Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel

Wachstum von extrem unreifen und sehr unreifen Frühgeborenen in den ersten sechs Lebensjahren

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Inga Geisler
aus Braunschweig

Lübeck 2025

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Juliane Spiegler

Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Wolfgang Küpker

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.10.2025

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

I. Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Fragestellung ... 1
1.1 Frühgeburtlichkeit ... 1
1.1.1 Definition, Einteilung und Ätiologie ... 1
1.1.2 Epidemiologie und Hintergründe ... 2
1.2 Besonderheiten in der Versorgung und Entwicklung von Frühgeborenen ... 3
1.2.1 Probleme von Frühgeborenen in der Perinatalperiode ... 3
1.2.2 Einrichtungen zur Entbindung von Frühgeborenen ... 4
1.2.3 Langfristige Folgen von Frühgeburtlichkeit ... 5
1.3 Wachstum von Frühgeborenen ... 7
1.3.1 Bedeutung des Wachstums für Frühgeborene ... 7
1.3.2 Frühgeborenen-Kohorten aus den 1970er- bis 1990er-Jahren ... 8
1.3.3 Frühgeborenen-Kohorte aus den späten 1990er- bis 2000er-Jahren ... 9
1.4 Fragestellung und Zielsetzung ... 10
2 Methoden ... 12
2.1 Datenerhebung ... 12
2.1.1 German Neonatal Network ... 12
2.1.2 Fünf-Jahres-Nachuntersuchungen ... 13
2.1.3 Vorsorgeuntersuchungsheft ... 13
2.1.4 Vergleichsgruppe reifgeborener Kinder ... 15
2.2 Beschreibung der Referenzpopulation und Ausschlusskriterien ... 15
2.3 Repräsentativität der GNN-Kohorte für Frühgeborene in Deutschland ... 17
2.3.1 Vergleich der medizinischen Daten der Frühgeborenen ... 17
2.3.2 Vergleich von Körpergröße und Nationalität der Eltern ... 18
2.4 Statistische Methodik ... 19
2.4.1 Vorgehensweise und Einteilung der Gruppen ... 19
2.4.2 Programme der Datenauswertung und Perzentilenberechnung ... 19
2.4.3 Modellberechnung mit der LMS-Methode nach Cole ... 20
2.4.4 Sensitivitätsanalyse ... 20
3 Ergebnisse ... 23
3.1 Beschreibung der Studienphasen ... 23
3.1.1 Anzahl und Beschreibung der Teilnehmenden ... 23
3.1.2 Gründe für Ausschluss ... 26

3.2 Repräsentativität der GNN-Kohorte für Frühgeborene in Deutschland 28
3.2.1 Repräsentativität der medizinischen Charakteristika 28
3.2.2 Repräsentativität von Körpergröße und Nationalität der Eltern 30
3.3 Statistische Auswertung der Wachstumsdaten 32
3.3.1 Auswahl des Programms zur Modellberechnung 32
3.3.2 Parameter der Modelanpassung und Sensitivitätsanalyse 33
3.4 Wachstum der EPT- und VPT-Geborenen 37
3.4.1 Perzentilen der Körpergröße 39
3.4.2 Perzentilen des Körpergewichts 40
3.4.3 Perzentilen des Body-Mass-Index 41
3.4.4 Perzentilen des Kopfumfangs 42
4 Diskussion 44
4.1 Die GNN-Kohorte als Studienpopulation 44
4.1.1 Bewertung des Studiendesigns im Kontext vorheriger Untersuchungen 44
4.1.2 Repräsentativität der Datengrundlage 46
4.2 Die Perzentilenberechnung mit RefCurv 50
4.2.1 Einordnung der LMS-Methode und der GAMLSS-Methode 50
4.2.2 Bewertung der Sensitivitätsanalyse 51
4.3 Bewertung der Wachstumskurven 51
4.3.1 Einordnung der berechneten Perzentilen der Körpergröße 51
4.3.2 Einordnung der berechneten Perzentilen des Körpergewichts 53
4.3.3 Einordnung der berechneten Perzentilen des Body-Mass-Index 53
4.3.4 Einordnung der berechneten Perzentilen des Kopfumfangs 54
4.3.5 Bedeutung der berechneten Perzentilen 55
4.4 Stärken und Limitationen der Arbeit 57
4.5 Ausblick 59
5 Zusammenfassung 60
6 Literaturverzeichnis 61
7 Anhang 69
8 Danksagung 95

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Teilnehmenden in den Phasen der GNN-Studie 24
Abbildung 2: Verteilung des Gestationsalters der EPT- und VPT-Geborenen in der GNN-Kohorte und der EPT- und VPT-Geborenen in Deutschland 28
Abbildung 3: Verteilung des Geburtsgewichts der EPT- und VPT-Geborenen in der GNN-Kohorte und der EPT- und VPT-Geborenen in Deutschland 29
Abbildung 4: Personen mit Migrationshintergrund nach Herkunftsland bzw. Herkunftsland mindestens eines Elternteils 2009 in Deutschland 31
Abbildung 5: Kinder mit Migrationshintergrund in der GNN-Kohorte nach Nationalität der Mutter 32
Abbildung 6: Messwerte der EPT- und VPT-Geborenen in den Perzentilenkurven der reifgeborenen Referenzgruppe der KiGGS-Kohorte für Jungen und Mädchen 38
Abbildung 7: Perzentilenkurven der Körpergröße für weibliche und männliche Reifgeborene, VPT-Geborene und EPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von 72 Monaten 39
Abbildung 8: Perzentilenkurven des Körpergewichts für weibliche und männliche Reifgeborene, VPT-Geborene und EPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von 72 Monaten 40
Abbildung 9: Perzentilenkurven des Body-Mass-Index für weibliche und männliche Reifgeborene, VPT-Geborene und EPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von 72 Monaten 41
Abbildung 10: Perzentilenkurven des Kopfumfang für weibliche und männliche Reifgeborene, VPT-Geborene und EPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von 72 Monaten 43

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frühgeborenen-Kohorten aus den 1970er- bis 1990er-Jahren 9
Tabelle 2: Zeiträume der Vorsorgeuntersuchungen bis zum Alter von sechs Jahren 14
Tabelle 3: Festgelegte Werte für die Interpretation des gewichteten Cohen's Kappa nach Landis und Koch (Landis und Koch, 1977) 22
Tabelle 4: Medizinische Kennzahlen der Gruppen bis zur Nachuntersuchung 25
Tabelle 5: Medizinische Kennzahlen der Ausschlussgruppe und des Trainings- und Validierungsdatensatzes 26
Tabelle 6: Gründe für Ausschluss und Anzahl der ausgeschlossenen Kinder 27
Tabelle 7: Vergleich der Charakteristika der EPT- und VPT-Geborenen der GNN-Kohorte und der EPT- und VPT-Geborenen in Deutschland 30
Tabelle 8: Körpergröße und Nationalität der Eltern der Teilnehmenden 31
Tabelle 9: Parameter der Modellanpassung für den gesamten Datensatz 34
Tabelle 10: Parameter der Modellanpassung für den Trainings- und Validierungsdatensatz der EPT-Geborenen 35
Tabelle 11: Parameter der Modellanpassung für den Trainings- und Validierungsdatensatz der VPT-Geborenen 36
Tabelle 12: Gewichtetes Cohen's Kappa der geteilten Datensätze mit festgelegter Interpretation 37

