270.5)	1559.81 (±228.6)	1606.75 (±206.2)
Z-Score	-0.96 (±0.74)	-1.01 (±0.97)	-1.21 (±0.80)	-1.17 (±0.66)	-2.10 (0.62)	-2.00 (0.54)
Δ Z-Score	-0.78 (±0.90)	-0.99 (±0.66)	-0.76 (±0.59)	-0.66 (±0.41)	-0.39 (0.41)	-0.35 (0.37)
GV (g/kg/d)	15.34 (±3.00)	14.35 (±2.32)	13.87 (±3.51)	14.16 (±2.75)		
Entlassung						
Anzahl	34	51	61	88	24	31
Gewicht (g)	2951.73 (±305.0)	2496.98 (±254.59)	2777.58 (±448.2)	2346.92 (±278.1)	2561.53 (±407.3)	2063.54 (±245.2)
Z-Score	-0.92 (±0.78)	-1.29 (±0.84)	-1.13 (±0.93)	-1.23 (±0.77)	-0.84 (±0.87)	-1.04 (±0.59)
Δ Z-Score	-0.77 (±0.90)	-1.26 (±0.69)	-0.68 (±0.64)	-0.73 (±0.52)	-0.18 (±0.41)	-0.40 (±0.33)
GV (g/kg/d)	14.35 (±1.95)	13.67 (±1.73)	13.55 (±1.92)	13.94 (±2.15)	14.63 (2.03)	14.89 (±2.25)

Daten werden als Anzahl (Prozent) oder Mittelwert (± Standardabweichung) angegeben

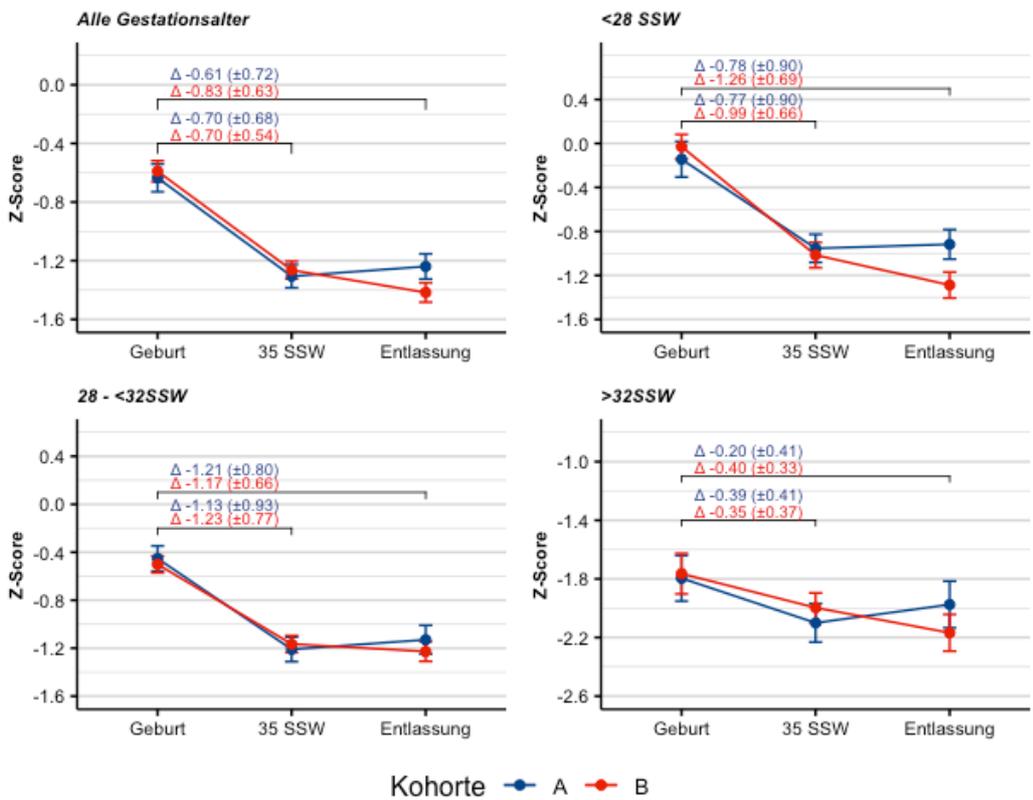


Abbildung 28: Verlauf der Z-Scores und der Z-Scoredifferenzen

Die Z-Score Differenz zwischen Geburt und Entlassung war in Kohorte A niedriger (Abbildung 28). Dieser Unterschied war in allen Gestationsaltergruppen vorhanden, aber besonders ausgeprägt bei den extremely preterm infants.

Gleichzeitig war bei Betrachtung der Growth Velocity in g/kg/d, außer bei den extremely preterm infants kein Unterschied zwischen den Kohorten festzustellen (Abbildung 29).

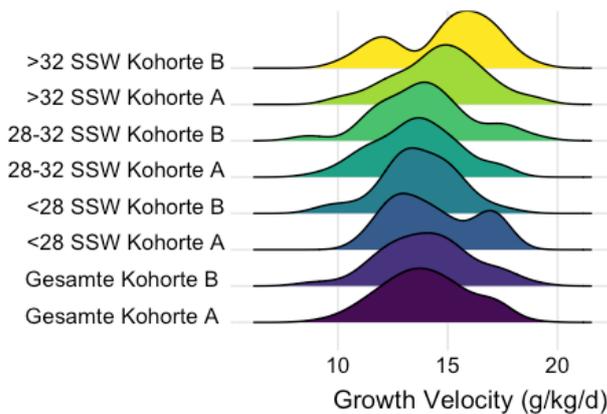


Abbildung 29: Growth Velocity in g/kg/d für die gesamte Kohorte A und B sowie die verschiedenen Gestationsaltergruppen

Die Frühgeborenen in Kohorte B wurden mit einem deutlich geringeren Gewicht entlassen. Dieser Unterschied war in allen Gestationsaltergruppen ausgeprägt. Auch die Z-Scores waren in Kohorte B bei Entlassung etwas niedriger (Abbildung 30).

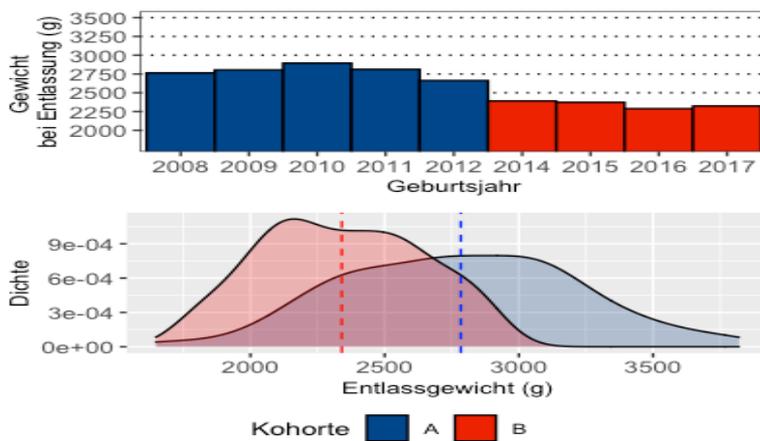


Abbildung 30: Gewicht bei Entlassung im Jahresverlauf (oben) und für die gesamten Kohorte A und B (unten)

4.5.2 EUGR Indikatoren

Tabelle 14 zeigt die in der Literatur häufig verwendeten Indikatoren für die Extrauterine Wachstumsretardierung (Extrauterinen Growth Retardation, EUGR) und die Anteile der Frühgeborenen in beiden Kohorten, die diese Indikatoren bei Erreichen von 35+0 GA und bei Entlassung erfüllen.

Tabelle 14: EUGR-Indikatoren für beide Kohorten

	<u>Kohorte A</u>	<u>Kohorte B</u>
	n (%)	n (%)
Erreichen von 35+0 GA		
<10. Perzentile	52 (44.8%)	74 (44.3%)
<3. Perzentile	32 (27.6%)	37 (22.2%)
Δ Z-Score <1 SD	29 (25.0%)	40 (24.0%)
Δ Z-Score <2 SD	4 (3.5%)	2 (1.2%)
Entlassung		
< 10. Perzentile	55 (46.2%)	82 (54.7%)
< 3. Perzentile	28 (23.5%)	41 (24.1%)
Δ Z-Score <1 SD	31 (26.1%)	57 (33.5%)
Δ Z-Score <2 SD	3 (2.6%)	5 (2.9%)

Der Anteil der Kinder mit einer moderaten Wachstumsrestriktion definiert als Wachstums unterhalb der 10. Perzentile oder als Δ Z-Score <1 SD unterschied sich zwischen den Kohorten zum Zeitpunkt 35+0 GA nicht. Der Anteil der Frühgeborenen, die die Kriterien für eine schwere extrauteriner Wachstumsretardierung erfüllen, lag sogar nach beiden Definitionen in Kohorte A etwas höher. Bei Entlassung zeigte sich ein etwas anderes Bild. Hier unterschieden sich die Anteile der

Frühgeborenen mit einer schweren Wachstumsretardierung nicht zwischen den Kohorten. Allerdings war der Anteil der Frühgeborenen, die die beiden Kriterien für eine moderate Wachstumsretardierung erfüllen, in Kohorte B bei höher (Abbildung 31).

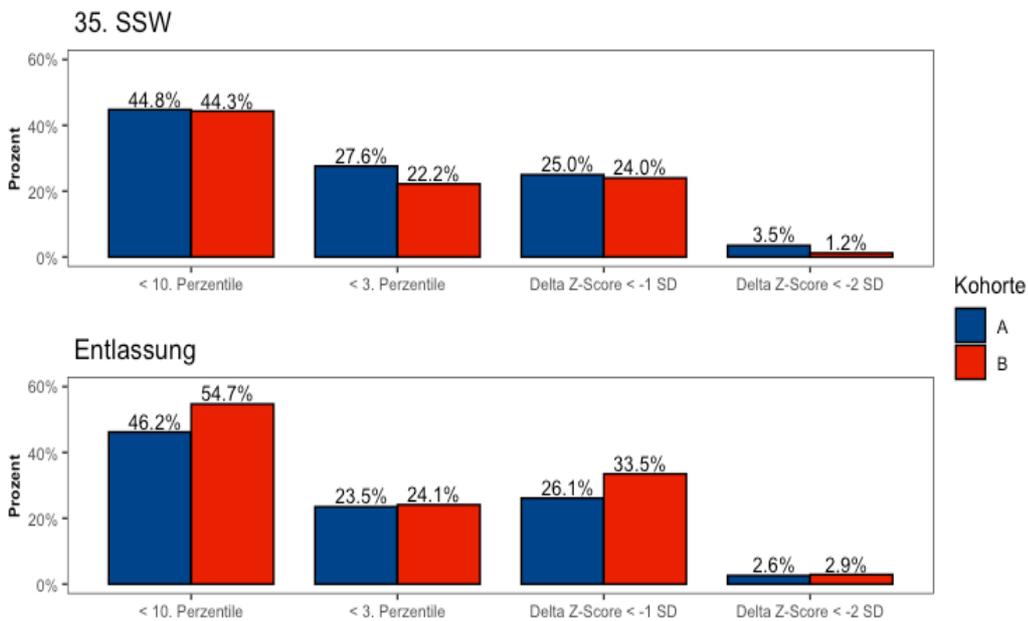


Abbildung 31: Vergleich der Anteile beider Kohorten die verschiedene EUGR-Indikatoren beim Erreichen der 35. SSW und bei Entlassung erfüllen

4.5.3 Kopfumfang

Tabelle 15 zeigt den Kopfumfang und die entsprechenden Z-Scores bei Geburt und Entlassung für die gesamten Kohorte A und B, sowie nach Unterteilung in die verschiedenen Gestationsaltergruppen. Zusätzlich werden die Z-Score Differenzen zwischen Geburt und Entlassung, sowie die mittlere Zunahme des Kopfumfanges in Zentimeter pro Woche dargestellt.

Tabelle 15: Parameter des Kopfumfanges bei Geburt und Entlassung

	Kohorte A	Kohorte B
	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)
Geburt		
<u>Alle Gestationsalter (n)</u>	119	170
Kopfumfang in cm	26.54 (\pm 2.43)	26.60 (\pm 2.16)
Z-Score	-0.11 (\pm 1.44)	-0.12 (\pm 1.01)
<u><28 SSW (n)</u>	35	51
Kopfumfang in cm	24.23 (\pm 2.43)	24.25 (\pm 1.62)
Z-Score	0.51 (\pm 1.82)	0.31 (\pm 0.97)
<u>28-32 SSW (n)</u>	61	88
Kopfumfang in cm	27.05 (\pm 1.71)	27.24 (\pm 1.34)
Z-Score	-0.03 (\pm 1.10)	-0.03 (\pm 1.10)
<u>>32 SSW (n)</u>	24	31
Kopfumfang in cm	28.51 (\pm 1.18)	28.64 (\pm 1.37)
Z-Score	-1.20 (\pm 0.92)	-1.13 (\pm 0.79)
Entlassung		
<u>Alle Gestationsalter (n)</u>	119	170
Kopfumfang in cm	33.82 (\pm 2.68)	32.61 (\pm 2.30)
Z-Score	-0.31 (\pm 1.84)	-0.36 (\pm 1.51)
Z-Score Differenz	-0.20 (\pm 2.03)	-0.25 (\pm 1.52)
KU-Zunahme (cm/Woche)	0.76 (0.25)	0.79 (0.29)
<u><28 SSW (n)</u>	35	51
Kopfumfang in cm	33.94 (\pm 2.54)	33.06 (\pm 2.91)
Z-Score	-0.34 (\pm 1.87)	-0.23 (\pm 1.99)
Z-Score Differenz	-0.84 (\pm 2.56)	-0.55 (\pm 1.97)
KU-Zunahme (cm/Woche)	0.74 (\pm 0.26)	0.79 (\pm 0.23)
<u>28-32 SSW (n)</u>	61	88
Kopfumfang in cm	33.93 (\pm 3.13)	32.63 (\pm 2.15)
Z-Score	-0.09 (\pm 2.15)	-0.21 (\pm 1.37)
Z-Score Differenz	-0.05 (\pm 1.98)	-0.20 (\pm 1.41)
KU-Zunahme (cm/Woche)	0.76 (\pm 0.26)	0.80 (\pm 0.31)
<u>> 32 SSW (n)</u>	24	31
Kopfumfang in cm	33.38 (\pm 1.36)	31.83 (\pm 1.11)
Z-Score	-0.84 (\pm 0.87)	-1.04 (\pm 0.59)
Z-Score Differenz	0.36 (\pm 0.72)	0.10 (\pm 0.72)
KU-Zunahme (cm/Woche)	0.80 (\pm 0.18)	0.81 (\pm 0.30)

Bei Geburt unterschieden sich die Kohorten in ihrem Kopfumfang und im Z-Score für den Kopfumfang nicht. Bei Vergleich der Frühgeborenen verschiedener Gestationsalter gab es kleinere Unterschiede bei der Gruppe der extremly Frühgeborenen und der moderate to late preterm Frühgeborenen, die allerdings nicht signifikant waren.

Die Z-Scores für den Kopfumfang bei Entlassung und die Zunahme des Kopfumfanges in Zentimeter pro Woche zeigten sowohl für die gesamten Kohorten als auch für die einzelnen Gestationsaltergruppierungen keine relevanten Unterschiede. Auch bei Betrachtung der Z-Score Differenzen zwischen Geburt und Entlassung zeigten sich nur kleiner Unterschiede (Abbildung 32).

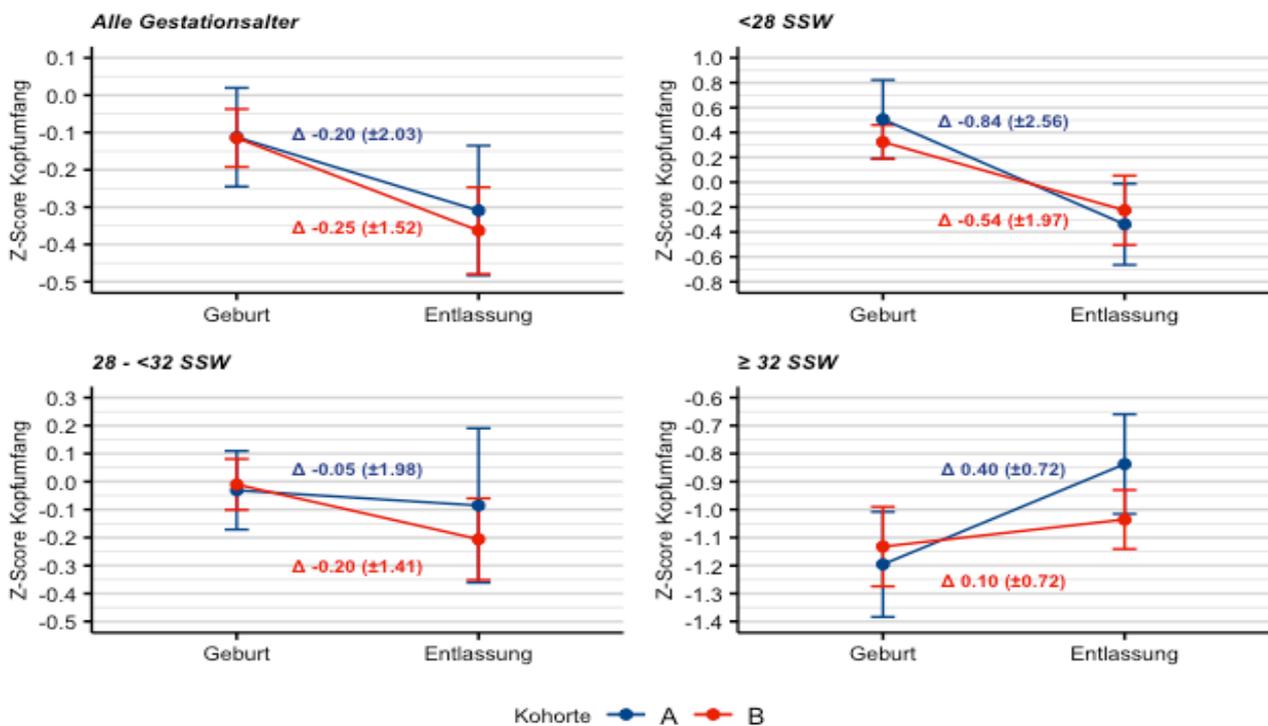


Abbildung 32: Z-Scores des Kopfumfang bei Aufnahme und Entlassung für beide Kohorten, sowie Z-Score Differenz zwischen den beiden Zeitpunkten

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, die Dauer des enteralen Nahrungsaufbaus, verschiedene Wachstumsparameter sowie die Muttermilchversorgung von VLBW-Frühgeborenen vor und nach Einführung des strukturierten, familienintegrierenden Behandlungspfades NeoPAss zu beschreiben und mögliche Unterschiede zwischen den Kohorten, die mit der Einführung von NeoPAss assoziiert sein könnten, zu identifizieren. Zusätzlich wurden die ZVK-Liegedauer sowie das Auftreten von NEK und LOS als mit der Ernährung assoziierte Komplikationen betrachtet.

In den Ausgangsbedingungen waren sich die Geburtskohorten A (2008-2012) und B (2014-2017) ähnlich bezüglich Geburtsgewicht, Gestationsalter bei Geburt, Anteil verschiedener Gewichts- und Gestationsaltergruppen sowie bezüglich Geschlechterverteilung und Entbindungsart. Der CRIB-Score und das maximale Basendefizit bei Geburt war in der Interventionskohorte B niedriger als in Kohorte A. Zusätzlich zeigte sich in Kohorte B eine kürzere Liegedauer.

Die enteralen Nahrungsmengen in ml/kgKG/d an Lebenstag 3, 5 und 7 waren in Kohorte B signifikant höher. Ebenfalls signifikant war der Unterschied in der Zeitspanne bis zum Erreichen der vollen enteralen Ernährung, definiert als Zielmenge von 130 ml/kg/d (bei Kohorte B im Median sechs Tage, bei Kohorte A acht Tage). Auch bei Betrachtung der unterschiedlichen Gestationsaltergruppen ergab sich ein deutlicher Unterschied. Gleichzeitig zeigte sich in Kohorte B eine signifikant kürzere ZVK-Liegedauer mit sechs gegenüber neun Tagen, auch bei der Subgruppenanalyse verschiedener Gestationsaltergruppen.

In den ersten zehn Lebenstagen war in Kohorte B bei 97% Muttermilch Bestandteil der Ernährung, in Kohorte A bei 92%. Bei Entlassung zeigte sich in Kohorte B eine signifikant höhere Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen (76% vs. 62%). Auch der Anteil der Frühgeborenen, die vollständig mit Muttermilch ernährt wurden war höher (66% vs. 45%). Diese Unterschiede waren auch in allen Gestationsaltergruppen zu beobachten. Bei Betrachtung des poststationären Verlaufs zeigte sich die Tendenz, dass die höhere Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen in Kohorte B bis zu drei Monate nach Entlassung fortbestand.

Die Inzidenz der NEK war in Kohorte B geringer, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (0.6% vs. 3.4%, $p=0.056$, RR 5.71-mal höher in der Kontrollgruppe). Es zeigte sich allerdings eine signifikant geringe Inzidenz der LOS (2,9% vs. 15.1%, $p=0.0002$, RR 5.14-mal höher in der Kontrollgruppe).

Die erhobenen Wachstumsparameter unterschieden sich zwischen den Kohorten nicht wesentlich. Die Gewichtsentwicklung, gemessen mittels Körpergewichts, Z-Score-Differenz und Wachstumsgeschwindigkeit unterschied sich bis zum Erreichen eines Gestationsalters von 35 Wochen nicht. Bei Entlassung war die Z-Score Differenz, bei ähnlicher Wachstumsgeschwindigkeit,

in Kohorte B höher. Die Betrachtung verschiedener EUGR-Indikatoren zeigte keine deutlichen Unterschiede. Bei Entlassung erfüllten etwas mehr Frühgeborene in Kohorte B die Indikatoren für eine moderate Wachstumsrestriktion. Bei der Entwicklung des Kopfumfanges zwischen Geburt und Entlassung zeigten sich keine offensichtlichen Unterschiede in den Z-Scores, der Z-Score Differenz und der Zunahme des Kopfumfanges in cm/Woche.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Einordnung von NeoPAss im Vergleich zu anderen FIC/FCC Modellen

Zusammengefasst kann man NeoPAss als strukturierte Umsetzung eines prinzipienbasierten Leitbilds neonatologischer Versorgung beschreiben, konkretisiert durch die Einführung einer Reihe spezifischer evidenzbasierter Maßnahmen im Versorgungskontinuum von der Pränatalzeit über die gesamte stationäre Behandlung bis zur Nachsorge. Die Einordnung in den Kontext des Spektrums von FIC- und FCC-Modellen in der Neonatologie fällt nicht leicht, da allein schon die uneinheitlichen Bezeichnungen, e.g., Program, Clinical Pathway oder Care Map, deren Heterogenität spiegeln (Linda S. Franck & O'Brien, 2019). Auch auf NeoPAss würden alle diese Begriffe zutreffen. Der Begriff klinischer Behandlungspfad ist dagegen ansatzweise definiert und NeoPAss erfüllt alle gängigen Definitionskriterien (L. Kinsman et al., 2010).

Die Unterschiede in Setting, Zielgruppe, Dauer der Interventionen, Leitbild, aber insbesondere im Charakter und Umfang der einzelnen Maßnahmen, erschweren den Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Studien. Auch gängige Metaanalysen umfassen nicht alle Studien, die FIC- oder FCC-Modelle evaluieren (Ding et al., 2019; X. Yu & Zhang, 2018). Diese Heterogenität dürfte auch die teils gegensätzlichen Ergebnisse der einzelnen Studien hinsichtlich der hier betrachteten Outcomes erklären.

Eine Vielzahl von Modellen lässt sich dem erweiterten Formenkreis von FIC und FCC zuordnen: Bei diesen Modellen werden teils einzelne, spezifische Interventionen als familienzentriert definiert, teils werden komplexe Programme bzw. Behandlungspfade mit einer Vielzahl einzelner Maßnahmen als familienzentriert oder familienintegrierend beschrieben (Holmes et al., 2016). Zwei Beispiele für das erstgenannte Vorgehen, sind das COPE Programm (Creating Opportunities for Parent Empowerment) oder das BBPID-Programm (Parent Baby Interaction Programm), die sich beide auf spezifische Interventionen der familienzentrierten Versorgung wie die Förderung der Bildung der Eltern fokussieren (Glazebrook et al., 2007; Melnyk et al., 2006). Andere Studien beschäftigen sich nur mit Einzelelementen wie interdisziplinäre Familienkonferenzen (Trujillo et al., 2017).

Umfassendere und über einzelne spezifische Interventionen hinausgehende Modelle unter Namen wie „Close Collaboration with Parents“ oder „Family Nurture Intervention“ existieren ebenfalls (Ahlqvist-Björkroth et al., 2017; M. G. Welch et al., 2013). Die meisten dieser Modelle haben ähnliche Komponenten, insbesondere die Unterstützung der aktiven Partizipation der Eltern in der Pflege,

Edukationsmaßnahmen, Maßnahmen zur Förderung der Eltern-Kind Interaktion und in der Bereitstellung von psychosozialen Support für die Eltern (Benzies et al., 2013). Außerdem werden auch spezifische Krankheitsbilder – wie beispielsweise das Neonatale Abstinenzsyndrom – im Rahmen von familienzentrierten Modellen evaluiert (Grisham et al., 2019).

Zudem gibt es eine hohe Schnittmenge von FIC und FCC mit anderen entwicklungsfördernden Modellen, die sich nicht primär auf den Familieneinbezug fokussieren: Hier sei etwa die gut untersuchte NIDCAP-Methode genannt, deren Ziele die entwicklungsfördernde Gestaltung der Umgebung von Frühgeborenen, Stressreduktion, Minimal Handling sowie die Stärkung der Eltern-Kind-Beziehung sind. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 fand einen positiven Effekt auf die mentale und motorische Entwicklung Frühgeborener durch NIDCAP in der NICU (Soleimani et al., 2020). Schließlich zeigten einigen Studien einen positiven Effekt auf die Geschwindigkeit von Nahrungsaufbau und Gewichtsentwicklung (Als et al., 2003), während wieder andere Studien keinen Effekt feststellen konnten (Maguire et al., 2009).

Eines der umfassendsten untersuchten Programme für FIC ist das in Toronto entwickelte FICare Programm, welches parallel zu NeoPAss etabliert wurde (K. O'Brien et al., 2013). Dieses umfasst neben der aktiven Einbindung der Eltern in die Pflege ebenfalls Bildungsprogramme, psychologische Unterstützung und verschiedene infrastrukturelle Maßnahmen. Basierend auf dem Konzept von Levin et al. liegt der Fokus noch mehr auf der aktiven Rolle der Eltern, die möglichst viele Versorgungsroutinen erlernen und übernehmen sollen. Das FICare Programm war dabei in verschiedenen Untersuchungen mit einer besseren Gewichtszunahme, Muttermilchversorgung und Reduktion der elterlichen Belastung assoziiert (K. O'Brien et al., 2013). Auch eine multizentrische, clusterrandomisierte Studie zeigte eine bessere Gewichtsentwicklung sowie eine bessere Versorgung mit Muttermilch (K. O'Brien et al., 2015). Kontinuierlich entstehen neue Adaptionen von FICare sowie neue Evaluationsstudien (Benzies et al., 2017; Moreno-Sanz et al., 2021).

Am leichtesten gelingt die Abgrenzung von NeoPAss gegenüber solchen Modellen, die eine einzelne spezifische Intervention unter familienzentrierten Aspekten implementieren und zu Solchen, die sich auf ein spezifisches Krankheitsbild wie das Neonatale Abstinenzsyndrom oder Frühgeborene mit BPD fokussieren. Zudem könnte eine Differenzierung zwischen Programmen erfolgen, die primär familienzentriert sind, also die gesamte Familie als Zielgruppe der Behandlung betrachten und Solchen, die familienintegrierend sind, das heißt den Fokus zusätzlich auf die aktive Einbindung der Familie in die Behandlung legen (Linda S. Franck & O'Brien, 2019). Leider ist der Unterschied oftmals fließend und nicht klar quantifizierbar. Dennoch werden die Eltern auch bei den meisten FCC-Programmen immer noch selten aktiv in die Pflege ihrer Kinder eingebunden (Cleveland, 2008; Flacking et al., 2012; Gooding et al., 2011). Somit ist das Kernprinzip der aktiven Einbindung der Familie das entscheidende Kriterium, dass NeoPAss insbesondere mit dem Human Care Ansatz von Levin et al. und dem FICare Programm von O'Brien et al. verbindet, sodass hier die größten Gemeinsamkeiten identifiziert werden können (Levin, 1994; K. O'Brien et al., 2013). Die Einordnung

von NeoPass im Vergleich zu anderen Modellen auf Ebene der einzelnen Elemente ist in Anbetracht der Vielzahl der einzelnen Interventionen schwierig. Die Implementierung eines Case Managements kann jedoch als Alleinstellungsmerkmal angeführt werden. Zu den Stärken von NeoPass gehören zudem insbesondere die sorgfältig vorbereitete Einführungsphase, die detaillierte Strukturierung einer Fülle von evidenzbasierten Maßnahmen während des gesamten stationären Aufenthaltes und die interdisziplinäre Umsetzung.

5.2.2 Studiendesign und Datenerhebung

Zur Evaluation des Behandlungspfades wurde die Gruppe der VLBW-Frühgeborenen aus einem Behandlungsvolumen von >4000 Patienten selektiert und für Vergleiche herangezogen. VLBW-Frühgeborene haben ein hohes Risiko für relevante Kurz- und Langzeitkomplikationen (Numerato et al., 2015). Bei häufig langem Krankenhausaufenthalt und hohem Risiko für ein ungünstiges Outcome könnte die ausgewählte Gruppe am deutlichsten von neuen Versorgungsansätzen profitieren (Melnik et al., 2006). Zudem ist die Einteilung in der Literatur und in den überregionalen Qualitätssicherungsstrukturen wie BAQ oder NeoKISS etabliert. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden gewählt, um nur Familien, die den gesamten Behandlungspfad durchliefen und daher von allen Maßnahmen profitieren konnten, zu vergleichen. Daher wurden verstorbene und zu- oder wegverlegte Frühgeborene ausgeschlossen. Gleichzeitig ist dadurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf alle VLBW-Frühgeborene möglicherweise eingeschränkt.

Zu den Stärken dieser Arbeit zählt die relativ große Zahl von VLBW-Frühgeborenen einer einzigen NICU und die Vollerhebung aller Frühgeborenen in den jeweiligen Zeiträumen, was einen Selektionsbias unwahrscheinlich macht. Zudem wurde bisher keine Studien zu FIC oder FCC in deutschen NICUs, sowie allgemein nur Wenige an nicht-universitären Kinderkliniken durchgeführt. Ein weiteres Merkmal dieser Evaluation ist der lange Beobachtungszeitraum über zehn Jahre. Dies erlaubt einerseits eine langfristige Evaluation von NeoPass, die nicht abhängig von zufälligen Ausreißern in einzelnen Jahren ist und damit auch anhaltende Effekte erfasst. Gleichzeitig nimmt der Einfluss einer Intervention oftmals im zeitlichen Verlauf ab, sodass die Berücksichtigung späterer Geburtsjahrgänge möglicherweise kurzfristige Interventionseffekte abschwächen könnte. Eine weitere Unterteilung des Interventionszeitraums beispielsweise in Implementierungsphase 2014-2015 und Kontinuitätsphase 2016-2017 wäre somit möglicherweise sinnvoll.

Bei entsprechender Aufteilung der Kohorten könnte zudem der mögliche Einfluss des allgemeinen medizinischen Fortschritts in der Neonatologie reduziert werden, welcher einen wichtigen Störfaktor darstellt. Andererseits würde eine Subgruppierung der Jahrgänge zu einer Abnahme der Fallzahl führen, was insbesondere bei selten auftretenden Komplikationen wie NEK oder Sepsis Auswirkungen auf die Aussagekraft hat. Eine weitere Evaluationsmöglichkeit wäre der multivariate Gruppenvergleich mittels ANOVA, der testen könnte, ob der Unterschied zwischen den Subkohorte 2010-2012 und 2014-2015 größer ist als zwischen 2008-2009 und 2016-2017, was für einen vom

Jahresverlauf unabhängigen Effekt der Intervention sprechen würde. In weiteren Analysen könnten auch andere gängige Subpopulation wie die ELBW-Frühgeborenen, oder auch alle in NeoPAss eingeschlossene Patienten der NICU betrachtet werden.

Ein generelles Problem bei der Analyse von Effekten familienintegrierende Behandlungspfade ist, dass ein Bündel an Maßnahmen analysiert wird und Aussagen über die Auswirkungen einzelner Komponenten sowie der Nachweis von möglichen Kausalitäten schwierig sind. Die gleichzeitige Einführung eines Bündels verschiedener Interventionen führt zwangsläufig zu Vermischungseffekten, weshalb eine Aussage über den Einfluss einzelner Bestandteile schwer ist. Beispielsweise wäre es denkbar, dass sich Pränatalgespräche, Stillberatung und Casemanagement positiv auf die Muttermilchernährung auswirken, die Babywatch aber eher negativ. Hinzu kommt, dass einige Elemente von NeoPAss, wie zum Beispiel die Möglichkeiten des Rooming-in kontinuierlich erweitert wurden, sodass es teils nicht möglich ist einen klaren Zeitpunkt der Implementierung zu definieren. Zudem wurden zwar Qualitätsmanagementstrukturen etabliert, die Implementierungsqualität und Behandlungsintegrität jedoch nicht wissenschaftlich verwertbar evaluiert. In dieser Arbeit werden dementsprechend nur die Auswirkungen des gesamten Interventionskomplexes betrachtet.

Die Implementierung von NeoPAss erfolgte monozentrisch und ohne parallele Kontrollgruppe mit Standardversorgung. Als Vergleichsgruppe diente die Kohorte der Jahre 2008-2012. Dementsprechend sind eine Reihe von nicht kontrollierbaren Störfaktoren möglich, wie zum Beispiel durch Veränderungen in Prozeduren, Personalwechsel oder den allgemeinen medizinischen Fortschritt. Möglicherweise könnte die Etablierung einer Kontrollgruppe im Rahmen von Sekundärdatennutzungen eine erfolgsversprechende Lösung sein.

Die angewendeten Wahrscheinlichkeits- und Signifikanzberechnungen eignen sich aufgrund des Studiendesigns, der multiperspektivischen Betrachtung und des eingeschränkten Charakters der Stichprobenziehung im strengeren Sinne nur als Erweiterung der explorativen Datenanalysen und sind nicht für konfirmatorische Analysen geeignet. Um valide Aussagen zu treffen, wäre ein prospektives, multizentrisches, randomisiertes, kontrolliertes Studiendesign besser geeignet. Ein Beispiel für eine solche Studie im Kontext von FIC und FCC ist die 2018 veröffentlichte multizentrische clusterrandomisierte Studie von O'Brien et al., die positive Auswirkungen von FICare auf Gewichtsentwicklung, Stillquoten sowie elterliche Stressbelastung fand (Karel O'Brien et al., 2018). Allerdings gehen solche Studien neben einem höheren finanziellen Aufwand gerade im Bereich der Evaluation von komplexen Behandlungspfaden und Versorgungsansätzen auch mit potenziellen Nachteilen einher. So ist bei unizentrischer Implementierung einer Intervention von einer größeren Kohärenz der Umsetzung auszugehen. Veränderungen, die einen grundlegenden Wandel im Ansatz der Versorgung erreichen wollen, sind häufig langwierig und schwierig umzusetzen. Beschriebene Hindernisse beinhalten generellen Widerwillen gegen Veränderungen und mangelnde Bereitschaft des NICU Personals, gewohnte Abläufe und Zuständigkeiten zu

verändern (Mirlashari et al., 2020). Unterschiede in der klinischen Praxis sowie fehlende Koordination und Kommunikation stellen weitere Erschwernisse dar. Da der Erfolg einer zumindest teils prinzipienbasierten Intervention vermutlich auch von sozialen Faktoren wie persönlicher Begeisterungsfähigkeit, Adhärenz und Hartnäckigkeit abhängt, könnte zudem vermutet werden, dass die Entwicklung und Erarbeitung eines eigenen Behandlungspfades, angepasst an lokale Gegebenheiten und spezifischen Ausgangsbedingungen eine umfassendere Auseinandersetzung mit den Prinzipien und der Umsetzung familienintegrierender Versorgung ermöglicht. Im Gegensatz dazu erfolgt die Teilnahme bei einer internationalen Studie mittels schriftlicher und verbaler Instruktionen, die nicht flexibel sein können und dürfen. Eine bedeutende Stärke von NeoPAss ist die ausführliche und sorgfältige Erarbeitungs- und Einführungsphase. Während in der multizentrischen Studie von O'Brien et al. die Selektierung der Zentren sowie die Einweisung und Implementierung in einem kurzen Zeitraum voranschritt, zog sich die Entwicklung von komplexen Interventionen wie NeoPAss oder FiCare über Jahre hin. Eine weitere Schwierigkeit bei der randomisierten Evaluation von FiC und FiCC ist, dass eine Verblindung von Patienten und Versorgern bei solchen komplexen Behandlungspfaden und Versorgungsansätzen kaum möglich ist. Während viele Elemente von NeoPAss schon vor Geburt und perinatal greifen, erfolgte die Zuteilung zu Interventions- oder Kontrollgruppe in der Studie von O'Brien erst nach einigen Lebenstagen (Karel O'Brien et al., 2018). Diese Gründe stärken den Stellenwert einer Prä-Post Evaluation im Kontext von FiC und FiCC.

Bestmöglich wurde sich bei der Auswahl und Darstellung der Ergebnisse an gängige Empfehlungen zur Datenerfassung und die in der Literatur verwendete Methodik gehalten. Dennoch umfasst diese Arbeit nur eine selektive Auswahl der zur umfassenden Charakterisierung des Ernährungspfades von Frühgeborenen nötigen Parameter. Eine feinkörnigere Analyse der einzelnen Ebenen des Behandlungspfades wäre weiterführend wertvoll. Beispielsweise wäre eine detailliertere Darstellung der Muttermilchversorgung, insbesondere der exakten Mengen pro Lebenstag sowie die auftretenden Probleme beim Stillen und Gründe für das Abstillen sinnvoll. Gleiches gilt sowohl für die Analyse des Wachstums als auch des parenteralen und enteralen Nahrungsaufbaus. Eine prospektive Studie unter Berücksichtigung der bisherigen Erfahrungen und Ergebnisse wäre eine hervorragende Möglichkeit, die Datenerfassung individueller zu gestalten, bisher nicht berücksichtigte Parameter zu erfassen und die Ergebnisse dieser Arbeit zu bestätigen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Evaluation des Behandlungspfad NeoPAss erfolgt hinsichtlich verschiedener Outcomes, wobei diese Arbeit nur einen Teil der Ergebnisse berichten und diskutieren kann. Zusätzliche frühgeburtliche Komplikationen, das neurologische Outcome, die psychosoziale Belastung der Eltern und ökonomische Analysen werden in weiteren Arbeiten beleuchtet.

Studien zu FCC oder FIC berichten in der Regel eine Vielzahl an Resultaten, wobei die gängigsten die Liegedauer, die Gewichtsentwicklung, die Muttermilchversorgung und das Auftreten typischer Komplikationen der Frühgeburt sind. Bisher befassen sich nur wenige dieser Studien mit dem Nahrungsaufbau und damit assoziierten Qualitätsindikatoren (Ding et al., 2019; X. Yu & Zhang, 2018). Dies könnte einerseits an den vergleichsweise weniger fassbaren Einflussmöglichkeiten der Eltern auf den spezialisierte enteralen Nahrungsaufbau von Frühgeborenen liegen, andererseits an der relativ komplizierten Datenaquise. Zur Strukturierung der Diskussion wurden zunächst die einzelnen Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen FCC- oder FIC-Studien verglichen. Anschließend wurden für spezifische Ergebnisse auch weitere Studien berücksichtigt.

5.3.1 Ausgangsbedingungen und Entlassparameter

Bei der Datenerhebung fiel zunächst auf, dass im Zeitraum 2014-2017 (Kohorte B) mit durchschnittlich 43 Frühgeborenen pro Jahr deutlich mehr Frühgeborene pro Jahr eingeschlossen wurden als im Zeitraum 2008-2012 (Kohorte A) mit durchschnittlich 23. Es wäre möglich, dass die Ergebnisse durch den Anstieg der Behandlungszahlen beeinflusst wurden. Nicht nur in Bezug auf die neonatologische Versorgung wird eine anhaltende gesundheitspolitische Debatte bezüglich des möglichen Einflusses des Behandlungsvolumens auf das Outcome und dadurch zu rechtfertigende Mindestmengen im Gesundheitssektor geführt. Viele Studien untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen Behandlungsvolumen und Outcome in der neonatologischen Versorgung geben könnten, womöglich vermittelt durch eine größere Expertise und Routine der Versorger (Desplanches et al., 2019; Heller et al., 2020; Obladen, 2007; Phibbs et al., 2007). So wurde beispielsweise eine kritische Mindestmenge von etwa 10 VLBW Frühgeborenen pro Jahr diskutiert (Jensen & Lorch, 2015). Allerdings zeigten Rochow et al. in einer Analyse über 177.086 VLBW-Frühgeborene aus 862 NICUs des Vermont Oxford Network, dass die Variabilität im Outcome zwischen NICUs mit ähnlichen Behandlungsvolumen deutlich größer ist als zwischen Kleinen und Großen und Qualitätsindikatoren demnach ein deutlich besseres Maß für das Outcome darstellen (Rochow, Landau-Crangle, et al., 2016). Auch eine Studie mit 212 deutsche Perinatalzentren ergab keine Korrelation zwischen Behandlungsvolumen und Überleben oder Überleben ohne schwere Morbidität (Trotter, 2021). Zudem betrachten die meisten dieser Studien vor allem die Mortalität, während der Einfluss auf die Untersuchungsgegenstände dieser Arbeit wie Muttermilchernährung,

Nahrungsaufbau und Gewichtsentwicklung unklarer und möglicherweise weniger vom Behandlungsvolumen abhängig ist.

Beim Vergleich der Ausgangsbedingungen der Kohorten ist zu beachten, dass verschiedene gängige Geburtsparameter mit nachgewiesenem Einfluss auf die Morbidität nicht erhoben wurden. Für einen präziseren Vergleich der Ausgangsbedingungen wäre es nötig gewesen APGAR-Scores bei Geburt, Beatmungsparameter, pränatale Steroidgaben sowie Surfactant- und Koffein-Administration zu erfassen (Blundell & Chakraborty, 2020; Crane et al., 2003). Auch maternale Vorerkrankungen, Schwangerschaftskomplikationen und soziodemographische Charakteristika wurden nicht erfasst.

Dennoch kann bei relativ großer Fallzahl eine grundlegende Vergleichbarkeit der Kohorten angenommen werden. So zeigten sich auch bezüglich des Gestationsalters bei Geburt, des Geburtsgewichts, des Kopfumfanges bei Geburt und der Anteile verschiedener Gestationsaltergruppen und Gewichtgruppen keine Unterschiede zwischen den Kohorten. Den Großteil stellten die jeweils die very preterm infants. Die kleineren Fallzahlen bei den extremely preterm infants und moderate to late preterm infants senken die Aussagekraft bezüglich dieser Subgruppen. Kohorte A wies einen signifikant höheren CRIB-Score und ein höheres maximales Basendefizit bei Geburt auf. Es wäre denkbar, dass diese unterschiedlichen Voraussetzungen den beobachteten Unterschieden in den Ergebnissen beeinflusst haben. Allerdings ist der CRIB-Score primär ein Instrument zur Beurteilung des Risikos für die Mortalität von Frühgeborenen und der Zusammenhang mit Nahrungssteigerung, Wachstum und Muttermilch fraglich (Gagliardi et al., 2004).

Deutliche Unterschiede zwischen den Kohorten A und B zeigten sich bei der Liegedauer der Kohorten und dem Entlassgestationsalter. Im Mittel wurden die Frühgeborenen nach Einführung von NeoPAss zwei Wochen früher entlassen. Entsprechend waren auch der Kopfumfang und das Gewicht bei Entlassung signifikant geringer. Diese Unterschiede sind bei der Betrachtung der bei Entlassung erhobener Parameter zu berücksichtigen.

Für Krankenhausökonomie und das Gesundheitssystem stellen Frühgeborene eine große Kostenquelle dar. Frühchen nehmen in den ersten Jahren ihres Lebens häufig Dienstleistung des Gesundheitssektors in Anspruch und belasten das Gesundheitssystem dadurch erheblich (Patra & Greene, 2018; Petrou, Abangma, Johnson, Wolke, & Marlow, 2009). Einige Studien im Kontext von FCC und FIC zeigten einen möglicherweise günstigen Einfluss auf den Kostenfaktor Liegedauer, möglicherweise vermittelt durch eine bessere Vorbereitung auf die Entlassung (Smith et al., 2013). Beispielsweise fanden Ortenstrand et al. eine signifikant kürzere Liegedauer bei Kindern, deren Eltern 24 Stunden pro Tag bei ihrem Kind verbringen konnten. Dieser Effekt war umso ausgeprägter, je unreifer die Kinder waren (Ortenstrand et al., 2010). Viele Studien untersuchen, ob familienzentrierte und familienintegrierende Versorgungsansätze mit einer kürzeren Liegedauer assoziiert sind. Die Ergebnisse sind bisher nicht eindeutig (Benzies et al., 2020; Johnston et al., 2006; Y.-T. Yu et al., 2017). Auch verschiedene Elemente von NeoPAss könnten eine frühere

Entlassung ermöglichen. Durch das strukturierte Case Management, die Pflegeanleitung, das Entlassmanagement und die Vorbereitung auf das häusliche Setting können die Eltern möglicherweise besser auf die eigenständige Versorgung ihrer Kinder vorbereitet werden. Es ist auch möglich, dass ein früherer enteraler Nahrungsaufbau sowie eine schnellere Entwöhnung von der parenteralen Ernährung zu einer kürzeren Liegedauer beitragen. Die meisten Komplikationen der Frühgeburt, insbesondere NEK und LOS, verlängern zwangsläufig den Krankenhausaufenthalt. Eine Reduktion der Inzidenz dieser Komplikationen ist also mit einer kürzeren Liegedauer assoziiert (Neu & Walker, 2011; Sahiledengle et al., 2020). Zusätzlich ist möglich, dass Unterschiede in der Liegedauer durch den medizinischen Fortschritt oder ökonomische Zwänge des DRG-Systems beeinflusst wurden. Der Mögliche Einfluss von NeoPass auf die Liegedauer ist nicht zuletzt aufgrund der finanziellen Implikationen wichtig und sollte in weiteren Arbeiten untersucht werden. Hier ist sie aber vor allem für die Interpretation der Ergebnisse von Wachstum und Ernährung relevant.

5.3.2 Enteraler Nahrungsaufbau

Fragestellung	Hypothese	Ergebnis	Posthoc Testungen und weiterführende Analysen
Ist die Umsetzung des Ernährungsprotokolls des Behandlungspfades mit einem schnelleren enteralen Nahrungsaufbau assoziiert?	Kohorte B benötigt signifikant weniger Tage, um das Ziel von 130 ml/kgKG/d an enteraler Nahrungszufuhr zu erreichen	Kohorte B erreicht das Ziel der Nahrungszufuhr signifikant schneller (Tag 6 vs. Tag 8, $p < 0,001$)	<ul style="list-style-type: none"> Die enteralen Nahrungsmengen an LT 3, 5 und 7 waren in Kohorte B im Mittel signifikant höher ($p < 0,001$) <ul style="list-style-type: none"> LT 3: 68 vs. 49 ml/kgKG LT 5: 110 vs. 82 ml/kgKG LT 7: 134 vs. 110 ml/kgKG Die Tagesspanne bis zum Erreichen der vollen enteralen Ernährung für verschiedene Gestationsaltergruppen war in Kohorte B kürzer <ul style="list-style-type: none"> < 28 SSW: 9 vs. 10 Tage 29 – <32 SSW: 6 vs. 8 Tage ≥ 32 SSW: 5 vs. 6 Tage Eine höhere Prozentzahlen der Frühgeborenen erreicht an den einzelnen Lebenstagen das Ziel von 130 ml/kgKG/d <ul style="list-style-type: none"> LT 7: 67% vs. 37% LT 10: 87% vs. 79% LT 14: 95% vs. 93% Die Unterschiede in den Prozentzahlen waren auch in allen Gestationsaltergruppen offensichtlich

Abbildung 33: Zusammenfassung der Ergebnisse zum enteralen Nahrungsaufbau

Die Analyse des enteralen Nahrungsaufbaus zeigte, dass die Einführung von NeoPass mit einem eindeutig schnellerem enteralen Nahrungsaufbau assoziiert war (Abbildung 38). Die zugeführten Nahrungsmengen waren in Kohorte B an allen Lebenstagen signifikant höher. Im Median benötigte Kohorte A zwei Tage länger um das Ziel von 130 ml/kgKG zu erreichen. Auch bei der Subgruppenanalyse zeigte sich dieser Unterschied in allen Gestationsaltergruppen. Es war ein deutlicher Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Geschwindigkeit der Nahrungssteigerung zu beobachten. Je unreifer die Frühgeborenen, desto seltener konnte die Nahrungssteigerung protokollkonform durchgeführt werden. Zwar konnten in Kohorte B mehr Frühgeborenen entsprechend der Zielvorgabe von 20 – 30ml/kgKG/d gesteigert werden. Dennoch erreichten nur 24% der Frühgeborenen das Ziel an Tag 5 und nur 67% der Frühgeborenen an Tag 7.