IV. Abkürzungsverzeichnis

AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
BIC	Bayesian Information Criterion, Bayes-Informationskriterium
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
ELBW	extremely low birth weight, extrem niedriges Geburtsgewicht
EPT	extremely preterm, extrem unreife Frühgeborene, Gestationsalter < 28 Schwangerschaftswochen post menstruationem
GAMLSS	Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GNN	German Neonatal Network, Deutsches Frühgeborenen Netzwerk
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KiGGS-Studie	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LMS-Methode	Methode für Schiefe (L), Median (M) und Variationskoeffizient (S)
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
p. m.	post menstruationem
SSW	Schwangerschaftswochen
VLBW	very low birth weight, sehr niedriges Geburtsgewicht
VPT	very preterm, sehr unreife Frühgeborene, Gestationsalter 28 – 31 Schwangerschaftswochen post menstruationem
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Frühgeburtlichkeit

1.1.1 Definition, Einteilung und Ätiologie

Der Begriff Frühgeburtlichkeit ist als Entbindung eines lebenden Kindes vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p. m.) definiert (World Health Organization, 2022). Die Einteilung der Frühgeburtlichkeit erfolgt anhand des Gestationsalters sowie anhand des Geburtsgewichts. Nach Gestationsalter unterscheidet die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zwischen moderat bis spät Frühgeborenen, die zwischen 32 + 0 und 36 + 6 SSW p. m. geboren werden, sehr unreifen Frühgeborenen (*very preterm*, VPT), deren Gestationsalter zwischen 28 + 0 und 31 + 6 SSW p. m. liegt, und extrem unreifen Frühgeboren (*extremely preterm*, EPT), die nach weniger als 28 + 0 SSW p. m. geborenen werden (Althabe et al., 2012). Dabei weisen vor allem EPT- und VPT-Geborene ein besonders geringes Geburtsgewicht auf. Als sehr untergewichtige Neugeborene (*very low birth weight infants*, VLBW) gelten dabei Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Als extrem untergewichtige Neugeborene (*extremely low birth weight infants*, ELBW) zählen Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (Maier et al., 2017; World Health Organization, 2022). Die Einteilung der Frühgeburtlichkeit kann in der Beurteilung und Einschätzung der Prognose der frühgeborenen Kinder hilfreich sein und Grundlage für realistische Behandlungsziele darstellen.

Es gibt verschiedene Risikofaktoren und Ursachen für Frühgeburtlichkeit, die genauen ätiologischen Grundlagen sind jedoch noch nicht vollständig verstanden (Althabe et al., 2012; Vogel et al., 2018). Geburtshilflich lassen sich drei vorausgehende Situationen unterscheiden: die spontane Frühgeburt ohne vorzeitigen Blasensprung, die Frühgeburt bei vorzeitigem Blasensprung und die Entbindung aufgrund mütterlicher oder fetaler Indikation, bei der die Geburt eingeleitet oder eine Sectio caesarea durchgeführt wird. Die spontane Geburt ohne vorzeitigen Blasensprung vor 37 + 0 SSW p. m. stellt mit einem Anteil von 45 % den häufigsten Grund dar (Goldenberg et al., 2008). Häufige Ursachen für eine Frühgeburt mit oder ohne vorzeitigen Blasensprung sind spontane frühzeitige Wehentätigkeit, die oft im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms auftritt, Polyhydramnion oder Mehrlingsschwangerschaften. Mehrlingsschwangerschaften können zu Platzmangel im Uterus führen, der

wiederum eine Zervixinsuffizienz oder einen vorzeitigen Blasensprung verursacht (Althabe et al., 2012). Zu den Gründen für eine iatrogene Beendigung der Schwangerschaft gehören hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Plazenta-praevia-Blutungen oder fetale Wachstumsrestriktionen, beispielsweise infolge von Plazentainsuffizienz (Weichert et al., 2015). Einen weiteren Risikofaktor stellen künstliche Reproduktionsmaßnahmen dar, die häufiger zu Mehrlingsschwangerschaften mit höherem Risiko für eine Frühgeburt führen (McClamrock et al., 2012). Doch auch „bei Einlingen [ist] nach assistierter Reproduktion die Frühgeburtlichkeit […] gegenüber spontanen Schwangerschaften mehr als verdoppelt" (Maier et al., 2017). Außerdem sind Frauen, die Reproduktionsmaßnahmen in Anspruch nehmen, durchschnittlich älter, was ebenfalls für eine Frühgeburt prädestiniert (McClamrock et al., 2012; Schure et al., 2012).

1.1.2 Epidemiologie und Hintergründe

Frühgeburtlichkeit ist ein globales Problem. Die WHO schätzt, dass jährlich etwa 15 000 000 Kinder als Frühgeborene zur Welt kommen, was mehr als einem Zehntel aller Neugeborenen entspricht. Weltweit liegt der Anteil der Frühgeborenen zwischen fünf und 18 % aller Neugeborenen und steigt aktuell in einem Großteil der Staaten an. Vor allem einkommensschwache Länder sind von Frühgeburtlichkeit betroffen (Weichert et al., 2015; World Health Organization, 2022). In Europa liegt der durchschnittliche Anteil der Frühgeborenen bei 8,7 % aller Neugeborenen. Davon wurden im Jahr 2014 etwa 35 000 Kinder (5,1 %) als EPT-Geborene und 75 000 Kinder (10,9 %) als VPT-Geborene entbunden (Chawanpaiboon et al., 2019), was aufgrund der hohen Rate der frühgeburtlichkeitsassoziierten Komplikationen und Folgeerkrankungen eine große Anzahl an Patienten ausmacht, die bis ins hohe Alter eine spezialisierte sozialmedizinische Betreuung benötigen. Der Anteil der Frühgeburten in Deutschland wird in der Literatur zwischen 8,9 % und 11,6 % angegeben (AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2014; Weichert et al., 2015) und liegt damit über dem europäischen Durchschnitt. Die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt liegt bei Einlingen bei zehn Prozent, während sie bei Mehrlingen 57,4 %, beträgt (Weichert et al., 2015).