Der schnellere enterale Nahrungsaufbau ist vermutlich am ehesten auf die Umsetzung des strukturierte Nahrungsprotokoll zurückzuführen. Weitere Elemente des Behandlungspfades, wie die Strukturierung der perinatalen Versorgung, die Pränatalgespräche, die vermehrte elterliche Präsenz oder die bessere interprofessionelle Kommunikation könnten ebenfalls beigetragen haben. Nur wenige Studien im Kontext von FIC und FCC untersuchten den enteralen Nahrungsaufbau von Frühgeborenen. In einer Studie aus China wurde nach Einführung von FCC eine geringere Dauer der parenteralen Ernährung von VLBW-Frühgeborenen festgestellt (Lv et al., 2019). Eine Studie aus Taiwan zeigte ein schnelleres Erreichen der vollen enteralen Ernährung bei Frühgeborenen in einem familienzentrierten Modell verglichen mit der Kontrollgruppe (Y.-T. Yu et al., 2017). In einer weiteren aktuellen Studie wurde ein schnellerer enteraler Nahrungsaufbau und eine kürzere nasogastrale Sondenernährung berichtet (Banerjee et al., 2020). Somit passen die bisher publizierten Studien gut zu den Ergebnissen dieser Arbeit.

In der weitergefassten Literatur findet sich eine Fülle an Studien, die sich mit verschiedenen Effekten durch die Einführung von Ernährungsprotokollen auseinandersetzen (Jasani & Patole, 2017). Trotz Leitlinien und Empfehlungen durch Fachgesellschaften herrscht nach wie vor eine erhebliche Varianz in der Praxis des Nahrungsaufbaus zwischen einzelnen NICUS und verschiedenen Ländern (Hans et al., 2009; Klingenberg et al., 2012). Heterogenen Ausgangsbedingungen, Settings, Outcomes, Zielgruppen und die Details der Umsetzung erschweren die Vergleichbarkeit. Beispielsweise wurde in dieser Arbeit als Zielmenge zum Erreichen der vollen enteralen Ernährung 130ml/kgKG/d definiert. In der Literatur sind unterschiedliche Zielwerte gebräuchlich, häufig auch das Erreichen von 120 oder 150 ml/kgKG/d (Cormack et al., 2016; V. Walsh et al., 2020). Weiterhin unterscheiden sich Ernährungsprotokollen bei Frühgeborenen einer Vielzahl von Parametern. Es finden sich unter anderem Unterschiede bezüglich des Beginns und der Dauer der parenteralen Ernährung, des Zeitpunktes der ersten enteralen Nahrung, der Dauer der trophischen Ernährung, der Art der verwendeten Nahrung, der Zielsteigerungsraten, des Zeitpunkts der Anreicherung der Muttermilch und des Futtertoleranz Assessments (Kaplan & Poindexter, 2021).

Eine große Anzahl von Studien konnte verschiedene Vorteile eines standardisierten Nahrungsaufbaus für Frühgeborene aufzeigen. Studien berichten, dass Ernährungsprotokolle die Dauer des enteralen Nahrungsaufbaus und der parenteralen Ernährung verkürzen und einen positiven Einfluss auf die Inzidenz der NEK sowie die Gewichtsentwicklung haben können (Donovan et al., 2006; Hanson et al., 2011; McCallie et al., 2011; Rochow et al., 2012; Wittwer & Hascoët, 2020). Beispielsweise fanden Hanson et al. durch Einführung eines veränderten Nahrungsregimes eine deutliche Reduktion der EUGR-Rate, eine bessere Gewichtsentwicklung sowie eine kürzere ZVK-Liegedauer bei keinem Unterschied in der NEK-Rate (Hanson et al., 2011). Eine weitere Studie berichtete ein schnelleres Wiedererreichen des Geburtsgewichts, eine verbesserte Muttermilchernährung, weniger Bedarf an parenteraler Nahrung sowie einen schnelleren oralen Nahrungsaufbau (Butler et al., 2013). Thoene et al. fanden ein höheres Gewicht mit 36 Wochen,

frühere volle enterale Ernährung, weniger ZVK und PN-Tage und keinen Unterschied in den Komplikationsraten (Thoene et al., 2018). Shakeel et al. zeigten, dass die Implementierung eines Nahrungsprotokoll zu einem früheren Beginn der enteralen Ernährung und einer höheren täglichen Gewichtszunahme führte (Shakeel et al., 2015). Street et al. fanden, dass die Implementierung zu einer deutlichen Verminderung der Variabilität des Zeitpunkts des Beginns der enteralen Nahrungszufuhr, der Dauer der parenteralen Ernährung sowie der Nahrungssteigerung führte (Street et al., 2006). Kuzma-O'Reilly fanden ebenfalls eine schnellere Initiierung der oralen Ernährung, eine schnellere volle enterale Ernährung sowie besseres Wachstum und mehr Konsistenz in der Behandlung. Darüber hinaus konnte in dieser Studie auch eine kürzer Liegedauer beobachtet werden (Kuzma-O'Reilly et al., 2003). Kohler et al. fanden nach Einführung eines standardisierten Ernährungsprotokolls einen schnelleren Beginn des enteralen Nahrungsaufbaus, mehr Muttermilch beim Nahrungsaufbau und weniger ZVK Nutzung bei besserer Gewichtsentwicklung (Kohler et al., 2020). Entsprechend der Ergebnisse der Literatur ist anzunehmen, dass die Einführung des strukturierten Ernährungsprotokolls, verbunden mit einer schnelleren enteralen Steigerung einen Einfluss auf die kürzere ZVK-Liegedauer und die Verbesserung der Muttermilchversorgung hatte. Eine verbesserte Gewichtsentwicklung war dagegen in dieser Arbeit nicht zu finden.

Von großer Bedeutung ist zudem, dass der schnellere Nahrungsaufbau in dieser Arbeit mit einem tendenziell geringeren Auftreten der NEC verbunden war. Zwar ist die Evidenz für den Vorteil von Ernährungsprotokollen auf das NEC-Risiko eindeutig. Eine Metaanalyse über Nahrungsprotokolle über 18.160 Frühgeborene und 15 observationelle Studien ergab eine 80%ige Reduktion des relativen Risikos, an einer NEC zu erkranken, im Vergleich zu nicht standardisierter Ernährung. Eine neuere Studie kam zu ähnlicher Schlussfolgerung (Jasani & Patole, 2017). Dennoch wird aus Sorge vor der NEC die Nahrungsmenge oftmals konservativ gesteigert, was zu mangelndem Wachstum und Unterversorgung mit Nahrung führen und das Risiko für invasive Infektionen erhöhen könnte (Jon Dorling et al., 2019; Oddie et al., 2017). Eine Metaanalyse über neun randomisierte, kontrollierte Studien fand dabei jedoch keinen Vorteil einer verzögerten enteralen Ernährung für das NEC-Risiko (Morgan et al., 2014). Auch möglichen Vorteile der „Trophic Feeding“ Methode sind nicht klar belegt (Morgan et al., 2013). Die optimale Geschwindigkeit der Nahrungssteigerung bleibt dennoch nicht eindeutig geklärt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 fand keinen Unterschied im NEC-Risiko für langsame Nahrungssteigerung (10-20 ml/kg/d) vs. schnelle Steigerung (30-40 ml/kg/d), auch bei Subgruppenanalysen verschiedener Gestationsalter- und Geburtsgewichtsgruppierungen, sowie Ernährungsarten (Oddie et al., 2017). Aufgrund der kürzeren Zeitspanne bis zur vollen enteralen Ernährung, der Reduktion der parenteralen Ernährung sowie eines fraglichen Effekts auf die Sepsisrate wurde eine eher vorteilhafte Empfehlung für eine schnelle Steigerung ausgesprochen. 2019 veröffentlichten dieselben Autoren die bisher größte multizentrischen randomisierte Studie in der eine schnelle und langsame Steigerung der Muttermilchernährung bei Frühgeborenen verglichen wurde. Während die oben genannten

Ergebnisse bestätigt werden konnten, zeigte sich ein unerwartet höhere Rate an mittelschwerer oder schwerer motorischer Beeinträchtigung mit 2 Jahren korrigiertem Lebensalter (Jon Dorling et al., 2019). Die Autoren folgern, dass kein klarer Vorteil einer schnelleren Nahrungssteigerung gegeben ist (J. Dorling et al., 2020).

Womöglich könnte die Umsetzung von weiteren Maßnahmen die Geschwindigkeit des enteraler Nahrungsaufbau weiter erhöhen. Beispielsweise wird die Vermeidung unnötiger klinischer Erhebungen diskutiert. So wurde gezeigt, dass die Erhebung der Magenrestvolumen den Nahrungsaufbau verzögert, aber vermutlich nicht zur Vermeidung von Komplikationen beiträgt (J. Kumar et al., 2021; Singh et al., 2018). Dennoch bleibt die optimale Geschwindigkeit des enteralen Nahrungsaufbaus weiter unklar. Eindeutig belegt sind dagegen die protektive Wirksamkeit von Ernährungsprotokollen im Allgemeinen und der Ernährung mit Muttermilch für das NEK-Risiko (Sheila M. Gephart et al., 2017). Insgesamt war somit in dieser Arbeit die Umsetzung des strukturierte Ernährungsprotokoll mit einer reduzierten NEC- und LOS-Rate, einer verbesserten Muttermilchversorgung, weniger ZVK-Tagen und einem schnelleren enteralen Nahrungsaufbau bei ähnlicher Gewichtsentwicklung assoziiert. Weiterführende wertvolle Analysen wären beispielsweise die Dauer der parenteralen Ernährung sowie die exakten Mengen der zugeführten Nahrungsbestandteile wie Proteine oder Aminosäuren (Cormack et al., 2016). Auch die Erhebung der Zeitspanne bis zum Erreichen der vollständigen oralen Ernährung der Frühgeborenen wäre eine lohnende Aufgabe für weitere Studien im Kontext von FIC und FCC.

5.3.3 Muttermilchernährung

Fragestellung	Hypothese	Ergebnis	Posthoc Testungen und weiterführende Analysen
Ist der Behandlungspfad mit einer besseren Muttermilchversorgung assoziiert?	Der Anteil der mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen ist bei Entlassung signifikant höher in Kohorte B	Kohorte B erhielt signifikant häufiger Muttermilch bei Entlassung (76% vs. 62%, $p < 0.005$)	<ul style="list-style-type: none"> • Muttermilchernährung in den ersten Lebenstagen (98% vs. 93%) • Vollständig mit Muttermilch ernährte Frühgeborene bei Entlassung (66% vs. 45%) • Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen für verschiedene Gestationsaltergruppen <ul style="list-style-type: none"> • < 28 SSW: 73% vs. 65% • 29 – <32 SSW: 74% vs. 64% • ≥ 32 SSW: 87% vs. 52% • Muttermilchernährung im poststationären Verlauf <ul style="list-style-type: none"> • 3 Wochen: 55% vs. 30% • 3 Monaten: 27% vs. 20%

Abbildung 34: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Muttermilchernährung

Der Art der Ernährung der Frühgeborenen wurde in den ersten zehn Lebenstag, bei Entlassung sowie drei Wochen und drei Monate nach Entlassung erhoben. Dabei zeigte sich, dass nach der Einführung von NeoPAss zu allen Erhebungszeitpunkten deutlich mehr Frühgeborene mit Muttermilch ernährt werden konnten und NeoPAss somit mit einer besseren Muttermilchversorgung assoziiert war (Abbildung 39). Dies war auch in allen Gestationsaltergruppen eindeutig.

5.3.3.1 Muttermilchernährung in den ersten zehn Lebenstagen

Die bereits vor Etablierung hohe Quote an initial mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen konnte nochmals gesteigert werden (98% vs. 93% in den ersten 10 Lebenstagen). Mehrere Maßnahmen des Behandlungspfades wie Pränatalgespräche mit Aufklärung der Eltern über die Nachteile von Formulanahrung, Stillberatung, psychosoziale Unterstützung und die Förderung von KMC und Rooming-In könnten zu diesem Erfolg beigetragen haben (Flacking et al., 2011; Friedman et al., 2004; Gathwala et al., 2010; Hake-Brooks & Anderson, 2008; Maastrup et al., 2014b). Die hohe initiale Muttermilchversorgung ist bemerkenswert und mit Daten aus Dänemark (99%) und Schweden (98%), den internationalen Spitzenreitern, vergleichbar (Maastrup et al., 2014a; Cesar G. Victora et al., 2016). In einer großen Studie aus den USA wurden 76.8% der Reifgeborenen, nur 70.1% der Frühgeborenen der 32-36 SSW. und nur 62.9% der Frühgeborenen der 24-31 SSW. initial mit Muttermilch ernährt (Merewood et al., 2006). Gemäß einer landesweiten Erhebung aus den USA aus dem Jahr 2017 erhielten etwa 84.6% der Reifgeborenen, 77.3% der late preterm infants, 76% der early preterm infants und nur 71.3% der extremely preterm infants jemals Muttermilch (Chiang et al., 2019). Während aus Deutschland keine Daten speziell für Frühgeborene verfügbar sind ergab eine Metaanalyse über 35 Studien aus den Jahren 1990 bis 2012 eine initiale Stillraten zwischen 72% und 97% für alle Neugeborenen (Weissenborn et al., 2015). Laut den Ergebnissen der KIGGS-Studie des Robert Koch Instituts werden etwa 85% aller Kinder in Deutschland jemals gestillt (Brettschneider et al., 2018). In der Region Niederbayern wurden laut Ergebnissen der Stella Studie in den Jahren 2009 und 2010 sogar nur 74% aller Säuglinge zu Beginn gestillt (Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 2011). Obwohl die Frühgeburt ein Risikofaktor für das nicht Stillen ist, sind die Werte nach der Einführung von NeoPAss damit deutlich besser als der regionale und bundesweite Durchschnitt. Diesen Erfolg von NeoPAss aufrechtzuerhalten, sollte aufgrund der unzähligen Vorteile der Muttermilchernährung für Frühgeborene ein vorrangiges Ziel sein.

Aufgrund der verschiedenen dosisabhängigen Effekte der Muttermilch wurde zunächst versucht die exakten Muttermilchmengen zu verschiedenen Zeitpunkten zu erheben, da eine Steigerung der Muttermilchmengen durch das Zusammenspiel der einzelnen Maßnahmen des Behandlungspfades vermutet wurde. Dies konnte aufgrund der unzureichenden Dokumentationsqualität nicht durchgeführt werden, wäre jedoch eine wichtige Aufgabe für weitere Studien. Spendermilch, die seit 2012 zunehmend verfügbar war, wurde zwar nicht als Muttermilch gewertet. Ein Einfluss der vermehrten Verfügbarkeit von Spendermilch auf die Muttermilchernährung, wie auch andere Outcomes, ist dennoch denkbar. Beispielsweise wurde gezeigt, dass Spendermilch im Vergleich zu Formulanahrung mit einer Reduktion von NEK- und Sepsis-Raten, sowie einem schnelleren enteralen Nahrungsaufbau assoziiert ist (Boyd et al., 2007; F. Yu et al., 2019). Zudem sollten weitere Arbeiten auch soziodemographische Faktoren mit belegtem Einfluss auf die Stillbereitschaft, wie das Alter der Mutter oder den Bildungsgrad berücksichtigen (Kohlhuber et al., 2008).

5.3.3.2 Muttermilchernährung bei Entlassung

Die Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen war bei Entlassung signifikant höher (62% in Kohorte A vs. 75% in Kohorte B). Auch die Rate der vollständig mit Muttermilch ernährten Patienten war deutlich höher (66% vs. 45%). Die Unterschiede waren auch bei Betrachtung verschiedener Gestationsalter vorhanden. Zu berücksichtigen ist dabei die etwa zwei Wochen kürzere Liegedauer in den Jahren 2014-2017 welche auch die Ergebnisse zur Muttermilchernährung bei Entlassung beeinflusst haben könnte. Es ist möglich, dass ein Teil der Frühgeborenen in Kohorte B in diesen zwei Wochen auf eine andere Ernährung umgestellt wurde und die Quote an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen bei Entlassung in Kohorte B bei ähnlicher Liegedauer deshalb geringer ausgefallen wäre. Dies würde die Größe des gefundenen Unterschiedes zwischen den Kohorten vermutlich vermindern. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Einführung von FIC und FCC Modellen mit einer höheren Stillrate bei Entlassung einhergeht (Ding et al., 2019; Lv et al., 2019; X. Yu & Zhang, 2018). O'Brien et al. fanden in der Interventionsgruppe eine höhere Rate an Frühgeborenen, die mit hoher Frequenz (>6-mal pro Tag) gestillt wurden, als in der Kontrollgruppe (70% vs. 63%). Der Anteil der Kinder, die irgendeine Menge Muttermilch erhielten, war jedoch in der Kontrollgruppe etwas höher (81% vs. 75%) (K. O'Brien et al., 2015). Allerdings konnten nicht alle Studien eine Verbesserung der Stillquote durch FICare zeigen (Benzies et al., 2020).

In Deutschland sinkt die Stillquote bei allen Neugeborenen vor allem in den ersten zwei Monaten deutlich und verbleiben bei etwa 50% mit sechs Monaten (Brettschneider et al., 2018). Eine populationsbasierte Studie über Frühgeborenen in den USA ergab eine Stillquote bei Entlassung von 44% im Jahr 2008 und 52% im Jahr 2017 (Parker et al., 2019). In einer Studie zu Stillraten bei Frühgeborenen <32 SSW in Europa, erhielten etwa 58% Muttermilch bei Entlassung mit hoher Variabilität (36%-80%) zwischen einzelnen Region (Emilija Wilson et al., 2018). Ähnliche Daten lieferte auch eine andere Studie aus Europa (Bonet et al., 2011). In einer kalifornischen multizentrischen Studie mit einem Interventionspaket zur Stillförderung verbesserte sich die Stillrate der Frühgeborenen bei Entlassung im zeitlichen Verlauf von 54% auf 64% (H. C. Lee et al., 2012). In diesem Kontext sind die in dieser Arbeit gefundenen hohen Raten an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen erstaunlich.

Viele Bestandteile des Behandlungspfades haben jedoch einen nachweislich günstigen Einfluss auf den Stillerfolg. Zu nennen sind insbesondere die pränatalen Gespräche mit Aufklärung über die Vorteile der Muttermilch und die Definition von Zielen, die Beratung und Unterstützung durch Stillberater und Case Manager sowie der Fokus auf Stressreduktion und Vermeidung unnötiger medizinische Interventionen (Briere et al., 2015; Flagg & Busch, 2019). Zusätzlich fördern Rooming-in, eine offene Besuchspolitik auf der NICU, KMC, frühe enterale Ernährung und Ernährungsprotokolle nachweislich den Stillerfolg (Maastrup et al., 2014a; K. H. Nyqvist et al., 2010; Sharma et al., 2017; Wataker et al., 2012).

Trotz der stetig wachsenden wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Vorteile der Muttermilchernährung und Empfehlungen aller Fachgesellschaften, ist die Zunahme der Stillquote nicht selbstverständlich. So zeigten Daten des neonatalen Registers Schwedens, dass die Rate an vollständig muttermilchernährten Frühgeborenen aller Gestationsalter bei Entlassung im Zeitraum 2004 bis 2013 deutlich abnahm. Die Rate sank von 55% auf 16% bei Frühgeborenen der 22.-27. SSW und von 41% auf 34% bei Frühgeborenen der 28.-31. SSW (Ericson et al., 2016). Gleichzeitig sind hohe Stillquoten auch bei Frühgeborenen durchaus möglich. Beispielsweise wurden in einer Registerstudie aus Dänemark bei Entlassung noch 68% der Frühgeborenen ausschließlich und 17% teilweise mit Muttermilch erhalten (Maastrup et al., 2014a).

Zahlreiche Vorteile der Muttermilchernährung sind belegt (American Academy of Pediatrics, 2012; Chowdhury et al., 2015; Sankar et al., 2015). Die in dieser Arbeit gefundene Assoziation von höherer Rate an Muttermilchernährung und niedrigerem Risiko für NEK und Sepsis ist gut mit der Literatur vereinbar. Der protektive Einfluss der Muttermilch auf das NEK-Risiko von Frühgeborenen ist belegt (Lucas & Cole, 1990; Quigley & McGuire, 2014; Sisk et al., 2007; Sullivan et al., 2010). Eine Metanalyse über vier randomisiert-kontrollierten Studien ergab eine Risikoreduktion von 58% (Ip et al., 2007). Eine weitere Studie mit extrem frühgeborenen Kindern ergab eine Reduktion von bis zu 77%. Daraus schließen die Autoren, dass eine exklusive Muttermilchernährung von zehn Frühgeborenen einen NEK-Fall verhindern könnte und von acht Frühgeborenen einen Fall einer operationspflichtigen oder letalen NEK (Sullivan et al., 2010). Keine andere Intervention hat solche prominenten Auswirkungen auf die Inzidenz der NEK (E. F. Bell, 2005). Auch der Zusammenhang von Muttermilchernährung und geringerem Auftreten der LOS ist bekannt (Corpeleijn et al., 2012; A. L. Patel et al., 2013; Schanler et al., 1999; Sofia et al., 2019). Zudem könnte die verbesserte Muttermilchernährung auch Einfluss auf die Geschwindigkeit des enteralen Nahrungsaufbaus und die Gewichtsentwicklung gehabt haben. In einem RCT, in dem Muttermilchernährung mit Formulanahrung bei extremely preterm infants verglichen wurde, war Muttermilchernährung mit einer geringeren Dauer der parenteralen Ernährung assoziiert (Cristofalo et al., 2013).

Viele weitere potenzielle Vorteile von Muttermilchernährung wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. So zeigen zahlreiche Studien eine dosisabhängige Assoziation von Muttermilchernährung mit einem günstigen neurologischen Outcome. Unter anderem ist Muttermilchernährung mit einem höherem IQ sowie besserer akademischer Leistung assoziiert (Mandy B. Belfort et al., 2016). Vohr et al. berichteten, dass eine Zunahme von 10ml Muttermilch pro kgKG einen Zuwachs von 0.53 Punkten im MDI zur Folge hat und vollgestillte Kinder damit insgesamt einen um 5 Punkte höheren MDI hatten (Betty R. Vohr et al., 2006). Es wäre also zu erwarten, dass die durch NeoPAss verbesserte Muttermilchversorgung auch mit einem besser neurologischen Outcome assoziiert ist. Epidemiologische Studien zeigen, welche enormen Kosten, hohe Morbidität und Mortalität durch Stillen nach Empfehlungen der WHO verhindert werden könnten (Rouw et al., 2014; C. G. Victora et al., 2016). Eine Studie aus den USA berechnete, dass falls 90% die Empfehlungen 6 Monate voll

zu stillen einhalten würden, aufgrund des selteneren Auftretens von NEK, Otitis media, Gastroenteritis, Atemwegsinfektionen, atopischer Dermatitis, SIDS, Asthma, Leukämie, Typ 1 Diabetes und Adipositas, 13 Milliarden Dollar pro Jahr gespart werden könnten und 911 Todesfälle weniger auftreten würden (Bartick & Reinhold, 2010).

5.3.3.3 Muttermilchernährung im poststationären Verlauf

Die meisten Studien erheben die Stillquoten im stationären Bereich oder bei Entlassung. Nur wenige Daten über die Dauer der Muttermilchernährung bei Frühgeborenen nach Entlassung sind bekannt und die uneinheitliche Erhebungszeitpunkte erschweren den Vergleich (Rodrigues et al., 2018). Bisher untersuchten keine Studien den langfristigen Erfolg von FIC und FCC Interventionen in Bezug auf die Muttermilchernährung. In dieser Arbeit zeigte sich, dass die höhere Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen auch im poststationären Verlauf fortbestand (55% vs. 30% nach drei Wochen und 27% vs. 20% nach drei Monaten). Zudem zeigte sich die Tendenz, dass in der Interventionsgruppe in den ersten drei Wochen nach Entlassung weniger Frühgeborene als in der Kontrollgruppe von Muttermilch auf alternative Ernährung umgestellt wurden. Einschränkend ist zu nennen, dass die poststationären Zeitpunkte zur Untersuchung der Muttermilchversorgung nicht bezogen auf das korrigierte Lebensalter gewählt wurden. Für Kinder mit einer kurzen Liegedauer war das korrigierte Lebensalter dadurch geringer und damit auch die Wahrscheinlichkeit mit Muttermilch ernährt zu werden höher. Weiterhin schränkt der hohe Lost to Follow-up nach Entlassung die Aussagekraft ein. So wäre es möglich, dass vor allem Familien, die ihre Kinder mit Muttermilch ernährten an den Kontrollterminen teilnahmen. Andererseits wäre zu vermuten, dass ein solcher Effekt kohortenübergreifend stattgefunden hätte. Formal wäre dennoch eine Analyse, ob sich die Responder in ihren Ausgangsbedingungen signifikant vom Gesamtkollektiv unterscheiden wichtig. Insgesamt finden sich eine Reihe von Einschränkungen bezüglich der Datenqualität, weswegen auch auf eine Signifikanztestung verzichtet wurde. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass der initiale Erfolg von NeoPass bezüglich der verbesserten Muttermilchernährung wahrscheinlich auch im poststationären Bereich anhielt.

Es ist bekannt, dass eine große Zahl der Mütter das Stillen früher beendet, als sie sich eigentlich wünschen. Ursachen hierfür sind Sorgen über den Gesundheitszustand von Mutter und Kind, Schwierigkeiten beim Stillprozess, Bedenken über eine unzureichende Muttermilchmenge und ein unzureichendes Wachstum des Kindes (Odom et al., 2013; Rasenack et al., 2012). Auch in dieser Arbeit zeigte sich ein deutlicher Abfall der Rate an mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen nach Entlassung. Gegebenenfalls könnte ein Ausbau der strukturierten Nachsorge, möglicherweise unterstützt durch telemedizinische Konsultation und Beratung bei Sorgen und Problemen rund um das Thema Ernährung und Stillen vorbeugend wirken.

Ein Vergleich mit anderen Studien ist aufgrund der Erhebungszeitpunkte bezogen auf den Entlasstermin und nicht auf das korrigierte Lebensalter schwierig. In einer Studie aus Dänemark von

fast 1550 Frühgeborenen wurden vier Monate nach Geburt 57% überhaupt mit Muttermilch ernährt und 38% ausschließlich. Nach dem 6. Lebensmonat wurden nur noch 13% der Frühgeborenen vollständig gestillt und 44% überhaupt gestillt (Maastrup et al., 2014a). Angaben für Stillraten mit sechs Monaten schwanken zwischen 19.9 % in Israel und 44% in Dänemark, wobei nur ein kleiner Teil der Frühgeborenen vollständig mit Muttermilch ernährt wird (Åkerström et al., 2007; Flacking et al., 2007; Morag et al., 2016; Sharp et al., 2015).

Für weitere Arbeiten wäre eine langfristige und engmaschigere Erhebung der Muttermilchversorgung, verbunden mit einer Analyse der Gründe für das Abstillen sinnvoll und mögliche kritische Zeitpunkte zu identifizieren, in denen externe Unterstützung den größten Nutzen haben könnte. Insgesamt bleibt die Förderung der Muttermilchernährung für Frühgeborene insbesondere im nachstationären Zeitraum eine kontinuierliche Herausforderung.

5.3.4 Ernährungsassoziierte Qualitätsindikatoren

Fragestellung	Hypothesen	Ergebnis	Posthoc Testungen und weiterführende Analysen
Zeigen sich Unterschiede in verschiedenen, mit dem Behandlungspfad und der Muttermilchernährung assoziierten Qualitätsindikatoren zwischen den beiden Kohorten?	<ul style="list-style-type: none"> Kohorte B weist eine signifikant kürzere ZVK-Liegedauer auf Die NEK-Inzidenz ist in Kohorte B gleich oder geringer Die Inzidenz der LOS ist in Kohorte B gleich oder geringer 	<ul style="list-style-type: none"> Die ZVK-Liegedauer war in Kohorte B signifikant kürzer (Median 6 vs. 9 Tage, $p < 0.001$) Die NEK-Inzidenz war in Kohorte B geringer, aber nicht signifikant (0.6% vs. 3.4%, $p=0.65$) Die Inzidenz der LOS war in Kohorte B signifikant geringer (2.9% vs. 15.1%, $p < 0.001$) 	<ul style="list-style-type: none"> Die ZVK-Liegedauer war in allen Gestationsaltergruppierungen geringer: <ul style="list-style-type: none"> < 28 SSW: 7 vs. 11 Tage 29 – <32 SSW: 5 vs. 7 Tage ≥ 32 SSW: 4 vs. 11 Tage Das relative Risiko für NEC (5.71) und LOS (5.143) war in der Vergleichskohorte B deutlich höher

Abbildung 35: Ergebnisse der mit der Ernährung assoziierten Qualitätsindikatoren

Insgesamt zeigte sich bei der Analyse der ernährungsassoziierten Qualitätsindikatoren, dass die Einführung von NeoPAss mit einer signifikant geringeren ZVK-Liegedauer, einer geringeren Inzidenz der NEC und einer signifikant geringeren Inzidenz der LOS assoziiert war, womit die Hypothesen bestätigt werden konnten. Bisherige Studien zu FCC und FIC berichten zwar keine Verbesserungen in den hier untersuchten Komplikationsraten, aber auch keine Verschlechterung (L. S. Franck et al., 2020; K. O'Brien et al., 2015; X. Yu & Zhang, 2018).

Aufgrund der Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien wurden verstorbene Frühgeborene nicht berücksichtigt, weshalb nur über das Auftreten der Komplikationen bei überlebenden Frühgeborenen berichtet wird. Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass in einem oder beiden Zeiträumen Frühgeborene mit oder an einer NEK oder LOS verstorben sind und somit nicht alle auf der NICU aufgetretenen Ereignisse erfasst wurden. In Kohorte A waren 10 von 150 (6,6%) Frühgeborenen verstorben, in Kohorte B 13 von 201 (6,4%). Bei nahezu gleichbleibender Mortalität ist eine deutliche Verzerrung der Ergebnisse durch Ausschluss der verstorbenen Frühgeborenen dennoch eher unwahrscheinlich. Ähnliches gilt für Frühgeborene, die zu- oder wegverlegt wurden. In Kohorte A betraf dies 15 von 150 (10%) der Frühgeborenen, in Kohorte B nur 12 von 201 (6%). Weder NEC noch LOS stellen jedoch grundsätzlich einen Verlegungsgrund für ein Perinatalzentrum

Level 1 mit eigener Kinderchirurgie dar. Aufgrund der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien und der teils geringen Fallzahlen sollte die Interpretation von NEK- und Sepsis-Raten dennoch mit Vorsicht erfolgen.

5.3.4.1 Nekrotisierende Enterokolitis

In Kohorte A erkrankten 4 Patienten eine NEK (3.4%), in Kohorte B trat nur eine NEK auf (0.6%). Das relative Risiko an einer NEK zu erkranken war in Kohorte A 5.71-mal höher als in Kohorte B. Der Unterschied erreichte jedoch bei kleinen Fallzahlen nicht das Signifikanzniveau ($p= 0.65$). Verglichen mit Literaturangaben von bis zu 7% bei VLBW-Frühgeborenen ist die hier gefundene Inzidenz der NEK sehr niedrig (Alsaied et al., 2020; Lin & Stoll, 2006).

Die Ursachen der Abnahme der Inzidenz können im Rahmen dieser Arbeit nicht eindeutig nachgewiesen werden, insbesondere da einige Risikofaktoren und protektive Faktoren für die NEK nicht erhoben wurden (Askie et al., 2018; Ravi Mangal Patel & Underwood, 2018; Roberts & Dalziel, 2006; Stenson et al., 2013; Wang et al., 2012). Es ist jedoch gut belegt, dass Muttermilchernährung mit einer Abnahme des NEK-Risikos einhergeht (Lucas & Cole, 1990; Quigley & McGuire, 2014; Sisk et al., 2007; Sullivan et al., 2010). Eine Metanalyse über vier randomisiert-kontrollierten Studien beschrieb eine Risikoreduktion von bis zu 58% (Ip et al., 2007). Zusätzlich ist Einführung von strukturierten Ernährungsprotokollen eindeutig mit einem geringeren NEK-Risiko assoziiert (Jasani & Patole, 2017). Auch die beobachtete schnelle enterale Nahrungsaufbau ging nicht mit einem Anstieg der NEK-Rate einher, was ebenfalls der Studienlage entspricht (Oddie et al., 2017).

5.3.4.2 Late-onset Sepsis

In Kohorte A erkrankten 18 (15.1%) an einer LOS und in Kohorte B 5 (2.9%). Der Unterschied war dabei signifikant ($p= 0.0002$). Das relative Risiko an einer LOS zu erkranken war in Kohorte A 5.143-mal höher als in Kohorte B. Wie auch in der Literatur beschrieben, trat die LOS insbesondere bei Frühgeborenen mit einem geringen Gestationsalter auf. Da die Inzidenz der LOS bei Frühgeborenen zwischen 20% und 38% in den ersten 120 Lebenstagen angegeben wird, sind die hier gefundenen Werte nach der Einführung von NeoPass sehr niedrig (Greenberg et al., 2017; Hornik et al., 2012; Barbara J. Stoll et al., 2002; Tröger et al., 2014).

Die hohe Abnahme der LOS ist ein erstaunlich und von hoher klinischer Relevanz, da die neonatale Sepsis nicht nur mit einer hohen Mortalität und einem erhöhten Risiko für eine BPD, sondern auch mit einem ungünstigen langfristigen neurologischen Outcome assoziiert ist (Chenouard et al., 2014; Jung & Lee, 2019; Mitha et al., 2013; Schlapbach et al., 2011; Shah et al., 2015).

Im Kontext der Einführung von Familienintegrierender Versorgung sind die Ergebnisse besonders relevant, da Familien oftmals als potenzielle Infektionsquellen angesehen werden. Das die LOS-Rate mit der Einführung von NeoPass nicht nur nicht stieg, sondern sogar bedeutend abnahm, ist insofern von hoher Bedeutung, da die häufige geäußerte Sorge, die Einbeziehung der Familie

erhöhe das Infektionsrisiko wenig begründet erscheint. Viele Einflussfaktoren auf die Sepsis-Rate wurden nicht erfasst, allerdings könnte die kürzere ZVK-Liegedauer einen Einfluss gehabt haben (El Manouni El Hassani et al., 2019; Tröger et al., 2014). Als weiterer ursächlicher Faktor könnte die verbesserte Muttermilchernährung vermutet werden (Corpeleijn et al., 2012; A. L. Patel et al., 2013; Schanler et al., 1999). Es wurde zwar nicht erhoben, wie sich die Hygieneanweisungen im Verlauf der Zeit veränderten. Es ist jedoch zu vermuten, dass die Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation auch den Wissenstransfer bezüglich der Infektionsprävention verbessert haben könnte (Downey et al., 2010). Zudem ist das Rooming-In oft mit einem niedrigeren Infektionsrisiko assoziiert worden (Domanico et al., 2011; Lester et al., 2014; van Veenendaal et al., 2019; Vohr et al., 2017). Verschiedene Mechanismen sind dabei denkbar, ein beispielsweise vermehrter Hautkontakt oder verbesserte Hygieneroutinen (Lehtonen et al., 2020).

5.3.4.3 ZVK-Liegedauer

Die NeoPAss Kohorte wies mit im Median sechs vs. neun Tagen eine signifikant niedrigere ZVL-Liegedauer auf. Auch bei der Subgruppenanalyse verschiedener Gestationsaltergruppen zeigte sich ein deutlicher Unterschied. Die längsten ZVK Liegedauern waren bei den extremely preterm infants zu beobachten. Insgesamt erhielten in Kohorte B mehr Kinder einen ZVK, was den Empfehlungen der Leitlinien entspricht (Jochum et al., 2014). Auch die ZVK-Liegedauer ist abhängig von lokalen Standards und individueller Praxis wobei in der Regel der ZVK nach Vollzug des enteralen Nahrungsaufbaus entfernt werden kann. Positiv Einfluss könnten sowohl das strukturierte Nahrungsprotokoll als auch die schnellere volle enterale Ernährung gehabt haben (Flidel-Rimon, 2004; Härtel et al., 2009; Rochow et al., 2012). Zudem traten LOS und NEC, zwei Indikationen für einen ZVK, deutlich seltener auf. Die ZVK-Liegedauer ist im Rahmen von FIC- und FCC-Modellen, falls überhaupt nur nebensächlich betrachtet worden. Dagegen zeigten Qualitätsinitiativen zur Strukturierung der Versorgung mit ZVKs deutliche Vorteile. Beispielsweise berichten Fisher et al. eine CLABSI Reduktion von 70% im Verlauf nach Einführung eines ZVK Qualitätsbündels in mehreren NICUs (Fisher et al., 2013). Lang liegende ZVKs sind mit Infektionen assoziiert, insbesondere der durch Keime der Hautflora wie koagulase negative Staphylokokken oder MRSA bedingten LOS (Downey et al., 2010). Somit könnte die beobachtete Reduktion der ZVK-Liegedauer die geringere Inzidenz der LOS begünstigt haben. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass das NEO-KISS Protokoll die ZVK-Liegedauer nur bis zum Erreichen eines Gewichts von 1800g erfasst, sodass theoretisch nicht alle ZVK-Liegetage erfasst wurden. Zusätzlich könnten sich die bevorzugte Wahl des Gefäßzugangs im Verlauf der Jahre verändert haben.

5.3.5 Wachstumsparameter

5.3.5.1 Methodik der Wachstumsanalyse

Das Wachstum der Frühgeborenen vor und nach der Einführung von NeoPAss wurde aufgrund der uneinheitlichen Empfehlungen in der Literatur mit mehreren Methoden untersucht (Tanis R. Fenton et al., 2017). Grundsätzlich zeigten sich die Ergebnisse der erhobenen Wachstumsparameter vor und nach Einführung von NeoPAss ähnlich, wobei Unterschiede zwischen den verwendeten Methoden zu beobachten waren. Da die Wahl der Wachstumskurven, der verwendeten Methoden und der Messzeitpunkte bedeutsam für die Interpretation der Ergebnisse ist, werden diese zunächst diskutiert.

Das Körpergewicht der Frühgeborene wurde in dieser Arbeit bei Geburt, bei Erreichen der 35. SSW und bei Entlassung erhoben, die Kopfumfänge nur bei Geburt und Entlassung. Die Zeitpunkte, für die die anthropometrischen Daten in Studien berichtet werden, sind sehr verschieden. Meist wird der Zeitpunkt der Entlassung gewählt, aber häufig auch der 28. Lebenstag oder die 36. SSW (Cormack et al., 2016). Zu einer genaueren Charakterisierung des Wachstums, zum Beispiel um die Zeitspanne bis die Frühgeborenen ihr Geburtsgewicht wieder erreichen haben zu messen, wäre eine engmaschigere Datenerhebung nötig gewesen.

Zum Vergleich der Gewichtsentwicklung und der Entwicklung des Kopfumfanges wurden in dieser Arbeit die intrauterinen Wachstumskurven nach Fenton et al. verwendet, da sie in der Literatur gebräuchlich sind und an einer großen Zahl von Frühgeborenen mit einem großen Anteil aus Deutschland erhoben wurden (Tanis R. Fenton & Kim, 2013). Es gibt jedoch eine große Zahl verschiedener Wachstumskurven, wobei in Deutschland auch häufig diejenigen nach Voigt et al. verwendet werden (M. Voigt, Rochow, et al., 2010). Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Wahl der Wachstumskurven Einfluss auf die Anzahl der Frühgeborenen hat, die verschiedene EUGR-Parameter erfüllen. So zeigten mehrere Studien, dass die Wachstumskurven von Fenton et al. vergleichsweise viele Frühgeborene als EUGR klassifizieren (Tuzun et al., 2018). Als Alternative zu den auf dem intrauterinen Wachstum basierenden Perzentilen werden zunehmend individualisierte Wachstumskurven vorgeschlagen (Landau-Crangle et al., 2018; Manfred Voigt et al., 2021).

Bisher gibt es keinen Konsens für die beste Methode zur Evaluation der Gewichtsentwicklung, weshalb nach wie vor verschiedene Methoden angewendet werden. In einer Metaanalyse von Fenton et al. über 373 Studien verwendeten 40% der Studien g/kg/d, 32% g/d und 29% die Veränderung im Z-Score, wobei letztere die häufigste Methode in den Jahren 2005-2015 war. Diese Methodenvielfalt, die unterschiedlichen Start- und Endpunkte (Geburt, Tag 1, Zeitpunkt der ersten Fütterung) sowie variierende Referenz-Wachstumsperzentilen (Fenton 2003, Fenton 2011, Olson, Voit, WHO) erschweren die Vergleichbarkeit von Studien deutlich (Tanis R. Fenton et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit wurde zur Charakterisierung der Gewichtsentwicklung sowohl die

exponentielle Methode in g/kg/d nach Patel et al., als auch die Z-Score Differenz zwischen verschiedenen Zeitpunkten verglichen.

5.3.5.2 Gewichtsentwicklung und Entwicklung des Kopfumfanges

Der Kopfumfang wird im Vergleich zur Gewichtsentwicklung, auch in FIC- und FCC-Evaluationen seltener berücksichtigt, ist aber dennoch ein wichtiger Parameter, der klar mit dem neurologischen Outcome assoziiert ist (Tanis R. Fenton et al., 2020). Der hier gefundene Kopfumfang in cm, der Z-Score des Kopfumfanges sowie die Kopfumfangzunahmen in cm/Woche war in beiden Kohorten sehr ähnlich.

Die Gewichtsentwicklung bis zum Erreichen der 35. SSW war vor und nach Einführung von NeoPass vergleichbar. Der Δ Z-Score lag für beide Kohorten bei -0.70, die Growth Velocity bei 14.17 g/kg/d für Kohorte A und 14.14 g/kg/d für Kohorte B. Bei Entlassung zeigte sich, dass Kohorte A eine niedrigere Z-Score Differenz als Kohorte B aufwies und letztere somit formal ein schlechtere Gewichtsentwicklung zeigte (Δ Z-Score -0.83 in Kohorte B vs. -0.61 in Kohorte A). Gleichzeitig ergab die Growth Velocity nach der Methode von Patel keinen Unterschied zwischen den Kohorten (14.04 g/kg/d in Kohorte B vs. 14.00 g/kg/d in Kohorte A). Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der Growth Velocity und der Z-Score Differenz sind nicht ungewöhnlich. Beispielsweise verglichen Simon et al. beide Methoden an 3954 Frühgeborenen und fanden eine Übereinstimmung nur in zwei Drittel der Fälle. Bei etwa einem Drittel der Patienten ergaben sich deutliche Unterschiede (Simon et al., 2019).

In einer multizentrischen Studie wurde ermittelt, dass Frühgeborene nach der postnatalen Adaption ihren Wachstumskurven mit einer mittleren Z-Score Differenz von etwa -0.8 folgen (Rochow, Raja, et al., 2016). In einer großen Studie in den USA an 362833 Frühgeborenen mit Geburtsgewicht zwischen 501 und 1500g in den Jahren 2000 bis 2013 stieg die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit in g/kg/d von 11.8 auf 12.9 (Horbar et al., 2015). Andere Studien, die die Fenton-Perzentilen und den Δ Z-Score verwendeten zeigten Z-Score Differenzen zwischen -0,5 und -1,2, während Patels Growth Velocity zwischen 11.4 und 13.1 g/kg/d lag (Zozaya et al., 2018). Verglichen mit den Ergebnissen dieser Studien zeigten beide Kohorten gute Ergebnisse.

Unterschiedliche familienzentrierte und familienintegrierend Modelle sind mit einer besseren Gewichtsentwicklung assoziiert worden (Lv et al., 2019; Karel O'Brien et al., 2018; Y.-T. Yu et al., 2017). Auch viele Studien, die die Einführung eines strukturierten Ernährungsprotokolls untersuchten, zeigten eine verbesserte Gewichtsentwicklung (Jasani & Patole, 2017). Eine Verbesserung der Gewichtsentwicklung war in dieser Arbeit nicht zu finden. Die Ergebnisse der Z-Score Differenzen bei Entlassung zeigten sogar ein formal schlechteres Wachstum nach Einführung von NeoPass. Allerdings sind bei der Bewertung der Z-Score Differenzen eine Reihe von Aspekten zu berücksichtigen. So empfehlen Rochow et al. Vorsicht bei der Interpretation von Z-Scores, da sie durch Geburtsperzentile, Gestationsalter und Beobachtungsdauer beeinflusst werden und zu einer

Fehlinterpretation des Wachstums führen können (Rochow et al., 2019). Beispielsweise weisen Frühgeborene mit höherem Gestationsalter in der Regel höhere Z-Scores bei Geburt und einen geringeren Abfall der Z-Scores im Verlauf auf (Fabrizio et al., 2020). Eine wichtige Rolle könnte zudem spielen, dass die Frühgeborenen in Kohorte A im Mittel etwa zwei Wochen später entlassen wurden als in Kohorte B. Mehrere Studien zeigen, dass die größte Häufung von Körpergewichten unter der 10. Perzentile etwa um die 36. SSW auftritt, während Frühgeborene zwischen der 36. und der 40. SSW ein relatives Aufholwachstum im Vergleich zu den intrauterinen Wachstumskurven zeigen, da sich das intrauterine Wachstum in diesem Zeitraum in der Regel verlangsamt (Bertino et al., 2006; Tanis R. Fenton et al., 2020; Tanis R. Fenton et al., 2013; Niklasson & Albertsson-Wikland, 2008). Es ist also nicht unwahrscheinlich, dass in Kohorte B genau am Tiefpunkt gemessen wurde, während Kohorte A das Wachstum schon aufholen konnte. Somit mag der Z-Score als Maß für die Abweichung von der intrauterinen Wachstumskurve kein adäquates Mittel darstellen, um Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten zu vergleichen.

Zudem zeigten mehrere Studien, dass Muttermilchernährung zu einer suboptimalen Gewichtsentwicklung führt, die Muttermilchmenge also invers mit dem Gewicht korreliert (Brownell et al., 2018; Colaizy et al., 2012). Auch die Ernährung mit Spendermilch könnte ein Risikofaktor für ein schlechteres postnatales Wachstum darstellen (Brownell et al., 2018; Quigley et al., 2019). Während eine adäquate Gewichtsentwicklung einen positiven Einfluss auf das neurologische Outcome hat, haben gestillte Frühgeborene trotzdem ein besseres neurologisches Outcome was Roze et al. als „apparent breastfeeding paradox“ bezeichneten (Rozé et al., 2012). Somit könnte der Fokus von NeoPAss auf die Förderung der Muttermilchernährung, insbesondere gegen Ende des stationären Aufenthaltes mit einer etwas schlechteren Gewichtszunahme einhergegangen sein. Diese Therapiezieländerung in den letzten Wochen des stationären Aufenthaltes könnte die etwas niedrigere Gewichtszunahme zwischen 35. SSW und Entlassung erklären. Studien, die die Körperzusammensetzung bei Frühgeborenen betrachten, konnten jedoch zeigen, dass Muttermilchernährung mit einem höheren Anteil an fett-freier Masse assoziiert ist (Cerasani et al., 2020). Die verschiedene Körperzusammensetzung könnte die fetale Programmierung beeinflussen und Muttermilch damit einen protektiven Faktor für das metabolische Syndrom darstellen. Der höhere Anteil der fett-freien Masse könnte sich außerdem günstig auf das neurologische Outcome auswirken (Ramel et al., 2020). Ein weiterer Faktor der bei der Interpretation der Gewichtsentwicklung eine Rolle spielen könnte, sind die Unterschiede in der NEK- und Sepsisrate zwischen den Kohorten, da beide Komplikationen einen Risikofaktor für ein schlechtes Wachstum darstellen (Singhal, 2017).