Im Verlauf der vergangenen 30 Jahre ließ sich eine iatrogene Erhöhung der Frühgeburtenrate beobachten. Ursächlich ist eine deutliche Weiterentwicklung der Neonatologie in diesem Zeitraum. Der Einsatz pränataler Glukokortikoide zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt und die postnatale Gabe von Surfactant verringern seit Beginn der 1990er-Jahre

das Risiko für Atemwegskomplikationen, wie das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (Weichert et al., 2015). Der Paradigmenwechsel im Ernährungsmanagement mit der Entwicklung zur verstärkten Kalorienzufuhr verbessert zudem die Gewichtszunahme der Frühgeborenen (Hollanders et al., 2017). In der Folge haben die erhöhten Überlebenschancen der Frühgeborenen sowie die verringerten Komplikationsraten das Vorgehen in der Geburtshilfe verändert. Heutzutage findet bei Risikoschwangerschaften oder Schwangerschaftskomplikationen eine Abwägung zwischen den Risiken einer intrauterinen Schädigung z. B. durch eine Mangelversorgung des Kindes und den Risiken der Frühgeburtlichkeit statt, welche häufiger zu einer medizinisch indizierten Frühgeburt führt.

1.2 Besonderheiten in der Versorgung und Entwicklung von Frühgeborenen

1.2.1 Probleme von Frühgeborenen in der Perinatalperiode

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Frühgeburtlichkeit können schwerwiegende Komplikationen in allen Organsystemen auftreten, weshalb Frühgeborene auf intensivmedizinische Unterstützung angewiesen sind. Durch die Unreife der Lunge kann es initial zu einem *Respiratory Distress Syndrome* (Atemnotsyndrom) kommen; einige Frühgeborene entwickeln eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) mit deutlich prolongiertem Sauerstoffbedarf bzw. der Notwendigkeit einer Atemunterstützung. Vor allem bei erhöhtem Sauerstoffbedarf besteht das Risiko einer Frühgeborenenretinopathie. Im Bereich des zentralen Nervensystems kann es zu Intraventrikulären Hämorrhagien (IVH) kommen, teilweise mit konsekutivem posthämorrhagischen Hydrocephalus und der Notwendigkeit einer dauerhaften Liquorableitung oder zu einer Periventrikulären Leukomalazie. Im Bereich des Gastrointestinaltraktes können fokale intestinale Perforationen oder die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) auftreten. Eine unvollständige Umstellung von der fetalen zur postnatalen Zirkulation kann zu einer Pulmonalen Hypertension führen, ein persistierender Ductus arteriosus kann neben einer Rechtsherzbelastung auch zu einer Minderversorgung anderer Organe, zum Beispiel des Gehirns (*Brain Sparing*) führen. Die Unreife des Immunsystems führt bei Frühgeborenen zu einer erhöhten Anfälligkeit für bakterielle Infektionen, wobei die Anlage von intravenösen Zugängen für notwendige Therapien einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt.
Ein weiteres Problem der Frühgeborenen ist das Gedeihen während des stationären Aufenthaltes sowie darüber hinaus. „Der tägliche Flüssigkeitsbedarf kann selbst bei sehr frühem

Beginn durch enterale Zufuhr allein nicht gedeckt werden, sodass eine intravenöse Flüssigkeits-, Nährstoff- und Elektrolytzufuhr notwendig ist. […] Ein vorsichtiger, jedoch früher Beginn der enteralen Ernährung mit kleinen Nahrungsmengen akzeleriert die Darmreifung und führt zu schnellerem Nahrungsaufbau und besserem Gedeihen, ohne die Komplikationsrate zu erhöhen“ (Maier et al., 2017). Die Frühgeborenen werden im Verlauf abhängig von ihrer Trinkleistung über eine Magensonde ernährt, mit der Flasche gefüttert oder trinken an der Brust der Mutter, während die Nahrungsmengen langsam gesteigert werden. Aufgrund der protektiven Faktoren wird eine Ernährung mit Muttermilch angestrebt, die während des stationären Aufenthalts mit Supplementen, wie Proteinen, Kohlenhydraten, Fetten, Vitaminen und Spurenelementen angereichert wird; alternativ kommt frühgeborenspezifische Formula-Nahrung zum Einsatz (Arenz et al., 2019). Durch Komplikationen wie Infektionen, BPD oder NEC mit notwendiger Operation kann der Energiebedarf deutlich erhöht oder die Nahrungsaufnahme erschwert sein (Hintz et al., 2005; Rocha et al., 2021). Das Gedeihen wird daher nicht nur von Nahrungsverträglichkeit und Trinkleistung, sondern auch von den auftretenden Komplikationen beeinflusst.

1.2.2 Einrichtungen zur Entbindung von Frühgeborenen

Aufgrund der beschriebenen möglichen perinatalen Komplikationen sollte eine Geburt bei einem Gestationsalter unter 32 SSW p. m. oder einem geschätzten Geburtsgewicht unter 1500 g in einem spezialisierten Perinatalzentrum stattfinden (Gemeinsamer Bundesausschuss und IQTIG, 2023). Als Perinatalzentren werden medizinische Einrichtungen und Kliniken bezeichnet, die auf die Versorgung von Frühgeborenen und deren Müttern spezialisiert sind. Das Level des Zentrums, welches von 1 bis 4 eingestuft wird, hängt von dessen Ausstattung, der Ausbildung und Erfahrung des pflegerischen und ärztlichen Personals und der Verfügbarkeit der Mitarbeitenden vor Ort ab. Für die Bezeichnung Level-1-Perinatalzentrum verlangt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Erstversorgung von jährlich mindestens 14 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022; Maier et al., 2017).

1.2.3 Langfristige Folgen von Frühgeburtlichkeit

Die Folgen von Frühgeburtlichkeit gehören weltweit zu den Hauptgründen für Mortalität im Kindesalter bis fünf Jahren, wobei diese geografisch unterschiedlich verteilt ist. In Ländern mit geringeren medizinischen Ressourcen ist die Sterblichkeit höher als in Ländern, in denen eine flächendeckende kinderärztliche Versorgung gewährleistet ist (World Health Organization, 2022). Langfristig benötigen Frühgeborene eine umfangreichere kinderärztliche Betreuung als Reifgeborene. In Deutschland werden „Frühgeborene < 1500 g […] zu etwa 25 %, Kinder < 1000 g Geburtsgewicht sogar zu > 50 % während der ersten zwei Lebensjahre stationär wiederaufgenommen“ (Maier et al., 2017). Ein Großteil der Kinder überlebt die Frühgeburtlichkeit, jedoch begleiten die körperlichen und psychischen Folgen die Betroffenen bis ins Erwachsenenalter (Singer et al., 2021).