Insgesamt bleiben die subtilen Unterschiede in den Z-Score Differenzen zwischen den Zeitpunkten 35. SSW und Entlassung schwer zu erklären und könnten nicht zuletzt auch ein Zufallsergebnis sein. Grundlegend war die Wachstumsparameter Gewichtsentwicklung und Entwicklung des Kopfumfanges jedoch in beiden Kohorten sehr ähnlich. Dennoch könnte NeoPAss in Zukunft noch

mehr hinsichtlich Faktoren analysiert werden, die das Wachstum verbessern könnten. Die Gewichtszunahme und die Zunahme des Kopfumfanges Frühgeborener korreliert vor allem mit der Menge an zugeführten Makronährstoffen, besonders mit der Proteinmenge in den ersten vier Lebenswochen (Cormack et al., 2020). Beim Übergang von parenteraler zu enteraler Ernährung findet sich häufig eine geringe Proteinaufnahme, wenn die Muttermilch nicht angereicht wird. Als wichtige Faktoren, um eine adäquate Proteinzufuhr zu gewährleisten werden standardisierte parenterale Ernährung, frühzeitige und schnelle volle enterale Ernährung und hohe Zielvolumen angeführt (Cormack & Bloomfield, 2015; Rochow, Raja, et al., 2016).

5.3.5.3 EUGR-Parameter

In der Literatur werden verschiedene Parameter und Zeitpunkte für die Klassifizierung von EUGR verwendet. Etablierte Definitionen sind das Wachstum unterhalb der 10., 7. oder 3. Perzentile bei Entlassung sowie eine Verminderung des ΔZ -Scores um 0,8, 1, oder 2. Häufig wird eine milde extrauterine Wachstumsrestriktion als Gewicht unterhalb der <10% Perzentile bei Entlassung oder als ΔZ -Score ≤ 1 SD definiert. Eine schwere Wachstumsrestriktion wird als Gewicht unterhalb der 3. Perzentile oder ΔZ -Score < 2 SD definiert (Zozaya et al., 2018).

Wie auch bei der Gewichtsentwicklung und der Entwicklung des Kopfumfanges zeigten sich keine großen Unterschiede bezüglich der verschiedenen EUGR Parametern zwischen beiden Kohorten. Beim Erreichen eines Gestationsalters von 35 Wochen erfüllten etwas weniger Frühgeborene der Kohorte B die Indikatoren für eine moderate oder schwere Wachstumsretardierung (ΔZ -Score < 2 SD 1.2% vs. 3.5%, Wachstum < 3 . Perzentile 22.2% vs. 27.6%). Die Ergebnisse der Indikatoren für eine leichte Wachstumsretardierungen zeigten sich sehr ähnlich (ΔZ -Score < 1 SD 25% vs. 24%, Wachstum < 10 . Perzentile 44.3% vs. 44.8%).

Bei Entlassung lag der Anteil der Frühgeborenen die, die Kriterien für eine leichte Wachstumsretardierung erfüllen, in Kohorte B dagegen höher. So hatten 34% der Frühgeborenen einen ΔZ -Score < 1 SD und nur 26% der Frühgeborenen in Kohorte A. Ebenso wuchsen 54% in Kohorte B unterhalb der 10. Perzentile und nur 45.2% in Kohorte A. Keine Unterschiede zeigten sich bei Entlassung für die Kriterien einer moderaten oder schweren Wachstumsrestriktion (ΔZ -Score < 2 SD 2.6% vs. 2.9%, Wachstum < 3 . Perzentile 24.1% vs. 23.5%). Der etwas höhere Anteil der Frühgeborenen mit einer leichten Wachstumsretardierung bei Entlassung lässt sich wahrscheinlich ähnlich wie die gefundenen Unterschiede in den Z-Score Differenzen erklären. Auch hier könnten die verbesserte Muttermilchversorgung und die unterschiedliche Liegedauer eine Rolle gespielt haben.

Im internationalen Vergleich sind die hier gefundenen Prozentzahlen für beide Kohorten relativ niedrig. In einer Studie über extremely preterm infants in elf europäischen Ländern lagen bei Entlassung 45 % unter der 10. Perzentile und 59% hatten ein ΔZ -Score unter -1. Die EUGR-Raten nach Definition über Perzentilen lagen dabei zwischen 24% und 60% in verschiedenen Ländern und

zwischen 39% und 72% bei Definition mittels ΔZ -Score. Deutliche Unterschiede zwischen den Methoden wurden in 60% der Patienten beobachtet (El Rafei et al., 2020). In den USA sank zwischen 2000 und 2013 der Anteil der Frühgeborenen mit Wachstum unterhalb der 10. Perzentile bei Entlassung von 64.5% auf 50.3% und Wachstum unterhalb der 3. Perzentile bei Entlassung sank von 39.6% auf 27.5% (Horbar et al., 2015).

Insgesamt bleibt die Relevanz einer Analyse der EUGR-Indikatoren zumindest bei Entlassung fraglich. Einige Autoren sprechen sich sogar dafür aus, den Begriff EUGR zumindest in den ersten Lebensmonaten nicht zu verwenden, unter anderem da im Gegensatz zu anderen Wachstumsindikatoren kein Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome belegt ist (Tanis R. Fenton et al., 2020). Eine frühe und schnelle parenterale Ernährung sowie eine frühe und „aggressivere“ enterale Ernährung, eine zeitnahe Anreicherung der Muttermilch sowie höhere enterale Nahrungszielvolumen könnten vermutlich eine schneller Gewichtsentwicklung begünstigen und damit die Rate an EUGR weiter reduzieren. Allerdings bleibt fraglich, ob dieses Ziel erstrebenswert ist (Tanis R. Fenton et al., 2020). So ist ein schnelles postnatales Wachstum zwar mit einer besseren kognitiven Entwicklung assoziiert, aber mehrere Studien berichten auch ein erhöhtes Risiko für Adipositas, Hypertonus und andere kardiovaskulären und metabolische Risikofaktoren (M. B. Belfort et al., 2010; Kerkhof et al., 2012; Ong et al., 2015).

Aufgrund der unklaren Referenz für ein optimales Wachstums kann eine abschließende Beurteilung vermutlich nur mit einer langfristigeren Datenerhebung erfolgen (Thureen, 2007; José Villar et al., 2019). Die meisten Frühgeborenen holen in den ersten 12 Lebensmonaten ihr Wachstumsdefizit wieder auf. Diejenigen, die dies mit 2 Jahren noch nicht geschafft haben können es meist auch später nicht mehr aufholen. Somit wäre eine langfristige Untersuchung bis etwa zum Ende des zweiten Lebensjahres unter Berücksichtigung der Körperzusammensetzung und individueller Wachstumskurven, wie sie beispielsweise das Intergrowth Projekt der WHO entwickelt hat, mutmaßlich die beste Annäherung an die Analyse eines optimalen Wachstums (J. Villar et al., 2018).

5.4 Ausblick

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Implementierung des familienintegrierenden Behandlungspfades NeoPAss mit einer Verbesserung der Muttermilchernährung, einem schnelleren enteralen Nahrungsaufbau, einer kürzeren ZVK-Liegedauer sowie einer Reduktion der NEC- und Sepsisrate assoziiert war. Die Ergebnisse bezüglich des Wachstums der Frühgeborenen sind nicht hinreichend aussagekräftig, um definitive Schlüsse zu ziehen.

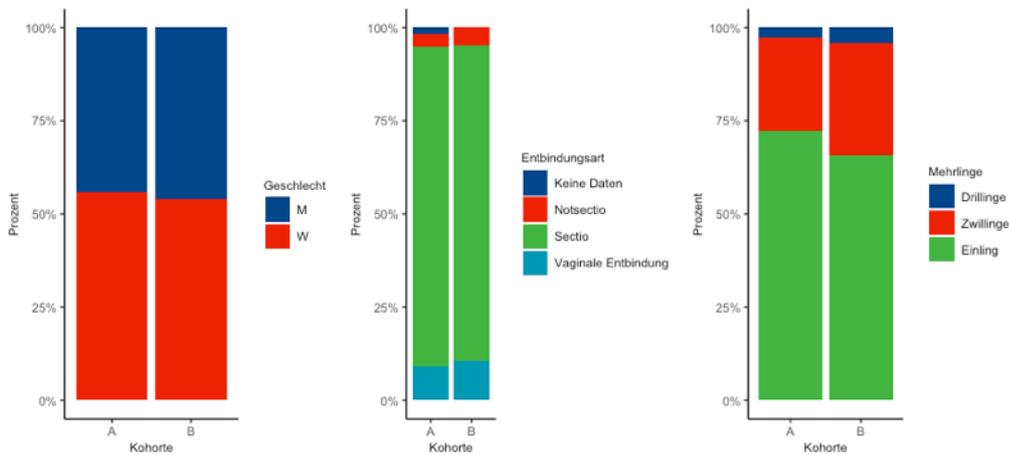
Nach wie vor bleibt die Translation von neonatologischer Forschung in die klinische Praxis eine große Herausforderung (Manuck et al., 2018). Da die Primärprävention der Frühgeburt bisher wenig erfolgreich war, sollten sämtliche erfolgsversprechenden Möglichkeiten berücksichtigt werden, die das Risiko negativer kurz-, mittel- und langfristiger Konsequenzen der Frühgeburt reduzieren könnten. Viele in dieser Arbeit untersuchte Faktoren, wie die verbesserte Versorgung mit

Muttermilch und die Reduktion von Sepsis und NEK lassen eine bessere neurologische Entwicklung, Lebensqualität und psychosoziale Integration der Frühgeborenen erhoffen. Die neurologische und psychosoziale Entwicklung, Lebensqualität, das langfristige Wachstum sowie eine mögliche Reduktion der Langzeitkomplikationen der Frühgeburt wären folglich spannende Themen für weitere Untersuchungen. Zudem könnten in weiteren Arbeiten die ökonomischen Implikationen des Behandlungspfades mittels einer Analyse primärer und sekundärer Kosten untersucht werden. Ein weiteres erstrebenswertes, jedoch aufwendiges Unterfangen wäre die multizentrische, prospektive Analyse von NeoPAss bestenfalls im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie. Zusätzlich wäre eine flächendeckende Abfrage von Einzelelementen der familienintegrierenden Versorgung, beispielsweise im Rahmen von bereits etablierten überregionalen Qualitätssicherungsstrukturen anzustreben, um die für eine Analyse der Einzelelemente notwendige Datenbasis zu schaffen. Die Entwicklung von Messmethoden zur Erfassung der Interventionsdurchdringung und Akzeptanz könnten zudem hilfreich sein, um den Erfolg des Behandlungspfades besser zu verstehen und evaluieren. Zentrale Herausforderung bleibt die Schärfung der Begriffe familienzentrierte und familienintegrierende Versorgung und die längerfristige Datenerhebung, um mögliche bleibende Vorteile dazulegen. Eine inhaltliche Weiterentwicklung des Behandlungspfades, beispielsweise durch die Etablierung längerfristiger Betreuungsangebote und allgemein durch die Integration neuester Evidenz, stellt zudem eine kontinuierliche Herausforderung dar.

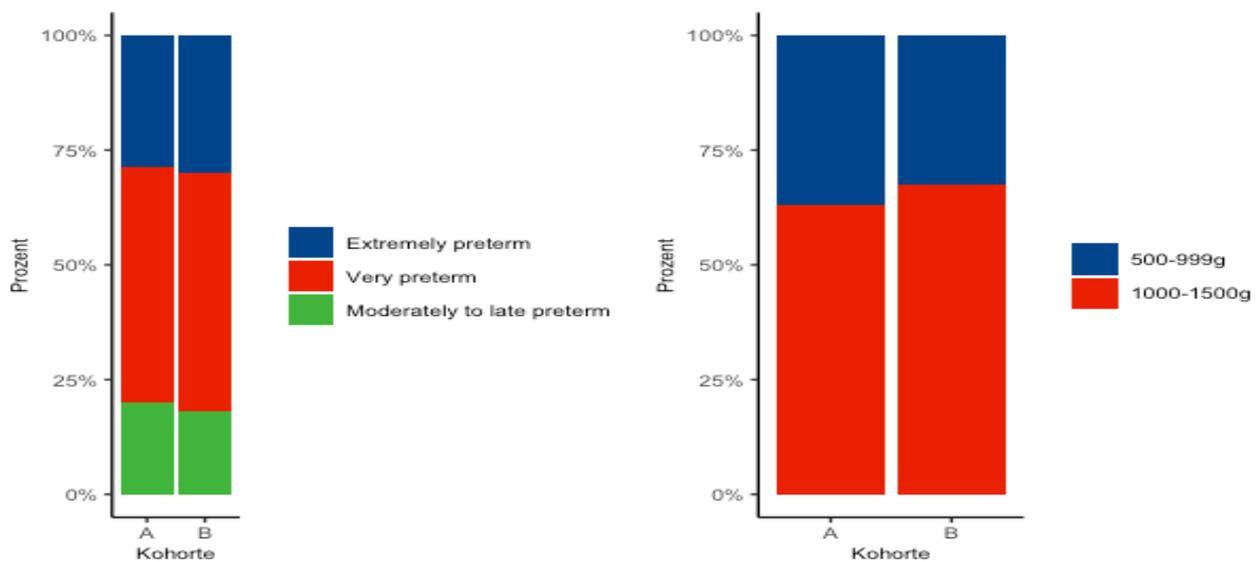
Möglicherweise sind die durch NeoPAss etablierten Rahmenbedingungen für eine möglichst günstige Familienentwicklung durch Empowerment, Wissenstransfer und Reduktion von Belastungsfaktoren in der kritischen Zeit der ersten Lebensmonate des Frühgeborenen nur unzulänglich an kurz- oder mittelfristigen Qualitätsindikatoren zu bemessen, sondern verlangen eine langfristige Perspektive der weiteren Entwicklung der Lebensqualität und Gesundheit der ehemaligen Frühgeborenen sowie ihrer Eltern. Daher bleibt zu hoffen, dass die familienzentrierte Versorgungsforschung ihre Kohorten langfristig begleitet, um eine bessere Langzeitperspektive auf die Entwicklung der Lebensqualität und Gesundheit ehemaliger Frühgeborener sowie ihrer Eltern zu erhalten.

6 Anhang

6.1 Geschlechterverteilung, Entbindungsart und Anteil der Mehrlingsgeburten



6.2 Vergleich der Anteile verschiedener Gestationsalter und Geburtsgewichte



7 Literaturverzeichnis

- Acuña-Muga, J., Ureta-Velasco, N., de la Cruz-Bértolo, J., Ballesteros-López, R., Sánchez-Martínez, R., Miranda-Casabona, E., . . . Pallás-Alonso, C. (2013). Volume of Milk Obtained in Relation to Location and Circumstances of Expression in Mothers of Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Human Lactation*, *30*(1), 41-46. doi:10.1177/0890334413509140
- Adams-Chapman, I., Heyne, R. J., DeMauro, S. B., Duncan, A. F., Hintz, S. R., Pappas, A., . . . Higgins, R. D. (2018). Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics*, *141*(5). doi:10.1542/peds.2017-3091
- Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V. P., De Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., . . . for the, E. C. o. N. (2010). Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *50*(1). Retrieved from https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2010/01000/Enteral_Nutrient_Supply_for_Preterm_Infants_.21.aspx
- Ahlqvist-Björkroth, S., Axelin, A., Korja, R., & Lehtonen, L. (2019). An educational intervention for NICU staff decreased maternal postpartum depression. *Pediatric Research*, *85*(7), 982-986. doi:10.1038/s41390-019-0306-y
- Ahlqvist-Björkroth, S., Boukydis, Z., Axelin, A. M., & Lehtonen, L. (2017). Close Collaboration with Parents™ intervention to improve parents' psychological well-being and child development: Description of the intervention and study protocol. *Behavioural Brain Research*, *325*, 303-310. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.020>
- Åkerström, S., Asplund, I., & Norman, M. (2007). Successful breastfeeding after discharge of preterm and sick newborn infants. *Acta Paediatrica*, *96*(10), 1450-1454. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00502.x
- Allen, D., Gillen, E., & Rixson, L. (2009). Systematic review of the effectiveness of integrated care pathways: what works, for whom, in which circumstances? *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, *7*(2), 61-74. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2009.00127.x>
- Als, H., Gilkerson, L., Duffy, F. H., McAnulty, G. B., Buehler, D. M., Vandenberg, K., . . . Jones, K. J. (2003). A Three-Center, Randomized, Controlled Trial of Individualized Developmental Care for Very Low Birth Weight Preterm Infants: Medical, Neurodevelopmental, Parenting, and Caregiving Effects. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *24*(6). Retrieved from https://journals.lww.com/jrnldb/Fulltext/2003/12000/A_Three_Center_Randomized_Controlled_Trial_of.1.aspx
- Alsaied, A., Islam, N., & Thalib, L. (2020). Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatrics*, *20*(1), 344. doi:10.1186/s12887-020-02231-5
- Alves, E., Magano, R., Amorim, M., Nogueira, C., & Silva, S. (2016). Factors Influencing Parent Reports of Facilitators and Barriers to Human Milk Supply in Neonatal Intensive Care Units. *Journal of Human Lactation*, *32*(4), 695-703. doi:10.1177/0890334416664071
- Alves, E., Rodrigues, C., Fraga, S., Barros, H., & Silva, S. (2013). Parents' views on factors that help or hinder breast milk supply in neonatal care units: systematic review. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *98*(6), F511. doi:10.1136/archdischild-2013-304029
- American Academy of Pediatrics. (2003). Family-Centered Care and the Pediatrician's Role. *Pediatrics*, *112*(3), 691-696. doi:10.1542/peds.112.3.691
- American Academy of Pediatrics. (2012). Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*, *129*(3), e827-e841. doi:10.1542/peds.2011-3552
- Ancel, P.-Y., Goffinet, F., & and the, E.-W. G. (2015). Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatrics*, *169*(3), 230-238. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351

- Askie, L. M., Darlow, B. A., Finer, N., Schmidt, B., Stenson, B., Tarnow-Mordi, W., . . . Simes, R. J. (2018). Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *Jama*, *319*(21), 2190. doi:10.1001/jama.2018.5725
- Banerjee, J., Aloysius, A., Mitchell, K., Silva, I., Rallis, D., Godambe, S. V., & Deierl, A. (2020). Improving infant outcomes through implementation of a family integrated care bundle including a parent supporting mobile application. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, *105*(2), 172-177. doi:10.1136/archdischild-2018-316435
- Bardanzellu, F., Peroni, D. G., & Fanos, V. (2020). Human Breast Milk: Bioactive Components, from Stem Cells to Health Outcomes. *Current Nutrition Reports*, *9*(1), 1-13. doi:10.1007/s13668-020-00303-7
- Bartick, M., & Reinhold, A. (2010). The Burden of Suboptimal Breastfeeding in the United States: A Pediatric Cost Analysis. *Pediatrics*, *125*(5), e1048. doi:10.1542/peds.2009-1616
- Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. (2011). *STELLA-Studie zum Ernährungsverhalten im Säuglingsalter Interventionsprojekt zur Verbesserung der Stillbedingungen in einer Modell-region*. Retrieved from https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/arbeitsplatz_umwelt/projekte_a_z/doc/stella_endbericht_2011_02_16.pdf
- Beam, A. L., Fried, I., Palmer, N., Agniel, D., Brat, G., Fox, K., . . . Armstrong, J. (2020). Estimates of healthcare spending for preterm and low-birthweight infants in a commercially insured population: 2008–2016. *Journal of Perinatology*, *40*(7), 1091-1099. doi:10.1038/s41372-020-0635-z
- Belfort, M. B., Anderson, P. J., Nowak, V. A., Lee, K. J., Molesworth, C., Thompson, D. K., . . . Inder, T. E. (2016). Breast Milk Feeding, Brain Development, and Neurocognitive Outcomes: A 7-Year Longitudinal Study in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *The Journal of Pediatrics*, *177*, 133-139.e131. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.045>
- Belfort, M. B., Martin, C. R., Smith, V. C., Gillman, M. W., & McCormick, M. C. (2010). Infant weight gain and school-age blood pressure and cognition in former preterm infants. *Pediatrics*, *125*(6), e1419-1426. doi:10.1542/peds.2009-2746
- Belfort, M. B., Rifas-Shiman, S. L., Sullivan, T., Collins, C. T., McPhee, A. J., Ryan, P., . . . Makrides, M. (2011). Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*, *128*(4), e899-906. doi:10.1542/peds.2011-0282
- Bell, E. F. (2005). Preventing Necrotizing Enterocolitis: What Works and How Safe? *Pediatrics*, *115*(1), 173. doi:10.1542/peds.2004-2360
- Bell, M. J., Ternberg, J. L., Feigin, R. D., Keating, J. P., Marshall, R., Barton, L., & Brotherton, T. (1978). Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*, *187*(1), 1-7. doi:10.1097/0000658-197801000-00001
- Benzies, K. M., Aziz, K., Shah, V., Faris, P., Isaranuwatthai, W., Scotland, J., . . . Lodha, A. (2020). Effectiveness of Alberta Family Integrated Care on infant length of stay in level II neonatal intensive care units: a cluster randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, *20*(1). doi:10.1186/s12887-020-02438-6
- Benzies, K. M., Magill-Evans, J. E., Hayden, K. A., & Ballantyne, M. (2013). Key components of early intervention programs for preterm infants and their parents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *13*(1), S10. doi:10.1186/1471-2393-13-S1-S10
- Benzies, K. M., Shah, V., Aziz, K., Isaranuwatthai, W., Palacio-Derflingher, L., Scotland, J., . . . Alberta, F. L. I. I. N. S. T. (2017). Family Integrated Care (FiCare) in Level II Neonatal Intensive Care Units: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials*, *18*(1), 467. doi:10.1186/s13063-017-2181-3

- Bertino, E., Coscia, A., Mombrò, M., Boni, L., Rossetti, G., Fabris, C., . . . Milani, S. (2006). Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 91(5), F349-F356. doi:10.1136/adc.2005.090993
- Bharwani, S. K., Green, B. F., Pezzullo, J. C., Bharwani, S. S., Bharwani, S. S., & Dhanireddy, R. (2016). Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *Journal of Perinatology*, 36(11), 913-920. doi:10.1038/jp.2016.98
- Bialoskurski, M. M., Cox, C. L., & Wiggins, R. D. (2002). The relationship between maternal needs and priorities in a neonatal intensive care environment. *J Adv Nurs*, 37(1), 62-69. doi:10.1046/j.1365-2648.2002.02057.x
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A. B., . . . Born Too Soon Preterm Birth Action, G. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*, 10 Suppl 1, S2. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S2
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., . . . Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379(9832), 2162-2172. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4
- Blencowe, H., Vos, T., Lee, A. C., Philips, R., Lozano, R., Alvarado, M. R., . . . Lawn, J. E. (2013). Estimates of neonatal morbidities and disabilities at regional and global levels for 2010: introduction, methods overview, and relevant findings from the Global Burden of Disease study. *Pediatric Research*, 74(S1), 4-16. doi:10.1038/pr.2013.203
- Blundell, P. D. M., & Chakraborty, M. (2020). Relationship between Apgar Scores and Morbidity and Mortality Outcomes in Preterm Infants: A Single-Centre Cohort Study. *Neonatology*, 117(6), 742-749. doi:10.1159/000512524
- Bonet, M., Blondel, B., Agostino, R., Combier, E., Maier, R. F., Cuttini, M., . . . Zeitlin, J. (2011). Variations in breastfeeding rates for very preterm infants between regions and neonatal units in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 96(6), F450. doi:10.1136/adc.2009.179564
- Boundy, E. O., Dastjerdi, R., Spiegelman, D., Fawzi, W. W., Missmer, S. A., Lieberman, E., . . . Chan, G. J. (2016). Kangaroo Mother Care and Neonatal Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 137(1), e20152238. doi:10.1542/peds.2015-2238
- Boyd, C. A., Quigley, M. A., & Brocklehurst, P. (2007). Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92(3), F169-175. doi:10.1136/adc.2005.089490
- Brettschneider, A.-K., Von Der Lippe, E., & Lange, C. (2018). Stillverhalten in Deutschland – Neues aus KiGGS Welle 2. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 61(8), 920-925. doi:10.1007/s00103-018-2770-7
- Briere, C. E., McGrath, J. M., Cong, X., Brownell, E., & Cusson, R. (2015). Direct-Breastfeeding Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Hum Lact*, 31(3), 386-392. doi:10.1177/0890334415581798
- Britton, J. R., Britton, H. L., & Gronwaldt, V. (2006). Breastfeeding, sensitivity, and attachment. *Pediatrics*, 118(5), e1436-1443. doi:10.1542/peds.2005-2916
- Browne, J. V., & Ross, E. S. (2011). Eating as a neurodevelopmental process for high-risk newborns. *Clin Perinatol*, 38(4), 731-743. doi:10.1016/j.clp.2011.08.004
- Brownell, E. A., Matson, A. P., Smith, K. C., Moore, J. E., Esposito, P. A., Lussier, M. M., . . . Hagadorn, J. I. (2018). Dose-response Relationship Between Donor Human Milk, Mother's Own Milk, Preterm Formula, and Neonatal Growth Outcomes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 67(1). Retrieved from https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2018/07000/Dose_response_Relationship_Between_Donor_Human.19.aspx

- Bundesverband „das Frühgeborene Kind“. (2006). Leitsätze zur entwicklungsfördernden Betreuung in der Neonatologie. Retrieved from https://www.fruehgeborene.de/sites/default/files/field_pblctn_file/leitsaetze.pdf
- Burger, S.-A. M. K., Jenny ; and Tallett, Amy Dr. (2015). Parents' experiences of neonatal care in England. *Patient Experience Journal*, Vol.2(2).
- Butler, T. J., Szekely, L. J., & Grow, J. L. (2013). A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol*, 33(11), 851-857. doi:10.1038/jp.2013.66
- Bystrova, K., Ivanova, V., Edhborg, M., Matthiesen, A. S., Ransjo-Arvidson, A. B., Mukhamedrakhimov, R., . . . Widstrom, A. M. (2009). Early contact versus separation: effects on mother-infant interaction one year later. *Birth*, 36(2), 97-109. doi:10.1111/j.1523-536X.2009.00307.x
- Calgary, U. o. (2015). Retrieved from <https://ucalgary.ca/resource/preterm-growth-chart/calculators>
- Campbell, H., Hotchkiss, R., Bradshaw, N., & Porteous, M. (1998). Integrated care pathways. *Bmj*, 316(7125), 133. doi:10.1136/bmj.316.7125.133
- Care, I. f. P.-a. F.-c. (2021). Retrieved from <https://www.ipfcc.org/about/pfcc.html>
- Cerasani, J., Ceroni, F., De Cosmi, V., Mazzocchi, A., Morniroli, D., Roggero, P., . . . Gianni, M. L. (2020). Human Milk Feeding and Preterm Infants' Growth and Body Composition: A Literature Review. *Nutrients*, 12(4), 1155. doi:10.3390/nu12041155
- Chan, G. J., Valsangkar, B., Kajeepeta, S., Boundy, E. O., & Wall, S. (2016). What is kangaroo mother care? Systematic review of the literature. *Journal of global health*, 6(1), 010701-010701. doi:10.7189/jogh.06.010701
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., . . . Gulmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*, 7(1), e37-e46. doi:10.1016/S2214-109X(18)30451-0
- Chenouard, A., Gascoin, G., Gras-Le Guen, C., Montcho, Y., Rozé, J.-C., & Flamant, C. (2014). Neurodevelopmental impairment in preterm infants with late-onset infection: not only in extremely preterm infants. *European Journal of Pediatrics*, 173(8), 1017-1023. doi:10.1007/s00431-014-2284-8
- Chiang, K. V., Sharma, A. J., Nelson, J. M., Olson, C. K., & Perrine, C. G. (2019). Receipt of Breast Milk by Gestational Age - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 68(22), 489-493. doi:10.15585/mmwr.mm6822a1
- Chowdhury, R., Sinha, B., Sankar, M. J., Taneja, S., Bhandari, N., Rollins, N., . . . Martines, J. (2015). Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 104(467), 96-113. doi:10.1111/apa.13102
- Clark, R. H., Thomas, P., & Peabody, J. (2003). Extrauterine Growth Restriction Remains a Serious Problem in Prematurely Born Neonates. *Pediatrics*, 111(5), 986. doi:10.1542/peds.111.5.986
- Cleveland, L. M. (2008). Parenting in the neonatal intensive care unit. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 37(6), 666-691. doi:10.1111/j.1552-6909.2008.00288.x
- Colaizy, T. T., Carlson, S., Saftlas, A. F., & Morriss, F. H. (2012). Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*, 12(1), 124. doi:10.1186/1471-2431-12-124
- Conde-Agudelo, A., & Díaz-Rossello, J. L. (2016). Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd002771.pub4

- Cooper, L. G., Gooding, J. S., Gallagher, J., Sternesky, L., Ledsky, R., & Berns, S. D. (2007). Impact of a family-centered care initiative on NICU care, staff and families. *Journal of Perinatology*, 27(2), S32-S37. doi:10.1038/sj.jp.7211840
- Cormack, B. E., & Bloomfield, F. H. (2015). Early Nutrition for Preterm Babies: Small Changes Can Make a Big Difference. *Nutrition Today*, 50(5). Retrieved from https://journals.lww.com/nutritiontodayonline/Fulltext/2015/09000/Early_Nutrition_for_Preterm_Babies_Small_Changes.5.aspx
- Cormack, B. E., Embleton, N. D., Van Goudoever, J. B., Hay, W. W., & Bloomfield, F. H. (2016). Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatric Research*, 79(6), 810-820. doi:10.1038/pr.2016.26
- Cormack, B. E., Jiang, Y., Harding, J. E., Crowther, C. A., & Bloomfield, F. H. (2020). Relationships between Neonatal Nutrition and Growth to 36 Weeks' Corrected Age in ELBW Babies—Secondary Cohort Analysis from the Provide Trial. *Nutrients*, 12(3), 760. doi:10.3390/nu12030760
- Corpeleijn, W. E., Kouwenhoven, S. M. P., Paap, M. C., van Vliet, I., Scheerder, I., Muizer, Y., . . . Vermeulen, M. J. (2012). Intake of Own Mother's Milk during the First Days of Life Is Associated with Decreased Morbidity and Mortality in Very Low Birth Weight Infants during the First 60 Days of Life. *Neonatology*, 102(4), 276-281. doi:10.1159/000341335
- Costeloe, K. L., Hennessy, E. M., Haider, S., Stacey, F., Marlow, N., & Draper, E. S. (2012). Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *Bmj*, 345, e7976. doi:10.1136/bmj.e7976
- Crane, J., Armson, A., Brunner, M., De La Ronde, S., Farine, D., Keenan-Lindsay, L., . . . Van Aerde, J. (2003). Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can*, 25(1), 45-52. doi:10.1016/s1701-2163(16)31081-7
- Cristofalo, E. A., Schanler, R. J., Blanco, C. L., Sullivan, S., Trawoeger, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., . . . Abrams, S. (2013). Randomized Trial of Exclusive Human Milk versus Preterm Formula Diets in Extremely Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*, 163(6), 1592-1595.e1591. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.011>
- Crump, C., Winkleby, M. A., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2019). Prevalence of Survival Without Major Comorbidities Among Adults Born Prematurely. *Jama*, 322(16), 1580-1588. doi:10.1001/jama.2019.15040
- De Bernardo, G., Svelto, M., Giordano, M., Sordino, D., & Riccitelli, M. (2017). Supporting parents in taking care of their infants admitted to a neonatal intensive care unit: a prospective cohort pilot study. *Ital J Pediatr*, 43(1), 36. doi:10.1186/s13052-017-0352-1
- De Bleser, L., Depreitere, R., Waele, K. D., Vanhaecht, K., Vlayen, J., & Sermeus, W. (2006). Defining pathways. *J Nurs Manag*, 14(7), 553-563. doi:10.1111/j.1365-2934.2006.00702.x
- Deindl, P., & Diemert, A. (2020). From structural modalities in perinatal medicine to the frequency of preterm birth. *Seminars in immunopathology*, 42(4), 377-383. doi:10.1007/s00281-020-00805-0
- Deneckere, S., Euwema, M., Van Herck, P., Lodewijckx, C., Panella, M., Sermeus, W., & Vanhaecht, K. (2012). Care pathways lead to better teamwork: results of a systematic review. *Soc Sci Med*, 75(2), 264-268. doi:10.1016/j.socscimed.2012.02.060
- Desplanches, T., Blondel, B., Morgan, A. S., Burguet, A., Kaminski, M., Lecomte, B., . . . Fresson, J. (2019). Volume of Neonatal Care and Survival without Disability at 2 Years in Very Preterm Infants: Results of a French National Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, 213, 22-29.e24. doi:10.1016/j.jpeds.2019.06.001
- Ding, X., Zhu, L., Zhang, R., Wang, L., Wang, T. T., & Latour, J. M. (2019). Effects of family-centred care interventions on preterm infants and parents in neonatal intensive care units: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Aust Crit Care*, 32(1), 63-75. doi:10.1016/j.aucc.2018.10.007

- Domanico, R., Davis, D. K., Coleman, F., & Davis, B. O. (2011). Documenting the NICU design dilemma: comparative patient progress in open-ward and single family room units. *Journal of Perinatology*, *31*(4), 281-288. doi:10.1038/jp.2010.120
- Donovan, R., Puppala, B., Angst, D., & Coyle, B. W. (2006). Outcomes of Early Nutrition Support in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *21*(4), 395-400. doi:10.1177/0115426506021004395
- Dorling, J., Abbott, J., Berrington, J., Bosiak, B., Bowler, U., Boyle, E., . . . Townend, J. (2019). Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, *381*(15), 1434-1443. doi:10.1056/nejmoa1816654
- Dorling, J., Hewer, O., Hurd, M., Bari, V., Bosiak, B., Bowler, U., . . . Juszczak, E. (2020). Two speeds of increasing milk feeds for very preterm or very low-birthweight infants: the SIFT RCT. *Health Technol Assess*, *24*(18), 1-94. doi:10.3310/hta24180
- Downey, L. C., Smith, P. B., & Benjamin, D. K. (2010). Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Human Development*, *86*(1), 7-12. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.012
- Dunn, M. S., Reilly, M. C., Johnston, A. M., Hoopes, R. D., & Abraham, M. R. (2006). Development and Dissemination of Potentially Better Practices for the Provision of Family-Centered Care in Neonatology: The Family-Centered Care Map. *Pediatrics*, *118*(Supplement 2), S95-S107. doi:10.1542/peds.2006-0913f
- Dutta, S., Singh, B., Chessell, L., Wilson, J., Janes, M., McDonald, K., . . . Fusch, C. (2015). Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*, *7*(1), 423-442. doi:10.3390/nu7010423
- Dykes, F., Thomson, G., Gardner, C., Hall Moran, V., & Flacking, R. (2016). Perceptions of European medical staff on the facilitators and barriers to physical closeness between parents and infants in neonatal units. *Acta Paediatr*, *105*(9), 1039-1046. doi:10.1111/apa.13417
- Ehrenkranz, R. A., Dusick, A. M., Vohr, B. R., Wright, L. L., Wrage, L. A., & Poole, W. K. (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, *117*(4), 1253-1261. doi:10.1542/peds.2005-1368
- El Manouni El Hassani, S., Berkhout, D. J. C., Niemarkt, H. J., Mann, S., de Boode, W. P., Cossey, V., . . . de Meij, T. G. J. (2019). Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology*, *116*(1), 42-51. doi:10.1159/000497781
- El Rafei, R., Jarreau, P.-H., Norman, M., Maier, R. F., Barros, H., Reempts, P. V., . . . Zeitlin, J. (2020). Variation in very preterm extrauterine growth in a European multicountry cohort. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, fetalneonatal-2020-319946. doi:10.1136/archdischild-2020-319946
- Ericson, J., Flacking, R., Hellström-Westas, L., & Eriksson, M. (2016). Changes in the prevalence of breast feeding in preterm infants discharged from neonatal units: a register study over 10 years. *BMJ Open*, *6*(12), e012900-e012900. doi:10.1136/bmjopen-2016-012900
- Fabrizio, V., Shabanova, V., & Taylor, S. N. (2020). Factors in Early Feeding Practices That May Influence Growth and the Challenges That Arise in Growth Outcomes Research. *Nutrients*, *12*(7), 1939. doi:10.3390/nu12071939
- Fenton, T. R., Chan, H. T., Madhu, A., Griffin, I. J., Hoyos, A., Ziegler, E. E., . . . Ehrenkranz, R. A. (2017). Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics*, *139*(3), e20162045. doi:10.1542/peds.2016-2045
- Fenton, T. R., Cormack, B., Goldberg, D., Nasser, R., Alshaikh, B., Eliasziw, M., . . . Shah, P. S. (2020). "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants. *Journal of Perinatology*, *40*(5), 704-714. doi:10.1038/s41372-020-0658-5
- Fenton, T. R., & Kim, J. H. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*, *13*(1), 59. doi:10.1186/1471-2431-13-59

- Fenton, T. R., Nasser, R., Eliasziw, M., Kim, J. H., Bilan, D., & Sauve, R. (2013). Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatrics*, *13*(1), 92. doi:10.1186/1471-2431-13-92
- Fenton, T. R., & Sauve, R. S. (2007). Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *European Journal of Clinical Nutrition*, *61*(12), 1380-1385. doi:10.1038/sj.ejcn.1602667
- Fisher, D., Cochran, K. M., Provost, L. P., Patterson, J., Bristol, T., Metzguer, K., . . . McCaffrey, M. J. (2013). Reducing central line-associated bloodstream infections in North Carolina NICUs. *Pediatrics*, *132*(6), e1664-1671. doi:10.1542/peds.2013-2000
- Flacking, R., Ewald, U., & Wallin, L. (2011). Positive effect of kangaroo mother care on long-term breastfeeding in very preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, *40*(2), 190-197. doi:10.1111/j.1552-6909.2011.01226.x
- Flacking, R., Lehtonen, L., Thomson, G., Axelin, A., Ahlqvist, S., Moran, V. H., . . . Dykes, F. (2012). Closeness and separation in neonatal intensive care. *Acta Paediatr*, *101*(10), 1032-1037. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02787.x
- Flacking, R., Wallin, L., & Ewald, U. (2007). Perinatal and socioeconomic determinants of breastfeeding duration in very preterm infants. *Acta Paediatr*, *96*(8), 1126-1130. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00386.x
- Flagg, J., & Busch, D. W. (2019). Utilizing a Risk Factor Approach to Identify Potential Breastfeeding Problems. *Global pediatric health*, *6*, 2333794X19847923-12333794X19847923. doi:10.1177/2333794X19847923
- Flidel-Rimon, O. (2004). Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *89*(4), F289-F292. doi:10.1136/adc.2002.021923
- Flothkötter, M., Kunath, J., Lücke, S., Reiss, K., Menzel, J., & Weikert, C. (2018). [Becoming breastfeeding friendly in Germany-an international research project to assess the readiness to scale up breastfeeding]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *61*(8), 1012-1021. doi:10.1007/s00103-018-2784-1
- Franck, L. S., & O'Brien, K. (2019). The evolution of family-centered care: From supporting parent-delivered interventions to a model of family integrated care. *Birth Defects Research*, *111*(15), 1044-1059. doi:10.1002/bdr2.1521
- Franck, L. S., Waddington, C., & O'Brien, K. (2020). Family Integrated Care for Preterm Infants. *Crit Care Nurs Clin North Am*, *32*(2), 149-165. doi:10.1016/j.cnc.2020.01.001
- Franz, A. R., Pohlandt, F., Bode, H., Mihatsch, W. A., Sander, S., Kron, M., & Steinmacher, J. (2009). Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics*, *123*(1), e101-109. doi:10.1542/peds.2008-1352
- Frey, H. A., & Klebanoff, M. A. (2016). The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, *21*(2), 68-73. doi:10.1016/j.siny.2015.12.011
- Friedman, S., Flidel-Rimon, O., Lavie, E., & Shinwell, E. S. (2004). The effect of prenatal consultation with a neonatologist on human milk feeding in preterm infants. *Acta Paediatr*, *93*(6), 775-778. doi:10.1111/j.1651-2227.2004.tb03017.x
- Gagliardi, L., Cavazza, A., Brunelli, A., Battaglioli, M., Merazzi, D., Tandoi, F., . . . Bellù, R. (2004). Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *89*(5), F419. doi:10.1136/adc.2003.031286
- Gathwala, G., Singh, B., & Singh, J. (2010). Effect of Kangaroo Mother Care on physical growth, breastfeeding and its acceptability. *Trop Doct*, *40*(4), 199-202. doi:10.1258/td.2010.090513

- Gephart, S. M., Hanson, C., Wetzel, C. M., Fleiner, M., Umberger, E., Martin, L., . . . Duchon, J. (2017). NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 3(1). doi:10.1186/s40748-017-0062-0
- Gephart, S. M., Spitzer, A. R., Effken, J. A., Dodd, E., Halpern, M., & McGrath, J. M. (2014). Discrimination of GutCheck(NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*, 34(6), 468-475. doi:10.1038/jp.2014.37
- Glazebrook, C., Marlow, N., Israel, C., Croudace, T., Johnson, S., White, I. R., & Whitelaw, A. (2007). Randomised trial of a parenting intervention during neonatal intensive care. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 92(6), F438-F443. doi:10.1136/adc.2006.103135
- GNPI. (2017). Nekrotisierende Enterokolitis. S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-009l_S2k_Nekrotisierende_Enterokolitis_2018-02.pdf
- GNPI. (2018). Leitlinie – Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. AWMF. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03.pdf
- Gooding, J. S., Cooper, L. G., Blaine, A. I., Franck, L. S., Howse, J. L., & Berns, S. D. (2011). Family support and family-centered care in the neonatal intensive care unit: origins, advances, impact. *Semin Perinatol*, 35(1), 20-28. doi:10.1053/j.semperi.2010.10.004
- Greenberg, R. G., Kandefer, S., Do, B. T., Smith, P. B., Stoll, B. J., Bell, E. F., . . . Cotten, C. M. (2017). Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J*, 36(8), 774-779. doi:10.1097/inf.0000000000001570
- Greisen, G., Mirante, N., Haumont, D., Pierrat, V., Pallás-Alonso, C. R., Warren, I., . . . Network, f. t. E. (2009). Parents, siblings and grandparents in the Neonatal Intensive Care Unit A survey of policies in eight European countries. *Acta Paediatrica*, 98(11), 1744-1750. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01439.x
- Griffin, I. J., Tancredi, D. J., Bertino, E., Lee, H. C., & Profit, J. (2016). Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 101(1), 50-55. doi:10.1136/archdischild-2014-308095
- Grisham, L. M., Stephen, M. M., Coykendall, M. R., Kane, M. F., Maurer, J. A., & Bader, M. Y. (2019). Eat, Sleep, Console Approach: A Family-Centered Model for the Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome. *Advances in Neonatal Care*, 19(2). Retrieved from https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Fulltext/2019/04000/Eat_Sleep_Console_Approach_A_Family_Centered.11.aspx
- Hadian Shirazi, Z., Sharif, F., Rakhshan, M., Pishva, N., & Jahanpour, F. (2015). The Obstacles against Nurse-Family Communication in Family-Centered Care in Neonatal Intensive Care Unit: a Qualitative Study. *Journal of caring sciences*, 4(3), 207-216. doi:10.15171/jcs.2015.021
- Hake-Brooks, S. J., & Anderson, G. C. (2008). Kangaroo care and breastfeeding of mother-preterm infant dyads 0-18 months: a randomized, controlled trial. *Neonatal Netw*, 27(3), 151-159. doi:10.1891/0730-0832.27.3.151
- Hans, D. M., Pylipow, M., Long, J. D., Thureen, P. J., & Georgieff, M. K. (2009). Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. *Pediatrics*, 123(1), 51-57. doi:10.1542/peds.2007-3644

- Hanson, C., Sundermeier, J., Dugick, L., Lyden, E., & Anderson-Berry, A. L. (2011). Implementation, Process, and Outcomes of Nutrition Best Practices for Infants <1500 g. *Nutrition in Clinical Practice*, 26(5), 614-624. doi:10.1177/0884533611418984
- Haroon, S., Das, J. K., Salam, R. A., Imdad, A., & Bhutta, Z. A. (2013). Breastfeeding promotion interventions and breastfeeding practices: a systematic review. *BMC Public Health*, 13(3), S20. doi:10.1186/1471-2458-13-S3-S20
- Härtel, C., Haase, B., Browning-Carmo, K., Gebauer, C., Kattner, E., Kribs, A., . . . Göpel, W. (2009). Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(4), 464-470. doi:10.1097/mpg.0b013e31818c5fc3
- Hayes, B., & Lee, K. (2015). Head size and growth in the very preterm infant: a literature review. 1. doi:10.2147/rm.s74449
- Hedderich, J., & Sachs, L. (2020). *Angewandete Statistik: Methodensammlung mit R* (17 ed.). Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum.
- Heller, G., Schnell, R., Rossi, R., Thomas, T., & Maier, R. F. (2020). [What is the Optimal Minimum Provider Volume in the Provision of Care for Preterm Infants with a Birth Weight below 1250 g in Germany?]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 224(5), 289-296. doi:10.1055/a-1259-2689
- Hodek, J. M., von der Schulenburg, J. M., & Mittendorf, T. (2011). Measuring economic consequences of preterm birth - Methodological recommendations for the evaluation of personal burden on children and their caregivers. *Health Econ Rev*, 1(1), 6. doi:10.1186/2191-1991-1-6
- Holmes, A. V., Atwood, E. C., Whalen, B., Beliveau, J., Jarvis, J. D., Matulis, J. C., & Ralston, S. L. (2016). Rooming-In to Treat Neonatal Abstinence Syndrome: Improved Family-Centered Care at Lower Cost. *Pediatrics*, 137(6). doi:10.1542/peds.2015-2929
- Horbar, J. D., Ehrenkranz, R. A., Badger, G. J., Edwards, E. M., Morrow, K. A., Soll, R. F., . . . Bellu, R. (2015). Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics*, 136(1), e84-e92. doi:10.1542/peds.2015-0129
- Hornik, C. P., Fort, P., Clark, R. H., Watt, K., Benjamin, D. K., Jr., Smith, P. B., . . . Cohen-Wolkowicz, M. (2012). Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Human Development*, 88 Suppl 2(Suppl 2), S69-S74. doi:10.1016/S0378-3782(12)70019-1
- Institut, A. (2010-2016). Ausfüllhinweise und Dokumentationsbögen 2010-2016. Retrieved from https://sqq.de/front_content.php?idcat=31
- IOM. (2007). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In R. E. Behrman & A. S. Butler (Eds.), *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Copyright © 2007, National Academy of Sciences.
- Ip, S., Chung, M., Raman, G., Chew, P., Magula, N., DeVine, D., . . . Lau, J. (2007). Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*(153), 1-186.
- IQTIG. (2017). Ausfüllhinweise und Dokumentationsbögen Neonatologie 2016 und 2017. Retrieved from <https://iqtig.org/datenerfassung/spezifikationen/erfassungsmodule/qs-basisspezifikation-fuer-leistungserbringer/2017/v05/>
- IQTIG. (2018). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Retrieved from https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf
- Isaacs, E. B., Gadian, D. G., Sabatini, S., Chong, W. K., Quinn, B. T., Fischl, B. R., & Lucas, A. (2008). The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res*, 63(3), 308-314. doi:10.1203/PDR.0b013e318163a271

- Jarjour, I. T. (2015). Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature. *Pediatric Neurology*, 52(2), 143-152. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027
- Jasani, B., & Patole, S. (2017). Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol*, 37(7), 827-833. doi:10.1038/jp.2017.37
- Jayaraman, D., Mukhopadhyay, K., Bhalla, A. K., & Dhaliwal, L. K. (2017). Randomized Controlled Trial on Effect of Intermittent Early Versus Late Kangaroo Mother Care on Human Milk Feeding in Low-Birth-Weight Neonates. *J Hum Lact*, 33(3), 533-539. doi:10.1177/0890334416685072
- Jensen, E. A., & Lorch, S. A. (2015). Effects of a Birth Hospital's Neonatal Intensive Care Unit Level and Annual Volume of Very Low-Birth-Weight Infant Deliveries on Morbidity and Mortality. *JAMA Pediatr*, 169(8), e151906. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1906
- Jeschke, E., Biermann, A., Günster, C., Böhler, T., Heller, G., Hummler, H. D., . . . Routine Data-Based Quality Improvement, P. (2016). Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. *Frontiers in Pediatrics*, 4, 23-23. doi:10.3389/fped.2016.00023
- Jochum, F., Krohn, K., Kohl, M., Loui, A., Nomayo, A., & Koletzko, B. (2014). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). 39(04), e99-e147. doi:10.1055/s-0034-1370222
- Jochum, F., Krohn, K., Kohl, M., Loui, A., Nomayo, A., & Koletzko, B. (2015). Parenterale Ernährung von Kindern und Jugendlichen: Empfehlungen und Experten-Statements. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 163(2), 150-163. doi:10.1007/s00112-014-3278-3
- Johnson, T. J., Patel, A. L., Jegier, B. J., Engstrom, J. L., & Meier, P. P. (2013). Cost of morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*, 162(2), 243-249.e241. doi:10.1016/j.jpeds.2012.07.013
- Johnston, A. M., Bullock, C. E., Graham, J. E., Reilly, M. C., Rocha, C., Hoopes, R. D., Jr., . . . Abraham, M. R. (2006). Implementation and case-study results of potentially better practices for family-centered care: the family-centered care map. *Pediatrics*, 118 Suppl 2, S108-114. doi:10.1542/peds.2006-0913G
- Jones, H., & Santamaria, N. (2018). Physiological benefits to parents from undertaking skin-to-skin contact with their neonate, in a neonatal intensive special care unit. *Scand J Caring Sci*, 32(3), 1012-1017. doi:10.1111/scs.12543
- Jotzo, M., & Poets, C. F. (2005). Helping parents cope with the trauma of premature birth: an evaluation of a trauma-preventive psychological intervention. *Pediatrics*, 115(4), 915-919. doi:10.1542/peds.2004-0370
- Jung, E., & Lee, B. S. (2019). Late-Onset Sepsis as a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants: A Nationwide Cohort Study. *Scientific Reports*, 9(1), 15448. doi:10.1038/s41598-019-51617-8
- Kaplan, H. C., & Poindexter, B. B. (2021). Standardized Feeding Protocols: Evidence and Implementation. *World Rev Nutr Diet*, 122, 289-300. doi:10.1159/000514746
- Keller, M., Felderhoff-Mueser, U., Lagercrantz, H., Dammann, O., Marlow, N., Huppi, P., . . . Saugstad, O. D. (2010). Policy benchmarking report on neonatal health and social policies in 13 European countries. *Acta Paediatr*, 99(11), 1624-1629. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01894.x
- Kerkhof, G. F., Willemsen, R. H., Leunissen, R. W. J., Breukhoven, P. E., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2012). Health Profile of Young Adults Born Preterm: Negative Effects of Rapid Weight