Frühgeborene leiden häufiger an Atemwegserkrankungen, wie obstruktiven Bronchitiden oder Asthma bronchiale; beide Erkrankungen treten bei Frühgeborenen häufiger als bei Reifgeborenen auf (Haataja et al., 2018; Matheson et al., 2017). Im Erwachsenenalter zeigt sich im Vergleich zu Reifgeborenen eine verringerte Lungenfunktion und es entwickelt sich häufiger eine Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD; Bui et al., 2022; Kotecha et al., 2013; Pulakka et al., 2023).

Bei vielen Frühgeborenen ist die motorische Entwicklung von Komplikationen betroffen. Es treten häufiger als bei Reifgeborenen anerkannte Behinderungen infolge von Hirnblutungen oder periventrikulärer Leukomalazie, insbesondere infantile Cerebralparesen auf (Pascal et al., 2018; Spiegler et al., 2017). In der britischen EPICure-Studie, die Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 26 SSW p. m. im Alter von sechs und elf Jahren untersuchte, zeigten 17 % der Kinder eine infantile Cerebralparese mit entsprechend eingeschränkten motorischen Fähigkeiten und nur etwa die Hälfte der Kinder wies mit elf Jahren keine schwere Behinderung auf (Johnson et al., 2009). Darüber hinaus zeigen Frühgeborene Einschränkungen in der kognitiven Entwicklung. VLBW-Frühgeborene weisen im Verlauf einen geringeren Intelligenzquotienten auf als Reifgeborene, dabei ist besonders die BPD mit einem geringeren Intelligenzquotienten assoziiert (Eves et al., 2021; Twilhaar et al., 2018). Außerdem zeigen Frühgeborene häufiger Lern- oder Konzentrationsschwächen, im Vergleich zu Reifgeborenen wird häufiger ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) diagnostiziert (Sucksdorff et al., 2015).

Infolge von Komplikationen des Gastrointestinaltrakts, beispielweise der NEC leiden Frühgeborene operationsbedingt häufiger an einem Kurzdarmsyndrom und zeigen infolge dessen

häufiger ein langsameres Wachstum und Gedeihen (Cole et al., 2008; McLaughlin et al., 2018). VLBW-Frühgeborene entwickeln im Verlauf ihres Lebens im Vergleich mit Reifgeborenen ein erhöhtes metabolisches und kardiovaskuläres Risiko. Eine finnische Studie zeigt, dass VLBW-Frühgeborene im Oralen Glucose-Toleranz-Test nach zwei Stunden 6,7 % höhere Blutglukosewerte aufwiesen als Reifgeborene, während bei ihnen im Vergleich ein 40 % höherer Insulinspiegel gemessen wurde (Hovi et al., 2007). Eine schwedische Studie stellt bei erwachsenen Frühgeborenen ein moderat erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus fest (Crump et al., 2011). Darüber hinaus haben VLBW-Frühgeborene als Erwachsene einen um 3,4 mmHg höheren systolischen und einen um 2,1 mmHg höheren diastolischen Blutdruck als Reifgeborene, wobei weibliche Frühgeborene hiervon stärker als männliche Frühgeborene betroffen sind (Hovi et al., 2016). Frühgeborene weisen außerdem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Fütterstörung auf. Bei einem Gestationsalter unter 34 SSW p. m. sind vor allem gastrointestinale Pathologien oder die sensorische Nahrungsverweigerung, das heißt eine ablehnende Reaktion auf bestimmte Lebensmittel, ursächlich. Zusätzlich besteht eine Korrelation zwischen Fütterstörungen und vorheriger Beatmung, Absaugung oder dem Einführen einer Magensonde (Chatoor, 2016; Rommel et al., 2003).
Frühgeburtlichkeit kann die Lebensqualität bis ins Erwachsenenalter beeinflussen. Die Bayrische Entwicklungsstudie, die die „soziale Anpassung und Lebensqualität von Frühgeborenen untersucht“ (Institut für Sozialmedizin in der Pädiatrie Augsburg (ISPA) e.V., 2023), zeigt, dass die meisten Frühgeborenen sich psychosozial adäquat entwickeln. Die untersuchten VLBW-Frühgeborenen litten im Erwachsenenalter jedoch häufiger als die reifgeborene Vergleichsgruppe unter Ängsten, zeigten häufiger einen zurückgezogen Charakter und waren seltener finanziell unabhängig (Wolke and Jaekel, 2016).
Für Wachstum und Entwicklung der Frühgeborenen spielen vor allem die BPD, die infantile Cerebralparese, chronische Magen-Darm-Erkrankungen, Herzfehler und Fütter- bzw. Ernährungsstörungen eine Rolle. Außerdem steht die Einnahme von ADHS-Medikamenten und die Inhalation von Kortikosteroiden im Verdacht, das Wachstum zumindest geringfügig zu beeinflussen (Carucci et al., 2021; Loke et al., 2015). Die langfristige körperliche, kognitive und psychische Entwicklung von VPT- und EPT-Geborenen ist eine häufige Fragestellung in der Neonatologie. Die Bewertung der Ergebnisse ist jedoch schwierig, da die Methodiken der Studien oft nicht vergleichbar sind. Die Kohorten sind meist stark selektiert, es gibt häufig keine Kontrollgruppen und die Untersuchungszeiträume sowie -instrumente sind oft nicht einheitlich (Maier et al., 2017). Konkrete Zahlen zur langfristigen Entwicklung von besonders kleinen Frühgeborenen sind daher differenziert zu betrachten.

1.3 Wachstum von Frühgeborenen

1.3.1 Bedeutung des Wachstums für Frühgeborene

Die Betrachtung des Wachstums von Kindern umfasst verschiedene Parameter. Die meisten Studien betrachten den zeitlichen Verlauf von Körpergröße, Körpergewicht, *Body-Mass-Index* (BMI) und Kopfumfang. Um deren Verlauf zu beschreiben, werden Mittelwerte, Standardabweichungen, z-Scores sowie Perzentilen genutzt. Für die Beschreibung von kindlichem Wachstum werden exakte Perzentilen und in den Randbereichen von Kohorten auch z-Scores als beste Werkzeuge betrachtet (Fenton und Sauve, 2007). Perzentilen werden im kinderärztlichen Alltag auch für die Einschätzung des Wachstums von Reifgeborenen genutzt und ermöglichen eine genaue Einordnung der anthropometrischen Parameter eines Kindes, indem sie eine Aussage darüber treffen, wie groß oder schwer ein Kind im Vergleich mit Gleichaltrigen ist. Außerdem ermöglichen Perzentilen eine Beurteilung, ob ein Kind parallel zu seinen Perzentilen wächst oder Abweichungen vom zu erwartenden Wachstumsverlauf auftreten.