- Gain in Early Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), 4498-4506. doi:10.1210/jc.2012-1716
- Kinsman, L., Rotter, T., James, E., Snow, P., & Willis, J. (2010). What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate. *BMC Med*, 8, 31. doi:10.1186/1741-7015-8-31
- Kinsman, L., Rotter, T., James, E., Snow, P., & Willis, J. (2010). What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate. *BMC medicine*, 8, 31-31. doi:10.1186/1741-7015-8-31
- Klingenberg, C., Embleton, N. D., Jacobs, S. E., O'Connell, L. A., & Kuschel, C. A. (2012). Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97(1), F56-61. doi:10.1136/adc.2010.204123
- Kohler, J. A., Fowler, J. O., Moore, R. T., & Higginson, J. D. (2020). Improved Use of Human Milk, Growth, and Central Line Utilization With Standard Feeding Roadmap in an Academic NICU. *Nutrition in Clinical Practice*, 35(4), 703-707. doi:10.1002/ncp.10441
- Kohlhuber, M., Rebhan, B., Schwegler, U., Koletzko, B., & Fromme, H. (2008). Breastfeeding rates and duration in Germany: a Bavarian cohort study. *Br J Nutr*, 99(5), 1127-1132. doi:10.1017/s0007114508864835
- Kumar, J., Meena, J., Mittal, P., Shankar, J., Kumar, P., & Shenoi, A. (2021). Routine prefeed gastric aspiration in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*, 180(8), 2367-2377. doi:10.1007/s00431-021-04122-y
- Kumar, R. K., Singhal, A., Vaidya, U., Banerjee, S., Anwar, F., & Rao, S. (2017). Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants—Consensus Summary. *Frontiers in Nutrition*, 4(20). doi:10.3389/fnut.2017.00020
- Kuzma-O'Reilly, B., Duenas, M. L., Greecher, C., Kimberlin, L., Mujsce, D., Miller, D., & Walker, D. J. (2003). Evaluation, development, and implementation of potentially better practices in neonatal intensive care nutrition. *Pediatrics*, 111(4 Pt 2), e461-470.
- Landau-Crangle, E., Rochow, N., Fenton, T. R., Liu, K., Ali, A., So, H. Y., . . . Fusch, C. (2018). Individualized Postnatal Growth Trajectories for Preterm Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 42(6), 1084-1092. doi:10.1002/jpen.1138
- Lawn, J. E., Blencowe, H., Oza, S., You, D., Lee, A. C., Waiswa, P., . . . Lancet Every Newborn Study, G. (2014). Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*, 384(9938), 189-205. doi:10.1016/S0140-6736(14)60496-7
- Lee, D. T., Mackenzie, A. E., Dudley-Brown, S., & Chin, T. M. (1998). Case management: a review of the definitions and practices. *J Adv Nurs*, 27(5), 933-939. doi:10.1046/j.1365-2648.1998.t01-1-00566.x
- Lee, H. C., & Gould, J. B. (2009). Factors Influencing Breast Milk versus Formula Feeding at Discharge for Very Low Birth Weight Infants in California. *The Journal of Pediatrics*, 155(5), 657-662.e652. doi:10.1016/j.jpeds.2009.04.064
- Lee, H. C., Kurtin, P. S., Wight, N. E., Chance, K., Cucinotta-Fobes, T., Hanson-Timpson, T. A., . . . Sharek, P. J. (2012). A quality improvement project to increase breast milk use in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 130(6), e1679-1687. doi:10.1542/peds.2012-0547
- Lee, J., Kim, H. S., Jung, Y. H., Choi, K. Y., Shin, S. H., Kim, E. K., & Choi, J. H. (2015). Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics*, 135(2), e357-366. doi:10.1542/peds.2014-2004
- Lehtonen, L., Lee, S. K., Kusuda, S., Lui, K., Norman, M., Bassler, D., . . . Shah, P. S. (2020). Family Rooms in Neonatal Intensive Care Units and Neonatal Outcomes: An International Survey and Linked Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, 226, 112-117.e114. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.009>

- Lester, B. M., Hawes, K., Abar, B., Sullivan, M., Miller, R., Bigsby, R., . . . Padbury, J. F. (2014). Single-Family Room Care and Neurobehavioral and Medical Outcomes in Preterm Infants. *Pediatrics*, *134*(4), 754. doi:10.1542/peds.2013-4252
- Levin, A. (1994). The Mother-Infant unit at Tallinn Children's Hospital, Estonia: a truly baby-friendly unit. *Birth*, *21*(1), 39-44, discussion 45-36. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8155223>
- Lin, P. W., & Stoll, B. J. (2006). Necrotising enterocolitis. *Lancet*, *368*(9543), 1271-1283. doi:10.1016/s0140-6736(06)69525-1
- Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J., & Marlow, N. (2015). Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatrics*, *169*(12), 1162-1172. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.2175
- Lion, K. C., Wright, D. R., Spencer, S., Zhou, C., Del Beccaro, M., & Mangione-Smith, R. (2016). Standardized Clinical Pathways for Hospitalized Children and Outcomes. *Pediatrics*, *137*(4), e20151202. doi:10.1542/peds.2015-1202
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., . . . Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, *388*(10063), 3027-3035. doi:10.1016/S0140-6736(16)31593-8
- Lucas, A., & Cole, T. J. (1990). Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*, *336*(8730), 1519-1523. doi:10.1016/0140-6736(90)93304-8
- Lucas, A., Morley, R., & Cole, T. J. (1998). Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *Bmj*, *317*(7171), 1481-1487. doi:10.1136/bmj.317.7171.1481
- Lv, B., Gao, X.-R., Sun, J., Li, T.-T., Liu, Z.-Y., Zhu, L.-H., & Latour, J. M. (2019). Family-Centered Care Improves Clinical Outcomes of Very-Low-Birth-Weight Infants: A Quasi-Experimental Study. *Frontiers in pediatrics*, *7*, 138-138. doi:10.3389/fped.2019.00138
- Maastrup, R., Hansen, B. M., Kronborg, H., Bojesen, S. N., Hallum, K., Frandsen, A., . . . Hallström, I. (2014a). Breastfeeding Progression in Preterm Infants Is Influenced by Factors in Infants, Mothers and Clinical Practice: The Results of a National Cohort Study with High Breastfeeding Initiation Rates. *PLoS One*, *9*(9), e108208. doi:10.1371/journal.pone.0108208
- Maastrup, R., Hansen, B. M., Kronborg, H., Bojesen, S. N., Hallum, K., Frandsen, A., . . . Hallström, I. (2014b). Factors Associated with Exclusive Breastfeeding of Preterm Infants. Results from a Prospective National Cohort Study. *PLoS One*, *9*(2), e89077. doi:10.1371/journal.pone.0089077
- Maguire, C. M., Walther, F. J., Sprij, A. J., Le Cessie, S., Wit, J. M., Veen, S., & Leiden Developmental Care, P. (2009). Effects of individualized developmental care in a randomized trial of preterm infants ≤ 32 weeks. *Pediatrics*, *124*(4), 1021-1030. doi:10.1542/peds.2008-1881
- Mangham, L. J., Petrou, S., Doyle, L. W., Draper, E. S., & Marlow, N. (2009). The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics*, *123*(2), e312-327. doi:10.1542/peds.2008-1827
- Manuck, T. A., Fry, R. C., & McFarlin, B. L. (2018). Quality Improvement in Perinatal Medicine and Translation of Preterm Birth Research Findings into Clinical Care. *Clin Perinatol*, *45*(2), 155-163. doi:10.1016/j.clp.2018.01.003
- Manzoni, P., Stolfi, I., Pedicino, R., Vagnarelli, F., Mosca, F., Pugni, L., . . . Prevention of Neonatal Fungal Infections, I. S. o. N. (2013). Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity (ROP) in preterm VLBW neonates. *Early Hum Dev*, *89 Suppl 1*, S64-68. doi:10.1016/S0378-3782(13)70019-7

- Martius, J. A., Steck, T., Oehler, M. K., & Wulf, K. H. (1998). Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 80(2), 183-189. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846665>
- McCallie, K. R., Lee, H. C., Mayer, O., Cohen, R. S., Hintz, S. R., & Rhine, W. D. (2011). Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 31(S1), S61-S67. doi:10.1038/jp.2010.185
- Mehler, K., Wendrich, D., Kissgen, R., Roth, B., Oberthuer, A., Pillekamp, F., & Kribs, A. (2011). Mothers seeing their VLBW infants within 3 h after birth are more likely to establish a secure attachment behavior: evidence of a sensitive period with preterm infants? *J Perinatol*, 31(6), 404-410. doi:10.1038/jp.2010.139
- Melnyk, B. M., Feinstein, N. F., Alpert-Gillis, L., Fairbanks, E., Crean, H. F., Sinkin, R. A., . . . Gross, S. J. (2006). Reducing premature infants' length of stay and improving parents' mental health outcomes with the Creating Opportunities for Parent Empowerment (COPE) neonatal intensive care unit program: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 118(5), e1414-1427. doi:10.1542/peds.2005-2580
- Mendelson, T., Cluxton-Keller, F., Vullo, G. C., Tandon, S. D., & Noazin, S. (2017). NICU-based Interventions To Reduce Maternal Depressive and Anxiety Symptoms: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 139(3), e20161870. doi:10.1542/peds.2016-1870
- Merewood, A., Brooks, D., Bauchner, H., MacAuley, L., & Mehta, S. D. (2006). Maternal birthplace and breastfeeding initiation among term and preterm infants: a statewide assessment for Massachusetts. *Pediatrics*, 118(4), e1048-1054. doi:10.1542/peds.2005-2637
- Meyer, E. C., Coll, C. T., Lester, B. M., Boukydis, C. F., McDonough, S. M., & Oh, W. (1994). Family-based intervention improves maternal psychological well-being and feeding interaction of preterm infants. *Pediatrics*, 93(2), 241-246.
- Mikkelsen, G., & Frederiksen, K. (2011). Family-centred care of children in hospital – a concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 67(5), 1152-1162. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05574.x>
- Miles, M. S., Holditch-Davis, D., Schwartz, T. A., & Scher, M. (2007). Depressive symptoms in mothers of prematurely born infants. *J Dev Behav Pediatr*, 28(1), 36-44. doi:10.1097/01.DBP.0000257517.52459.7a
- Miller, J. J., Serwint, J. R., & Boss, R. D. (2021). Clinician–family relationships may impact neonatal intensive care: clinicians' perspectives. *Journal of Perinatology*. doi:10.1038/s41372-021-01120-8
- Mirlashari, J., Brown, H., Fomani, F. K., de Salaberry, J., Zadeh, T. K., & Khoshkhou, F. (2020). The Challenges of Implementing Family-Centered Care in NICU from the Perspectives of Physicians and Nurses. *Journal of Pediatric Nursing*, 50, e91-e98. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.06.013>
- Mitha, A., Foix-L'Hélias, L., Arnaud, C., Marret, S., Vieux, R., Aujard, Y., . . . Ancel, P.-Y. (2013). Neonatal Infection and 5-year Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Pediatrics*, 132(2), e372. doi:10.1542/peds.2012-3979
- Mohan, S. S., & Jain, L. (2011). Late Preterm Birth: Preventable Prematurity? *Clinics in Perinatology*, 38(3), 547-555. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.06.005>
- Moore, T., Hennessy, E. M., Myles, J., Johnson, S. J., Draper, E. S., Costeloe, K. L., & Marlow, N. (2012). Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *Bmj*, 345, e7961. doi:10.1136/bmj.e7961
- Morag, I., Harel, T., Leibovitch, L., Simchen, M. J., Maayan-Metzger, A., & Strauss, T. (2016). Factors Associated with Breast Milk Feeding of Very Preterm Infants from Birth to 6 Months Corrected Age. *Breastfeeding Medicine*, 11(3), 138-143. doi:10.1089/bfm.2015.0161

- Moreno-Sanz, B., Montes, M. T., Antón, M., Serrada, M. T., Cabrera, M., & Pellicer, A. (2021). Scaling Up the Family Integrated Care Model in a Level IIIC Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Approach to the Methods and Effort Taken for Implementation. *Frontiers in Pediatrics*, 9(461). doi:10.3389/fped.2021.682097
- Morgan, J., Bombell, S., & McGuire, W. (2013). Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd000504. doi:10.1002/14651858.CD000504.pub4
- Morgan, J., Young, L., & McGuire, W. (2014). Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12). doi:10.1002/14651858.CD001970.pub5
- Network, T. I. N. (1993). The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The Lancet*, 342(8865), 193-198. doi:10.1016/0140-6736(93)92296-6
- Neu, J., & Walker, W. A. (2011). Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*, 364(3), 255-264. doi:10.1056/NEJMra1005408
- Niklasson, A., & Albertsson-Wikland, K. (2008). Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatrics*, 8(1), 8. doi:10.1186/1471-2431-8-8
- Niño, D. F., Sodhi, C. P., & Hackam, D. J. (2016). Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 13(10), 590-600. doi:10.1038/nrgastro.2016.119
- NRZ. (2013). Modul Neo-Kiss Referenzdaten Berechnungszeitraum Januar 2008 bis Dezember 2012. Retrieved from https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/200801_201212_NEO_reference.pdf
- NRZ. (2017). Modul NEO-KISS Referenzdaten Berechnungszeitraum Januar 2012 bis Dezember 2016. Retrieved from https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/201201_201612_NEORef.pdf
- NRZ. (2020a). Änderungen im NEO-KISS Surveillance Protokoll. Retrieved from https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/%C3%84nderunge_im_NEO_Protokoll_Jun_2020.pdf
- NRZ. (2020b). Surveillance von nosokomialen Infektionen, multiresistenten Erregern und Antibiotika-Anwendungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Retrieved from https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/NEOKISS_Protokoll_Jun_2020.pdf
- Numerato, D., Fattore, G., Tediosi, F., Zanini, R., Peltola, M., Banks, H., . . . Seppälä, T. T. (2015). Mortality and Length of Stay of Very Low Birth Weight and Very Preterm Infants: A EuroHOPE Study. *PLoS One*, 10(6), e0131685. doi:10.1371/journal.pone.0131685
- Nyqvist, K., Anderson, G., Bergman, N., Cattaneo, A., Charpak, N., Davanzo, R., . . . Widström, A.-M. (2010). Towards universal Kangaroo Mother Care: recommendations and report from the First European conference and Seventh International Workshop on Kangaroo Mother Care. *Acta Paediatrica*, 99(6), 820-826. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01787.x
- Nyqvist, K. H., Anderson, G. C., Bergman, N., Cattaneo, A., Charpak, N., Davanzo, R., . . . Wiström, A. M. (2010). State of the art and recommendations. Kangaroo mother care: application in a high-tech environment. *Breastfeed Rev*, 18(3), 21-28.
- Nzegwu, N. I., & Ehrenkranz, R. A. (2014). Post-discharge nutrition and the VLBW infant: To supplement or not supplement?: a review of the current evidence. *Clin Perinatol*, 41(2), 463-474. doi:10.1016/j.clp.2014.02.008
- O'Brien, K., Bracht, M., Macdonell, K., McBride, T., Robson, K., O'Leary, L., . . . Lee, S. K. (2013). A pilot cohort analytic study of Family Integrated Care in a Canadian neonatal intensive care unit. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13 Suppl 1, S12. doi:10.1186/1471-2393-13-s1-s12

- O'Brien, K., Bracht, M., Robson, K., Ye, X. Y., Mirea, L., Cruz, M., . . . Lee, S. K. (2015). Evaluation of the Family Integrated Care model of neonatal intensive care: a cluster randomized controlled trial in Canada and Australia. *BMC Pediatr*, *15*, 210. doi:10.1186/s12887-015-0527-0
- O'Brien, K., Robson, K., Bracht, M., Cruz, M., Lui, K., Alvaro, R., . . . Hales, D. (2018). Effectiveness of Family Integrated Care in neonatal intensive care units on infant and parent outcomes: a multicentre, multinational, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*, *2*(4), 245-254. doi:10.1016/S2352-4642(18)30039-7
- Obladen, M. (2007). [Minimum patient volume in care for very low birthweight infants: a review of the literature]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, *211*(3), 110-117. doi:10.1055/s-2007-960745
- Oddie, S. J., Young, L., & McGuire, W. (2017). Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, *8*(8), CD001241-CD001241. doi:10.1002/14651858.CD001241.pub7
- Odom, E. C., Li, R., Scanlon, K. S., Perrine, C. G., & Grummer-Strawn, L. (2013). Reasons for Earlier Than Desired Cessation of Breastfeeding. *Pediatrics*, *131*(3), e726-e732. doi:10.1542/peds.2012-1295
- Ong, K. K., Kennedy, K., Castañeda-Gutiérrez, E., Forsyth, S., Godfrey, K. M., Koletzko, B., . . . Fewtrell, M. (2015). Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatrica*, *104*(10), 974-986. doi:10.1111/apa.13128
- Oude Maatman, S. M., Bohlin, K., Lilliesköld, S., Garberg, H. T., Uitewaal-Poslawky, I., Kars, M. C., & van den Hoogen, A. (2020). Factors Influencing Implementation of Family-Centered Care in a Neonatal Intensive Care Unit. *Frontiers in Pediatrics*, *8*(222). doi:10.3389/fped.2020.00222
- Panchal, H., Athalye-Jape, G., & Patole, S. (2019). Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*, *10*(6), 1152-1162. doi:10.1093/advances/nmz033
- Panella, M., Marchisio, S., & Di Stanislao, F. (2003). Reducing clinical variations with clinical pathways: do pathways work? *Int J Qual Health Care*, *15*(6), 509-521. doi:10.1093/intqhc/mzg057
- Parker, M. G., Greenberg, L. T., Edwards, E. M., Ehret, D., Belfort, M. B., & Horbar, J. D. (2019). National Trends in the Provision of Human Milk at Hospital Discharge Among Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatrics*, *173*(10), 961-968. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2645
- Patel, A. L., Engstrom, J. L., Meier, P. P., & Kimura, R. E. (2005). Accuracy of Methods for Calculating Postnatal Growth Velocity for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, *116*(6), 1466. doi:10.1542/peds.2004-1699
- Patel, A. L., Johnson, T. J., Engstrom, J. L., Fogg, L. F., Jegier, B. J., Bigger, H. R., & Meier, P. P. (2013). Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol*, *33*(7), 514-519. doi:10.1038/jp.2013.2
- Patel, R. M. (2016). Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *American journal of perinatology*, *33*(3), 318-328. doi:10.1055/s-0035-1571202
- Patel, R. M., Kandefer, S., Walsh, M. C., Bell, E. F., Carlo, W. A., Lupton, A. R., . . . Stoll, B. J. (2015). Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. *New England Journal of Medicine*, *372*(4), 331-340. doi:10.1056/nejmoa1403489
- Patel, R. M., & Underwood, M. A. (2018). Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Seminars in pediatric surgery*, *27*(1), 39-46. doi:10.1053/j.sempedsurg.2017.11.008
- Patra, K., Hamilton, M., Johnson, T. J., Greene, M., Dabrowski, E., Meier, P. P., & Patel, A. L. (2017). NICU Human Milk Dose and 20-Month Neurodevelopmental Outcome in Very Low Birth Weight Infants. *Neonatology*, *112*(4), 330-336. doi:10.1159/000475834
- Pediatrics, A. A. o. (2019). *Pediatric Nutrition, 8th Ed*: American Academy of Pediatrics.

- Pediatrics, C. o. N. A. A. (2019). Assessing nutrition status In R. E. G. F. R. Kleinman (Ed.), *Pediatric Nutrition Handbook, 8th Ed* (pp. 1688). Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics.
- Peila, C., Spada, E., Giuliani, F., Maiocco, G., Raia, M., Cresi, F., . . . Coscia, A. (2020). Extrauterine Growth Restriction: Definitions and Predictability of Outcomes in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants or Preterm Neonates. *Nutrients, 12*(5), 1224. doi:10.3390/nu12051224
- Phibbs, C. S., Baker, L. C., Caughey, A. B., Danielsen, B., Schmitt, S. K., & Phibbs, R. H. (2007). Level and Volume of Neonatal Intensive Care and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants. *New England Journal of Medicine, 356*(21), 2165-2175. doi:10.1056/nejmsa065029
- Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Arnaud, C., Kaminski, M., Resche-Rigon, M., Lebeaux, C., . . . group, E.-w. (2017). Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *Bmj, 358*, j3448. doi:10.1136/bmj.j3448
- Pierro, A. (2005). The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Hum Dev, 81*(1), 79-85. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.10.018
- Pound, C. M., Unger, S. L., Canadian Paediatric, S., Nutrition, Gastroenterology, C., & Hospital Paediatrics, S. (2012). The Baby-Friendly Initiative: Protecting, promoting and supporting breastfeeding. *Paediatrics & Child Health, 17*(6), 317-321. doi:10.1093/pch/17.6.317
- Quigley, M., Embleton, N. D., & McGuire, W. (2019). Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7). doi:10.1002/14651858.CD002971.pub5
- Quigley, M., & McGuire, W. (2014). Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4). doi:10.1002/14651858.CD002971.pub3
- Raiskila, S., Axelin, A., Toome, L., Caballero, S., Tandberg, B. S., Montirosso, R., . . . Lehtonen, L. (2017). Parents' presence and parent-infant closeness in 11 neonatal intensive care units in six European countries vary between and within the countries. *Acta Paediatr, 106*(6), 878-888. doi:10.1111/apa.13798
- Ramel, S. E., Haapala, J., Super, J., Boys, C., & Demerath, E. W. (2020). Nutrition, Illness and Body Composition in Very Low Birth Weight Preterm Infants: Implications for Nutritional Management and Neurocognitive Outcomes. *Nutrients, 12*(1). doi:10.3390/nu12010145
- Rasenack, R., Schneider, C., Jahnz, E., Schulte-Mönting, J., Prömpeler, H., & Kunze, M. (2012). Factors Associated with the Duration of Breastfeeding in the Freiburg Birth Collective, Germany (FreiStill). *Geburtshilfe Frauenheilkd, 72*(1), 64-69. doi:10.1055/s-0031-1280470
- Rasmussen, K. M., Felice, J. P., O'Sullivan, E. J., Garner, C. D., & Geraghty, S. R. (2017). The Meaning of "Breastfeeding" Is Changing and So Must Our Language About It. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine, 12*(9), 510-514. doi:10.1089/bfm.2017.0073
- Roberts, D., & Dalziel, S. R. (2006). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3). doi:10.1002/14651858.CD004454.pub2
- Robinson, J. R., Rellinger, E. J., Hatch, L. D., Weitkamp, J.-H., Speck, K. E., Danko, M., & Blakely, M. L. (2017). Surgical necrotizing enterocolitis. *Seminars in perinatology, 41*(1), 70-79. doi:10.1053/j.semperi.2016.09.020
- Rochow, N., Fusch, G., Mühlhngaus, A., Niesytto, C., Straube, S., Utzig, N., & Fusch, C. (2012). A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clin Nutr, 31*(1), 124-131. doi:10.1016/j.clnu.2011.07.004
- Rochow, N., Landau-Crangle, E., Lee, S., Schünemann, H., & Fusch, C. (2016). Quality Indicators but Not Admission Volumes of Neonatal Intensive Care Units Are Effective in Reducing

- Mortality Rates of Preterm Infants. *PLoS One*, 11(8), e0161030. doi:10.1371/journal.pone.0161030
- Rochow, N., Landau-Crangle, E., So, H. Y., Pelc, A., Fusch, G., Däbritz, J., . . . Fusch, C. (2019). Z-score differences based on cross-sectional growth charts do not reflect the growth rate of very low birth weight infants. *PLoS One*, 14(5), e0216048. doi:10.1371/journal.pone.0216048
- Rochow, N., Raja, P., Liu, K., Fenton, T., Landau-Crangle, E., Göttler, S., . . . Fusch, C. (2016). Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatric Research*, 79(6), 870-879. doi:10.1038/pr.2016.15
- Rodrigues, C., Teixeira, R., Fonseca, M. J., Zeitlin, J., Barros, H., Couto, A. S., . . . Nunes, Z. (2018). Prevalence and duration of breast milk feeding in very preterm infants: A 3-year follow-up study and a systematic literature review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 32(3), 237-246. doi:10.1111/ppe.12457
- Rønnestad, A., Abrahamsen, T. G., Medbø, S., Reigstad, H., Lossius, K., Kaaresen, P. I., . . . Markestad, T. (2005). Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics*, 115(3), e269-276. doi:10.1542/peds.2004-1833
- Rose, A. T., & Patel, R. M. (2018). A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*, 23(6), 374-379. doi:10.1016/j.siny.2018.07.005
- Rotter, T., Kinsman, L., James, E., Machotta, A., Gothe, H., Willis, J., . . . Kugler, J. (2010). Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd006632. doi:10.1002/14651858.CD006632.pub2
- Roue, J. M., Kuhn, P., Lopez Maestro, M., Maastrup, R. A., Mitanchez, D., Westrup, B., & Sizun, J. (2017). Eight principles for patient-centred and family-centred care for newborns in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 102(4), F364-F368. doi:10.1136/archdischild-2016-312180
- Rouw, E., Hormann, E., & Scherbaum, V. (2014). The high cost of half-hearted breastfeeding promotion in Germany. 9(1). doi:10.1186/s13006-014-0022-5
- Rozé, J.-C., Darmaun, D., Boquien, C.-Y., Flamant, C., Picaud, J.-C., Savagner, C., . . . Ancel, P.-Y. (2012). The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open*, 2(2), e000834. doi:10.1136/bmjopen-2012-000834
- Rüegger, C., Hegglin, M., Adams, M., Bucher, H. U., & the Swiss Neonatal, N. (2012). Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatrics*, 12(1), 17. doi:10.1186/1471-2431-12-17
- Sahiledengle, B., Tekalegn, Y., Zenbaba, D., Woldeyohannes, D., & Teferu, Z. (2020). Which Factors Predict Hospital Length-of-Stay for Children Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit and Pediatric Ward? A Hospital-Based Prospective Study. *Global pediatric health*, 7, 2333794X20968715-22333794X20968715. doi:10.1177/2333794X20968715
- Sankar, M. J., Sinha, B., Chowdhury, R., Bhandari, N., Taneja, S., Martines, J., & Bahl, R. (2015). Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*, 104(S467), 3-13. doi:<https://doi.org/10.1111/apa.13147>
- Saugstad, O. D. (2011). Reducing global neonatal mortality is possible. *Neonatology*, 99(4), 250-257. doi:10.1159/000320332
- Schanler, R. J., Shulman, R. J., & Lau, C. (1999). Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1), 1150-1157. doi:10.1542/peds.103.6.1150
- Schlapbach, L. J., Aebischer, M., Adams, M., Natalucci, G., Bonhoeffer, J., Latzin, P., . . . Latal, B. (2011). Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. *Pediatrics*, 128(2), e348. doi:10.1542/peds.2010-3338

- Scott, J., Landers, M., Hughes, R., & Binns, C. (2001). Factors associated with breastfeeding at discharge and duration of breastfeeding. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 37(3), 254-261. doi:10.1046/j.1440-1754.2001.00646.x
- Seigel, J. K., Smith, P. B., Ashley, P. L., Cotten, C. M., Herbert, C. C., King, B. A., . . . Bidegain, M. (2013). Early Administration of Oropharyngeal Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants. *Breastfeeding Medicine*, 8(6), 491-495. doi:10.1089/bfm.2013.0025
- Seys, D., Bruyneel, L., Deneckere, S., Kul, S., Van der Veken, L., van Zelm, R., . . . Vanhaecht, K. (2017). Better organized care via care pathways: A multicenter study. *PLoS One*, 12(7), e0180398. doi:10.1371/journal.pone.0180398
- Shah, J., Jefferies, A. L., Yoon, E. W., Lee, S. K., & Shah, P. S. (2015). Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*, 32(7), 675-682. doi:10.1055/s-0034-1393936
- Shakeel, F., Napolitano, A., Newkirk, M., Harris, J. E., & Ghazarian, S. R. (2015). Improving Clinical Outcomes of Very Low Birth Weight Infants by Early Standardized Nutritional Management. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition*, 7(6), 328-337. doi:10.1177/1941406415617147
- Sharma, D., Farahbakhsh, N., Sharma, S., Sharma, P., & Sharma, A. (2017). Role of kangaroo mother care in growth and breast feeding rates in very low birth weight (VLBW) neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1-14. doi:10.1080/14767058.2017.1304535
- Sharp, M., Campbell, C., Chiffings, D., Simmer, K., & French, N. (2015). Improvement in Long-Term Breastfeeding for Very Preterm Infants. *Breastfeeding Medicine*, 10(3), 145-149. doi:10.1089/bfm.2014.0117
- Shields, L. (2015). WHAT IS "FAMILY-CENTRED CARE"? *European Journal for Person Centered Healthcare*, 3(2), 139. doi:10.5750/ejpc.v3i2.993
- Simon, L., Hanf, M., Frondas-Chauty, A., Darmaun, D., Rouger, V., Gascoin, G., . . . Rozé, J.-C. (2019). Neonatal growth velocity of preterm infants: The weight Z-score change versus Patel exponential model. *PLoS One*, 14(6), e0218746-e0218746. doi:10.1371/journal.pone.0218746
- Singer, L. T., Salvator, A., Guo, S., Collin, M., Lilien, L., & Baley, J. (1999). Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *Jama*, 281(9), 799-805.
- Singh, B., Rochow, N., Chessell, L., Wilson, J., Cunningham, K., Fusch, C., . . . Thomas, S. (2018). Gastric Residual Volume in Feeding Advancement in Preterm Infants (GRIP Study): A Randomized Trial. *J Pediatr*, 200, 79-83.e71. doi:10.1016/j.jpeds.2018.04.072
- Singhal, A. (2017). Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 70(3), 236-240. doi:10.1159/000464302
- Singhal, A., Cole, T. J., Fewtrell, M., & Lucas, A. (2004). Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet*, 363(9421), 1571-1578. doi:10.1016/s0140-6736(04)16198-9
- Sisk, P. M., Lovelady, C. A., Dillard, R. G., Gruber, K. J., & O'Shea, T. M. (2007). Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 27(7), 428-433. doi:10.1038/sj.jp.7211758
- Sisk, P. M., Lovelady, C. A., Gruber, K. J., Dillard, R. G., & O'Shea, T. M. (2008). Human Milk Consumption and Full Enteral Feeding Among Infants Who Weigh <=1250 Grams. *Pediatrics*, 121(6), e1528-e1533. doi:10.1542/peds.2007-2110
- Smith, V. C., Hwang, S. S., Dukhovny, D., Young, S., & Pursley, D. M. (2013). Neonatal intensive care unit discharge preparation, family readiness and infant outcomes: connecting the dots. *Journal of Perinatology*, 33(6), 415-421. doi:10.1038/jp.2013.23

- Sofia, Daniel, Hendrik, Mann, S., Willem, Cossey, V., . . . Tim. (2019). Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology*, 116(1), 42-51. doi:10.1159/000497781
- Soleimani, F., Azari, N., Ghasvand, H., Shahrokhi, A., Rahmani, N., & Fatollahierad, S. (2020). Do NICU developmental care improve cognitive and motor outcomes for preterm infants? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 20(1), 67. doi:10.1186/s12887-020-1953-1
- Spear, M. L., Leef, K., Epps, S., & Locke, R. (2002). Family reactions during infants' hospitalization in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*, 19(4), 205-213. doi:10.1055/s-2002-28484
- Spiegler, J., Stichtenoth, G., König, I. R., Herting, E., & Göpel, W. (2017). Health of VLBW infants in Germany at five years of age: What do parents describe? *Early Human Development*, 115, 88-92. doi:<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.10.003>
- Stenson, B. J., Tarnow-Mordi, W. O., Darlow, B. A., Simes, J., Juszcak, E., Askie, L., . . . Brocklehurst, P. (2013). Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*, 368(22), 2094-2104. doi:10.1056/NEJMoa1302298
- Stephens, B. E., Walden, R. V., Gargus, R. A., Tucker, R., McKinley, L., Mance, M., . . . Vohr, B. R. (2009). First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 123(5), 1337-1343. doi:10.1542/peds.2008-0211
- Stoll, B. J., Hansen, N., Fanaroff, A. A., Wright, L. L., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., . . . Poole, W. K. (2002). Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 110(2), 285. doi:10.1542/peds.110.2.285
- Stoll, B. J., Hansen, N., Fanaroff, A. A., Wright, L. L., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., . . . Poole, W. K. (2002). Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 110(2 Pt 1), 285-291. doi:10.1542/peds.110.2.285
- Street, J. L., Montgomery, D., Alder, S. C., Lambert, D. K., Gerstmann, D. R., & Christensen, R. D. (2006). Implementing feeding guidelines for NICU patients <2000 g results in less variability in nutrition outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 30(6), 515-518. doi:10.1177/0148607106030006515
- Sucksdorff, M., Lehtonen, L., Chudal, R., Suominen, A., Joelsson, P., Gissler, M., & Sourander, A. (2015). Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 136(3), e599. doi:10.1542/peds.2015-1043
- Sullivan, S., Schanler, R. J., Kim, J. H., Patel, A. L., Trawöger, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., . . . 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(4), 562-567.e561. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.040
- Sweeney, S., Rothstein, R., Visintainer, P., Rothstein, R., & Singh, R. (2017). Impact of kangaroo care on parental anxiety level and parenting skills for preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Journal of Neonatal Nursing*, 23(3), 151-158. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jnn.2016.09.003>
- Sweet, L. (2008). Expressed breast milk as 'connection' and its influence on the construction of 'motherhood' for mothers of preterm infants: a qualitative study. *International breastfeeding journal*, 3, 30-30. doi:10.1186/1746-4358-3-30
- Tao, J., Mao, J., Yang, J., & Su, Y. (2020). Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(8), 1122-1131. doi:10.1038/s41430-019-0552-4

- Thiel, M., Längler, A., & Ostermann, T. (2012). P05.21. Kangarooing in German neonatology departments: results of a nationwide survey. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), P381. doi:10.1186/1472-6882-12-S1-P381
- Thoene, M. K., Lyden, E., & Anderson-Berry, A. (2018). Improving Nutrition Outcomes for Infants < 1500 Grams With a Progressive, Evidenced-Based Enteral Feeding Protocol. *Nutr Clin Pract*, 33(5), 647-655. doi:10.1002/ncp.10081
- Thureen, P. J. (2007). The Neonatologist's Dilemma: Catch-up Growth or Beneficial Undernutrition in Very Low Birth Weight Infants—What Are Optimal Growth Rates? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 45. Retrieved from https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2007/12003/The_Neonatologist_s_Dilemma_Catch_up_Growth_or.5.aspx
- Tielsch, J. M. (2015). Global Incidence of Preterm Birth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 81, 9-15. doi:10.1159/000365798
- Tröger, B., Göpel, W., Faust, K., Müller, T., Jorch, G., Felderhoff-Müser, U., . . . Härtel, C. (2014). Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*, 33(3), 238-243. doi:10.1097/inf.0000000000000031
- Trotter, A. (2021). [Quality of Care for Very Low Birth Weight Infants in Germany - Evaluation of Publicly Available Data from 2014 to 2018]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 225(1), 74-79. doi:10.1055/a-1350-3953
- Trujillo, J. A., Fernandez, Y., Ghafoori, L., Lok, K., & Valencia, A. (2017). Interdisciplinary Family Conferences to Improve Patient Experience in the Neonatal Intensive Care Unit. *Health Soc Work*, 42(4), 241-246. doi:10.1093/hsw/hlx039
- Tudehope, D. I., Page, D., & Gilroy, M. (2012). Infant formulas for preterm infants: in-hospital and post-discharge. *J Paediatr Child Health*, 48(9), 768-776. doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02533.x
- Tuzun, F., Yucesoy, E., Baysal, B., Kumral, A., Duman, N., & Ozkan, H. (2018). Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 31(17), 2252-2257. doi:10.1080/14767058.2017.1339270
- Uauy, R., & Koletzko, B. (2014). Defining the nutritional needs of preterm infants. *World Rev Nutr Diet*, 110, 4-10. doi:10.1159/000358453
- van Veenendaal, N. R., Heideman, W. H., Limpens, J., van der Lee, J. H., van Goudoever, J. B., van Kempen, A. A. M. W., & van der Schoor, S. R. D. (2019). Hospitalising preterm infants in single family rooms versus open bay units: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 3(3), 147-157. doi:[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30375-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30375-4)
- Vanhaecht, K., Witte, K. D., Depreitere, R., & Sermeus, W. (2006). Clinical pathway audit tools: a systematic review. *J Nurs Manag*, 14(7), 529-537. doi:10.1111/j.1365-2934.2006.00705.x
- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., França, G. V., Horton, S., Krasevec, J., . . . Rollins, N. C. (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*, 387(10017), 475-490. doi:10.1016/s0140-6736(15)01024-7
- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J. D., França, G. V. A., Horton, S., Krasevec, J., . . . Rollins, N. C. (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*, 387(10017), 475-490. doi:10.1016/S0140-6736(15)01024-7
- Villar, J., Giuliani, F., Barros, F., Roggero, P., Coronado Zarco, I. A., Rego, M. A. S., . . . Kennedy, S. (2018). Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics*, 141(2). doi:10.1542/peds.2017-2467

- Villar, J., Giuliani, F., Bhutta, Z. A., Bertino, E., Ohuma, E. O., Ismail, L. C., . . . Kennedy, S. H. (2015). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21 st Project. *The Lancet Global Health*, 3(11), e681-e691. doi:10.1016/s2214-109x(15)00163-1
- Villar, J., Giuliani, F., Figueras-Aloy, J., Barros, F., Bertino, E., Bhutta, Z. A., & Kennedy, S. H. (2019). Growth of preterm infants at the time of global obesity. *Archives of Disease in Childhood*, 104(8), 725. doi:10.1136/archdischild-2018-315006
- Vinall, J., Grunau, R. E., Brant, R., Chau, V., Poskitt, K. J., Synnes, A. R., & Miller, S. P. (2013). Slower Postnatal Growth Is Associated with Delayed Cerebral Cortical Maturation in Preterm Newborns. *Science Translational Medicine*, 5(168), 168ra168. doi:10.1126/scitranslmed.3004666
- Vittner, D., McGrath, J., Robinson, J., Lawhon, G., Cusson, R., Eisenfeld, L., . . . Cong, X. (2017). Increase in Oxytocin From Skin-to-Skin Contact Enhances Development of Parent–Infant Relationship. *Biological Research For Nursing*, 20(1), 54-62. doi:10.1177/1099800417735633
- Vohr, B., McGowan, E., McKinley, L., Tucker, R., Keszler, L., & Alksninis, B. (2017). Differential Effects of the Single-Family Room Neonatal Intensive Care Unit on 18- to 24-Month Bayley Scores of Preterm Infants. *J Pediatr*, 185, 42-48.e41. doi:10.1016/j.jpeds.2017.01.056
- Vohr, B. R., Poindexter, B. B., Dusick, A. M., McKinley, L. T., Wright, L. L., Langer, J. C., & Poole, W. K. (2006). Beneficial Effects of Breast Milk in the Neonatal Intensive Care Unit on the Developmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants at 18 Months of Age. *Pediatrics*, 118(1), e115. doi:10.1542/peds.2005-2382
- Vohr, B. R., Poindexter, B. B., Dusick, A. M., McKinley, L. T., Wright, L. L., Langer, J. C., & Poole, W. K. (2006). Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics*, 118(1), e115-123. doi:10.1542/peds.2005-2382
- Voigt, M., Briese, V., Carstensen, M., Wolterdorf, F., Hallier, E., & Straube, S. (2010). Age-specific preterm birth rates after exclusion of risk factors--an analysis of the german perinatal survey. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 214(4), 161-166. doi:10.1055/s-0030-1254140
- Voigt, M., Rochow, N., Landau-Crangle, E., Meyer-Kahrweg, L. M., Olbertz, D. M., Kunze, M., . . . Hentschel, R. (2021). Individualized sex-specific birth weight percentiles for gestational age based on maternal height and weight. *Journal of Perinatal Medicine*, 49(1), 94-103. doi:doi:10.1515/jpm-2020-0119
- Voigt, M., Rochow, N., Straube, S., Briese, V., Olbertz, D., & Jorch, G. (2010). Birth weight percentile charts based on daily measurements for very preterm male and female infants at the age of 154-223 days. *J Perinat Med*, 38(3), 289-295. doi:10.1515/JPM.2010.031
- Vönderlin, E., Nöcker-Ribeaupierre, M & Wilken, M. (2010). Unterstützende Behandlungsangebote in der Neonatologie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 158, 42-47.
- Walsh, M. C., & Kliegman, R. M. (1986). Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric clinics of North America*, 33(1), 179-201. doi:10.1016/s0031-3955(16)34975-6
- Walsh, V., Brown, J. V. E., Copperthwaite, B. R., Oddie, S. J., & McGuire, W. (2020). Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), Cd013542. doi:10.1002/14651858.CD013542.pub2
- Wang, Q., Dong, J., & Zhu, Y. (2012). Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg*, 47(1), 241-248. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.09.064
- Ward, K. (2001). Perceived needs of parents of critically ill infants in a neonatal intensive care unit (NICU). *Pediatr Nurs*, 27(3), 281-286.

- Wataker, H., Meberg, A., & Nestaas, E. (2012). Neonatal family care for 24 hours per day: effects on maternal confidence and breast-feeding. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, 26(4), 336-342. doi:10.1097/jpn.0b013e31826d928b
- Weichert, A., Weichert, T. M., Bergmann, R. L., Henrich, W., Kalache, K. D., Richter, R., . . . Bergmann, K. E. (2015). Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 75(8), 819-826. doi:10.1055/s-0035-1557817
- Weissenborn, A., Abou-Dakn, M., Bergmann, R., Both, D., Gresens, R., Hahn, B., . . . Kersting, M. (2015). Stillhäufigkeit und Stilldauer in Deutschland – eine systematische Übersicht. *Das Gesundheitswesen*, 78(11), 695-707. doi:10.1055/s-0035-1555946
- Welch, M. G., Halperin, M. S., Austin, J., Stark, R. I., Hofer, M. A., Hane, A. A., & Myers, M. M. (2016). Depression and anxiety symptoms of mothers of preterm infants are decreased at 4 months corrected age with Family Nurture Intervention in the NICU. *Arch Womens Ment Health*, 19(1), 51-61. doi:10.1007/s00737-015-0502-7
- Welch, M. G., Hofer, M. A., Stark, R. I., Andrews, H. F., Austin, J., Glickstein, S. B., . . . Myers, M. M. (2013). Randomized controlled trial of Family Nurture Intervention in the NICU: assessments of length of stay, feasibility and safety. *BMC Pediatr*, 13, 148. doi:10.1186/1471-2431-13-148
- Welch, M. G., & Myers, M. M. (2016). Advances in family-based interventions in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr*, 28(2), 163-169. doi:10.1097/mop.0000000000000322
- Whitelaw, A., & Sleath, K. (1985). Myth of the marsupial mother: home care of very low birth weight babies in Bogota, Colombia. *Lancet*, 1(8439), 1206-1208. doi:10.1016/s0140-6736(85)92877-6
- WHO. (1977). Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 56(3), 247-253.
- WHO. (2007). International classification of functioning, disability and health: children and youth version: ICF-CY. In: World Health Organization.
- WHO. (2020). Infant and young child feeding. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
- Wigert, H., Johansson, R., Berg, M., & Hellstrom, A. L. (2006). Mothers' experiences of having their newborn child in a neonatal intensive care unit. *Scand J Caring Sci*, 20(1), 35-41. doi:10.1111/j.1471-6712.2006.00377.x
- Wilson, E., Christensson, K., Brandt, L., Altman, M., & Bonamy, A. K. (2015). Early Provision of Mother's Own Milk and Other Predictors of Successful Breast Milk Feeding after Very Preterm Birth: A Regional Observational Study. *J Hum Lact*, 31(3), 393-400. doi:10.1177/0890334415581164
- Wilson, E., Edstedt Bonamy, A.-K., Bonet, M., Toome, L., Rodrigues, C., Howell, E. A., . . . the, E. R. G. (2018). Room for improvement in breast milk feeding after very preterm birth in Europe: Results from the EPICE cohort. *Maternal & Child Nutrition*, 14(1), e12485. doi:<https://doi.org/10.1111/mcn.12485>
- Wittwer, A., & Hascoët, J.-M. (2020). Impact of introducing a standardized nutrition protocol on very premature infants' growth and morbidity. *PLoS One*, 15(5), e0232659. doi:10.1371/journal.pone.0232659
- Wood, N. S., Marlow, N., Costeloe, K., Gibson, A. T., & Wilkinson, A. R. (2000). Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*, 343(6), 378-384. doi:10.1056/NEJM200008103430601

- Young, A., McKechnie, L., & Harrison, C. M. (2018). Family integrated care: what's all the fuss about? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* doi:10.1136/archdischild-2018-315307
- Yu, F., Cao, B., Wen, Z., Li, M., Chen, H., & Xie, G. (2019). Is Donated Breast Milk Better Than Formula for Feeding Very Low Birth Weight Infants? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 16(6), 485-494. doi:<https://doi.org/10.1111/wvn.12410>
- Yu, X., & Zhang, J. (2018). Family-centred care for hospitalized preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Pract*, e12705. doi:10.1111/ijn.12705
- Yu, Y.-T., Hsieh, W.-S., Hsu, C.-H., Lin, Y.-J., Lin, C.-H., Hsieh, S., . . . Jeng, S.-F. (2017). Family-centered Care Improved Neonatal Medical and Neurobehavioral Outcomes in Preterm Infants: Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy*, 97(12), 1158-1168. doi:10.1093/ptj/pzx089
- Zeitlin, J., Mohangoo, A., Cuttini, M., Committee, E. R. W., Alexander, S., Barros, H., . . . Zimbeck, M. (2009). The European Perinatal Health Report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe. *J Epidemiol Community Health*, 63(9), 681-682. doi:10.1136/jech.2009.087296
- Zozaya, C., Díaz, C., & Saenz de Pipaón, M. (2018). How Should We Define Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants? *Neonatology*, 114(2), 177-180. doi:10.1159/000489388

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Keller danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Unterstützung bei der Konzeption, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit. Meiner Mentorin Frau Prof. Dr. Behrends danke ich für die Einbindung in das Forschungsumfeld der TUM, ihre Ratschläge und Begleitung meiner weiteren Karriere und ihr offenes Ohr bei Fragen jeglicher Art. Herrn Dr. Zeller danke ich für die Betreuung, Unterstützung und die große Begeisterung für das Projekt und die Neonatologie. Ein besonderer Dank gilt Frau Mayer-Huber für die lehrreiche Beratung und Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse sowie die Eröffnung neuer Perspektiven und Evaluationsmöglichkeiten. Zudem danke ich Eva Brandstätter für die Einweisung in die IT-Strukturen und einen spannenden Einblick in ökonomische Analysen. Meinem Freund Johannes Paulick danke ich für die Begleitung dieses Projekts von Beginn. Allen Mitarbeiter*innen der Kinderklinik Passau, insbesondere allen Ärzt*innen, Pfleger*innen und sonstigen Mitarbeiter*innen der NICU, die durch ihren großen Einsatz diese Arbeit erst ermöglicht haben, danke ich sehr.

Ich bedanke mich bei all meinen Freunden, die mich während der Höhen und Tiefen von Beginn bis zum Ende dieser Arbeit begleitet haben. Insbesondere möchte ich Isabella Stocks und Beatrice Bludau für ihre wertvolle Unterstützung auf diesem Weg danken. Zuletzt gilt mein tiefster Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre unendliche Geduld, Ermutigung und kontinuierliche Unterstützung während dieser Arbeit und in allen Lebenslagen.