Ein Zusammenhang zwischen dem Wachstum von Frühgeborenen und deren neurokognitivem Outcome wird kontrovers diskutiert (O'Shea et al., 2023; Ramel et al., 2012). Jedoch gibt es für Frühgeborene wenige Orientierungswerte wie gesundes Wachstum konkret erfolgen soll. Eine schnelle Gewichtszunahme nach der Geburt korreliert mit besserer Neurokognition und besseren motorischen Fertigkeiten, ist aber gleichzeitig mit kardiovaskulären und metabolischen Folgeerkrankungen assoziiert. Langsames Wachstum und langsame Zunahme der Fettmasse bewirken hingegen schlechtere neurokognitive Fähigkeiten (Guellec et al., 2016; Parkinson et al., 2013; Ranke et al., 2015). Welche Form des Wachstums die besten Langzeitergebnisse liefert, ist bisher unklar.

Unabhängig davon ist die Kenntnis des physiologischen Wachstums von Frühgeborenen bedeutsam. Für Kinderärztinnen und -ärzte ist es wichtig, abweichende Verläufe zu erkennen und potenziell behandelbare Ursachen sowie mögliche Folgeerkrankungen feststellen zu können, beispielweise müssen bei auffällig geringer Körpergröße endokrinologische, Stoffwechsel- oder genetische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Darüber hinaus lassen sich dadurch Wachstumsverläufe abgrenzen, bei denen eine wachstumsfördernde Therapie in Erwägung gezogen werden kann (Knops et al., 2005). Außerdem müssen Kinderärztinnen und Kinderärzte Wachstumsverläufe erkennen, die für Reifgeborene physiologisch, aber für VLBW-Frühgeborene risikobehaftet sind (Kytnarova et al., 2011). Zum Beispiel wird

vermutet, dass ELBW-Frühgeborene, die in der frühen Kindheit ein geringes Gewicht und in der späten Kindheit und Jugend ein schnelles Aufholwachstum zeigen, im Verlauf ihres Lebens ein höheres Risiko für eine Insulinresistenz entwickeln (Fewtrell et al., 2000). Werden diese Wachstumsmuster frühzeitig erkannt, kann adäquat reagiert und Übergewicht sowie Insulinresistenz im späteren Leben der Frühgeborenen verhindert werden. Um das Wachstum von Frühgeborenen einschätzen und mit Reifgeborenen vergleichen zu können, wird dabei empfohlen, die anthropometrischen Parameter anhand des Gestationsalters bei Entbindung zu korrigieren (Doyle und Anderson, 2016).

1.3.2 Frühgeborenen-Kohorten aus den 1970er- bis 1990er-Jahren

Bisherige Studien zum Wachstum von Frühgeborenen bis zum Schulalter betrachteten Kohorten, die in den 1970er- bis 1990er-Jahren in Kanada, Schweden, Australien, den Vereinigten Staaten von Amerika sowie im Vereinigten Königreich und Irland geboren wurden (Farooqi et al., 2006; Hack et al., 2014; Horemuzova et al., 2014; Ni et al., 2020; Roberts et al., 2013; Saigal et al., 2006). Als Einschlusskriterium wurde entweder das Geburtsgewicht unter 1000 g oder das Gestationsalter unter 26 + 0 SSW p. m. gewählt (Tabelle 1). In den verschiedenen Veröffentlichungen lagen die Zahlen der Teilnehmenden zwischen 86 und 315. Die Frühgeborenen wurden bis zum Jugend- und jungen Erwachsenenalter untersucht, wobei nicht alle Probanden bis zum Ende der Studienzeiträume teilnahmen.
In den genannten Studien wurden Mittelwerte und z-Scores von Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Kopfumfang veröffentlicht, die mit dem Wachstum von Reifgeborenen verglichen wurden, jedoch berechnete keine der Studien Perzentilen. Die Frühgeborenen-Kohorten aus diesem Zeitraum blieben im frühen Erwachsenenalter kleiner als Reifgeborene (Hack et al., 2014; Ni et al., 2020). Die kanadische Studie beschrieb in der Altersgruppe von 21 bis 26 Jahren eine Differenz der Körpergröße von mehr als sechs Zentimetern zwischen ELBW-Frühgeborenen und der reifgeborenen Referenzgruppe (Saigal et al., 2006). Der BMI zeigte sich bis zum Jugendalter vergleichbar mit Reifgeborenen (Farooqi et al., 2006; Roberts et al., 2013). Der Kopfumfang von Frühgeborenen aus den Kohorten lag im Verlauf der Kindheit unterhalb dessen der Reifgeborenen und es erfolgte bis zum Erwachsenenalter kein komplettes Aufholwachstum zur Referenzgruppe (Farooqi et al., 2006; Horemuzova et al., 2014; Ni et al., 2020).

Tabelle 1: Frühgeborenen-Kohorten aus den 1970er- bis 1990er-Jahren

Kohorte (Autoren)	**Geburtsjahr / Studienzeit-raum**	**Einschluss-kriterium**	**Teilneh-mende**	**z-Scores am Ende des Untersuchungszeitraums**
Kanada (Saigal et al.)	1977 – 1982 / bis 21 – 26 Jahre	ELBW	n = 179	Gew: z = -0,25 (m), z = -0,13 (w) KL: z = -0,86 (m), z = -0,77 (w) BMI: z = 0,05 (m), z = 0,21 (w)
Schweden (Farooqi et al.)	1990 – 1992 / bis 11 Jahre	< 26 + 0 SSW p. m.	n = 86	KL: z = 0,21 BMI: z = 0,03 KU: z = -0,10
Stockholm (Horemuzova et al.)	1990 – 2002 / bis 10 Jahre	< 26 + 0 SSW p. m.	n = 123	nicht veröffentlicht
Australien (Roberts et al.)	1991 – 1992 / bis 18 Jahre	< 28 + 0 SSW p. m.	n = 166	Gew: z = 0,07 KL: z = -0,47 BMI: z = 0,40
Ohio (Hack et al.)	1992 – 1995 / bis 14 Jahre	ELBW	n = 148	Gew: z = 0,07 (m), z = 0,14 (w) KL: z = -0,36 (m), z = -0,73 (w) BMI: z = 0,17 (m), z = 0,48 (w)
Vereinigtes Königreich, Irland (Ni et al.)	1995 / bis 19 Jahre	< 26 + 0 SSW p. m.	n = 315	Gew: z = -0,25 KL: z = -0,98 BMI: z = 0,32 KU: z = -0,84

ELBW: extremely low birth weight, SSW: Schwangerschaftswochen, p. m.: post menstruationem, Gew: Gewicht, KL: Körperlänge, BMI: Body-Mass-Index, KU: Kopfumfang, m: männlich, w: weiblich.

1.3.3 Frühgeborenen-Kohorte aus den späten 1990er- bis 2000er-Jahren

Seit den 1990er-Jahren erfuhr die neonatologische Therapie eine Weiterentwicklung, die die Überlebensrate von EPT-Geborenen deutlich verbesserte und möglicherweise das langfristige Wachstum der Frühgeborenen beeinflusste (Ni et al., 2020). Daher ist unklar, ob das Wachstum der zuvor beschriebenen Kohorten mit dem aktuellen Wachstum von Frühgeborenen übereinstimmt. Parallel zu dieser Arbeit wurden die Daten einer umfangreichen dänischen Bevölkerungsstudie (*Danish National Birth Cohort*) veröffentlicht, die unter anderem das Wachstum von Frühgeborenen untersuchte und gleichzeitig eine umfangreiche reifgeborene Referenzgruppe umfasste. Die eingeschlossenen Frühgeborenen wurden zwischen 1996 und 2003 geboren und die Autoren beschrieben deren Wachstum bis zum Alter von 18 Jahren mithilfe von Mittelwerten und z-Scores. Die Frühgeborenen zeigten schon im ersten Lebensjahr ein Aufholwachstum der Körpergröße, jedoch lag der z-Score der Körpergröße der EPT-Geborenen im Alter von sieben Jahren bei -0,8, während die VPT-Geborenen einen z-Score von -0,14 aufwiesen. Im Alter von 18 Jahren lag der z-Score der EPT-Geborenen

weiterhin bei -0,53. Die in den Veröffentlichungen der älteren Kohorten beschriebenen Unterschiede zu Reifgeborenen bestätigen sich damit zum Teil. Beim BMI ließ sich bei den EPT- und VPT-Geborenen im ersten Lebensjahr ein deutliches Aufholwachstum beobachten, im Alter von 12 Monaten lag der z-Score des BMI der EPT-Geborenen bei -0,84 und bei VPT-Geborenen bei -0,46. Mit sieben Jahren glichen sich die z-Scores mit -0,23 bei den EPT-Geborenen und -0,44 bei den VPT-Geborenen langsam an. Im Alter von 18 Jahren ließen sich zwischen den Frühgeborenen und Reifgeborenen keine Unterschiede der z-Scores mehr feststellen (Vinther et al., 2023).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Es sind verschiedene Erkrankungen bekannt, die dafür sorgen, dass das Wachstum im Kindesalter von gesunden Reifgeborenen abweicht. Für einige dieser Erkrankungen gibt es bereits angepasste Wachstumskurven, beispielsweise für das Down-Syndrom, das Ullrich-Turner-Syndrom und das Prader-Willi-Syndrom (Butler et al., 2015; Ranke et al., 1983; Zemel et al., 2015). Trotz der bekannten Abweichungen der Wachstumsverläufe der Frühgeborenen von Reifgeborenen stehen für EPT- und VPT-Geborene keine spezifischen Wachstumskurven zur Verfügung. Dies stellt Kinderärztinnen und Kinderärzte sowie Eltern vor die Herausforderung, die körperliche Entwicklung der Frühgeborenen realistisch einzuschätzen. Häufig wird eine geringe Körpergröße oder ein geringes Körpergewicht dabei auf die Frühgeburtlichkeit zurückgeführt und das Wachstum in diesem Kontext als akzeptabel bewertet. Hinzu kommt, dass bei Frühgeborenen mit geringem Gewicht aufgrund einer angestrebten Gewichtszunahme durch ein ständiges Ermahnen zum Essen, ohne dass das Kind selbst Hunger verspürt, eine Fütterstörung entstehen bzw. verstärkt werden kann.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht daher das Wachstum von EPT- und VPT-Geborenen in den ersten sechs Lebensjahren. Dabei sollen Wachstumskurven und entsprechende Perzentilen für EPT- und VPT-Geborene herausgearbeitet werden, die als Orientierung für die Entwicklung von Körpergewicht, Körperlänge, BMI und Kopfumfang dienen und somit die Zuordnung von Frühgeborenen zu konkreten Perzentilen innerhalb der entsprechenden männlichen bzw. weiblichen Gruppe ermöglichen. In diesem Rahmen soll das Wachstum der Frühgeborenen mit den Wachstumskurven der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) verglichen werden (Robert Koch-Institut, 2013). Die Perzentilen der KiGGS-Studie sind die in Deutschland verwendeten Referenzkurven für Reifgeborene im kinderärztlichen Alltag und stellen eine geeignete, ortsgebundene

Vergleichskohorte dar. Darüber hinaus soll das Wachstum von EPT- und VPT-Geborenen untereinander verglichen werden.

2 Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 German Neonatal Network

Das *German Neonatal Network* (Deutsches Frühgeborenen Netzwerk, GNN) wurde 2009 gegründet und seitdem durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert (Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2024). Zum Netzwerk zählten im Jahr 2023 neben der Studienzentrale in Lübeck bundesweit 68 Kliniken (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und German Neonatal Network, 2023), die über ein Level-1-Perinatalzentrum verfügten. Die GNN-Studie analysierte neben zentrumsspezifischen Therapiestrategien wie sich genetische Faktoren, Behandlungen und Umwelteinflüsse auf die kurz- und langfristige Entwicklung der Frühgeborenen auswirkten (Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2024). Die erhobenen Daten sollten Rückschlüsse auf Verbesserungsmöglichkeiten in der neonatologischen und nachfolgenden Therapie geben. Die Studie wurde am 27. Juni 2008 von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen: 08-022) sowie von den Ethikkommissionen der teilnehmenden Kliniken geprüft und genehmigt.

Die Frühgeborenen wurden direkt nach der Geburt und der Einverständniserklärung der Eltern in die GNN-Studie eingeschlossen. Voraussetzung für den Einschluss war eine Geburt mit Erstversorgung in einer der teilnehmenden Kliniken vor der Vollendung der 37. SSW p. m. sowie ein Geburtsgewicht unter 1500 g. Zu den Ausschlusskriterien zählten die Erstversorgung in einer auswärtigen Geburtsklinik und das fehlende Einverständnis der Eltern. Die Hauptgründe für fehlendes Einverständnis stellten frühes Versterben der Kinder und versäumtes Erfragen der Teilnahme durch die Mitarbeitenden der Neonatologie dar. Andere Gründe für die Nichtteilnahme trotz erfüllter Einschlusskriterien waren die Ablehnung der Studie durch die Eltern oder andere Ursachen für fehlendes Einverständnis, wie sprachliche Probleme.

2.1.2 Fünf-Jahres-Nachuntersuchungen

Um die langfristige Entwicklung der Frühgeborenen zu beurteilen, fanden im Alter von fünf bis sechs Jahren, also seit dem Jahr 2014, die Nachuntersuchungen der teilnehmenden Kinder statt. In der Planung der GNN-Studie hatte die Studienleitung als Zielwert für die Nachuntersuchungen einen Anteil von 30 % der initial eingeschlossenen Kinder festgelegt.
Die Einladung zur Nachuntersuchung erfolgte durch das Studienzentrum in Lübeck. Dieses nahm telefonisch Kontakt zu den Eltern auf und lud sie zum Untersuchungstermin in Wohnortnähe ein. Wenn das an der Studie teilnehmende Kind und mindestens ein Elternteil dem Termin zustimmte, erhielt die Familie im Folgenden per Post eine schriftliche Einladung mit der genauen Adresse des Untersuchungsortes und einen umfangreichen Fragebogen zum gesundheitlichen Zustand und den Lebensumständen des Kindes. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden neben Tests der körperlichen und geistigen Entwicklung auch die Wachstumsdaten der Kinder aus dem deutschlandweit einheitlichen Vorsorgeuntersuchungsheft aufgenommen. Darüber hinaus berichteten die Eltern dem Studienarzt oder der Studienärztin in einem standardisierten Gespräch von der bisherigen Krankheitsgeschichte ihres Kindes und übergaben den ausgefüllten Fragebogen.

2.1.3 Vorsorgeuntersuchungsheft

Die pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen sind Routineuntersuchungen. Sie sollen beurteilen, ob sich ein Kind altersentsprechend entwickelt und potenziell gefährliche Erkrankungen frühzeitig erkennen. Die ersten Vorsorgeuntersuchungen - die U1 und gegebenenfalls auch die U2 - werden von den Ärztinnen und Ärzten der Geburtsklinik durchgeführt. Die folgenden Vorsorgeuntersuchungen finden in der Regel bei niedergelassenen Kinderärztinnen und Kinderärzten, seltener bei Fachärztinnen und Fachärzten für Allgemeinmedizin, statt. Im Rahmen dieser Vorsorgeuntersuchungen werden Gewicht, Körpergröße bzw. Körperlänge und Kopfumfang des Kindes von geschultem medizinischen Personal bestimmt und im Untersuchungsheft dokumentiert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Die Messinstrumente der Kliniken und Kinderarztpraxen unterliegen dabei dem Mess- und Eichgesetz, die genutzten Babywaagen werden alle vier Jahre vom Eichamt überprüft (Bundesamt für Justiz, 2014, 2021). Bei der ersten Untersuchung direkt nach der Geburt werden außerdem weiterführende Informationen wie das genaue Gestationsalter oder Risikofaktoren der Schwangerschaft im Vorsorgeuntersuchungsheft festgehalten.

Die Vorsorgeuntersuchungen finden zu vorgegebenen Zeitpunkten statt (Tabelle 2). Diese gelten auch für die Untersuchung von Frühgeborenen, jedoch wird die Frühgeburtlichkeit bei der Einordnung der Ergebnisse berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Bedingt durch diese Vorgehensweise kommt es vor, dass bei den Frühgeborenen einige Untersuchungen vor dem errechneten Geburtstermin liegen.

Tabelle 2: Zeiträume der Vorsorgeuntersuchungen bis zum Alter von sechs Jahren

Untersuchung	Zeitraum
U1	unmittelbar nach der Geburt
U2	3. bis 10. Lebenstag
U3	4. bis 5. Lebenswoche
U4	3. bis 4. Lebensmonat
U5	6. bis 7. Lebensmonat
U6	10. bis 12. Lebensmonat
U7	21. bis 24. Lebensmonat
U7a	34. bis 36. Lebensmonat
U8	46. bis 48. Lebensmonat
U9	60. bis 64. Lebensmonat

Tabelle nach der Kinder-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Die Eltern brachten das Vorsorgeuntersuchungsheft ihres Kindes zur Nachuntersuchung des GNN mit und das Studienteam vor Ort digitalisierte das Heft des Kindes. Nach der Rückkehr des GNN-Teams nach Lübeck wurden die Dateien in die GNN-Datenbank übertragen. Somit lagen für jedes frühgeborene Kind Wachstumsdaten der zehn Vorsorgeuntersuchungen vor. Im Zeitraum von April 2019 bis Juni 2020 wurden die Daten der gescannten Untersuchungshefte strukturiert in Microsoft Excel (*Microsoft Corporation*, Remond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, 2018) erfasst, sodass sie nachfolgend elektronisch zur Verfügung standen. Im digitalisierten Datensatz wurde das Alter der Frühgeborenen für jeden Messzeitpunkt in das nach errechnetem Entbindungstermin korrigierte Alter umgewandelt, um vergleichbare Wachstumsdaten zu erhalten.

2.1.4 Vergleichsgruppe reifgeborener Kinder

Die Teilnehmenden der vom Robert-Koch-Institut durchgeführten KiGGS-Studie bildeten die Vergleichsgruppe für die GNN-Kohorte. Die KiGGS-Studie untersuchte ausschließlich reifgeborene Kinder, also Kinder, die nach mindestens 37 + 0 SSW p. m. geboren wurden. Die Datenerhebung fand zwischen 2003 und 2006 statt und hatte das Ziel, „den Gesundheitszustand [...] von Kindern und Jugendlichen zu beschreiben. Von den Kindern und Eltern wurden Daten sowohl zu körperlichen, psychischen und sozialen Entwicklung als auch zu Krankheiten [...] und zu den Lebensbedingungen erhoben“ (Robert Koch-Institut, 2013). Insgesamt nahmen 17 641 Kinder im Alter von drei Monaten bis 18 Jahren an der Studie teil, die nach repräsentativer Auswahl des Wohnortes innerhalb von Deutschland zufällig bestimmt worden waren. Drei Prozent der Teilnehmenden wiesen „chronische[n] Erkrankungen oder eine[r] Medikamenteneinnahme [auf], die das Wachstum und die Gewichtsentwicklung beeinflussen können“ (Robert Koch-Institut, 2013) und wurden daher von der Wachstumsanalyse ausgeschlossen.
Die Referenzperzentilen der KiGGS-Studie kommen im pädiatrischen Alltag häufig zur Einordnung des Wachstums von Kindern zum Einsatz und stellen damit eine sehr gute Vergleichsgruppe für die Betrachtung des Wachstums von Frühgeborenen dar. Um die Daten der GNN-Studie und der KiGGS-Studie vergleichbar zu erheben, wurden sowohl das ärztliche Gespräch während der Nachuntersuchung des GNN als auch der Elternfragebogen von der KiGGS-Studie übernommen.

2.2 Beschreibung der Referenzpopulation und Ausschlusskriterien

Da die kontinuierlich fortlaufenden Nachuntersuchungen stets neue Wachstumsdaten lieferten, wurde für diese Arbeit eine zeitliche Eingrenzung der Datenerhebung vorgenommen. Für die Erstellung der Perzentilen wurden die Geburtenjahrgänge 2009 bis 2013 genutzt, welche die teilnehmenden Frühgeborenen von Beginn der Studie bis zum letzten vollständig nachuntersuchten Jahrgang umfassten. Um die Wachstumskurven speziell für EPT- und VPT-Geborene erstellen zu können, wurde die Kohorte auf alle Frühgeborenen begrenzt, die vor 32 + 0 SSW p. m. entbunden wurden. Aus beiden Gruppen nahmen von 2009 bis 2013 insgesamt 6 949 lebend entlassene Kinder an der GNN-Studie teil, von denen 2 817 (40,5 %) im Alter von fünf bis sechs Jahren nachuntersucht wurden. Gründe für nicht vorliegende Wachstumsdaten waren fehlende Untersuchungshefte, nicht wahrgenommene

Vorsorgeuntersuchungen in der Kinderarztpraxis, fehlende Datumsangaben der Untersuchung sowie unleserlich eingetragene Daten oder Messwerte. Da im Praxisalltag Fehler beim händischen Eintragen der Datumsangaben und Messwerte im Untersuchungsheft nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden die Daten auf Plausibilität überprüft. Bei ersichtlich falschen Angaben, bei denen keine Erklärung für den Fehler gefunden werden konnte, wurde der entsprechende Messwert für die Auswertung ausgeschlossen. Wenn der Fehler allerdings klar identifizierbar war, wie zum Beispiel falsche Jahreszahlen im Januar oder die Verwechslung der Messwerte von Körpergewicht und Körpergröße, wurde diese Art von Fehler korrigiert.

Die Informationen der Arztgespräche und Elternfragebögen sowie die von den Entbindungskliniken erfassten Daten lagen in einer Datenbank des GNN-Studienzentrums vor. Um repräsentative Wachstumskurven zu erstellen, wurden die Frühgeborenen auf chronische Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen und Operationen, die das Wachstum der Kinder beeinflussen, kontrolliert. Die betroffenen Kinder wurden für die Erstellung der Wachstumskurven ausgeschlossen. Die als Referenz genutzte KiGGS-Studie schloss folgende chronische Erkrankungen und die Einnahme folgender Medikamente aus: „Frühgeburten […], schwere Infektionen (nur für die 0- bis 1-Jährigen oder wenn die Infektion innerhalb der letzten 4 Wochen aufgetreten war), chronische Nieren- oder Magen-Darm-Erkrankungen, primärer Kleinwuchs (z. B. in Verbindung mit einem Down-Syndrom), sekundärer Kleinwuchs (z. B. aufgrund von zystischer Fibrose), Großwuchs (z. B. aufgrund von Pubertas praecox), Mikro- oder Hydrozephalus, Tuberkulose, rheumatische Erkrankungen und Arthritis (aufgrund der damit verbundenen Einnahme von Corticosteroiden), Krebserkrankungen, angeborene Herzfehler mit Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Einnahme von Wachstumshormonen, dauerhafte Einnahme (länger als 4 Wochen) von Corticosteroiden oder Medikamenten gegen eine Aufmerksamkeitsdefizit / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“ (Robert Koch-Institut, 2013).

Abgesehen vom Ausschlusskriterium Frühgeburtlichkeit wurden alle anderen Kriterien für diese Arbeit übernommen. Zusätzlich wurden folgende chronische Erkrankungen als wachstumsbeeinflussende Ausschlusskriterien festgelegt, die entweder vom Studienarzt oder der Studienärztin festgehalten oder von den Eltern berichtet wurden: infantile Cerebralparese, genetische Erkrankungen (Silver-Russell-Syndrom, Rubinstein-Taybi-Syndrom, Kabuki-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, Gliedergürtelmuskeldystrophie, Pierre-Robin-Sequenz, Mikrodeletionssyndrome, Diamond-Blackfan-Anämie mit Knochenmarktransplantation), gestörtes Wachstum (Small-for-Gestational-Age-Kleinwuchs,

Gedeihstörung, Hypophyseninsuffizienz, Skelettdysplasie), schwere Behinderungen (schwerwiegende Fehlbildungen, Unfähigkeit zu laufen im Alter von fünf Jahren, Lennox-Gastaut-Syndrom), Embryopathien (Valproat-Embryopathie, angeborene Cytomegalie-Virus-Infektion, fetales Alkoholsyndrom), neurologische Fehlbildungen und Kurzdarmsyndrom (McLaughlin et al., 2018). Ebenfalls aus der Berechnung der Wachstumskurven ausgeschlossen wurden Kinder, denen Chemotherapeutika verabreicht wurden. Außerdem wurden alle Kinder ausgeschlossen, deren Kopfumfang durch Erkrankungen oder Operationen beeinflusst wurde. Dazu gehörten Schädeldeformitäten (Plagiocephalus, Trigonocephalus oder Kraniosynostose) und die Anlage einer Liquorableitung (Rickham-Reservoir, Ommaya-Reservoir, ventrikulo-peritonealer Shunt).

2.3 Repräsentativität der GNN-Kohorte für Frühgeborene in Deutschland

2.3.1 Vergleich der medizinischen Daten der Frühgeborenen

Die GNN-Kohorte umfasste einen Teil aller in Deutschland entbundenen Frühgeborenen. In dieser Arbeit wurden anhand der Wachstumsdaten der Kohorte Wachstumskurven entwickelt, die die Gesamtheit der EPT- und VPT-Geborenen abbilden. Um zu überprüfen, ob die GNN-Kohorte repräsentativ für diese Frühgeborenen in Deutschland war, wurden ihre Charakteristika mit den Daten der Bundesauswertung Neonatologie des AQUA-Instituts verglichen (AQUA–Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2010). Das Institut erhebt im Auftrag des G-BA Informationen zur Versorgungsqualität in Krankenhäusern und Arztpraxen in Deutschland, wobei deren Teilnahme verpflichtend ist. Die jährlichen Berichte des AQUA-Instituts liefern unter anderem Daten zu Geburten und Komplikationen von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Für diese Arbeit wurden die Angaben aus dem Jahr 2010 genutzt, da dieses Jahr die zwischen 2009 und 2013 geborene GNN-Kohorte gut repräsentiert und darüber hinaus keine früheren Veröffentlichungen verfügbar waren. Die Frühgeborenen in Deutschland und die GNN-Kohorte wurden anhand der Angaben zu Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, Mehrlingsschwangerschaften sowie der Häufigkeit von BPD und IVH verglichen.

Folgende Gruppen wurden tabellarisch gegenübergestellt:

- Frühgeborene mit erfüllten Einschlusskriterien
- Erfolgreich ins GNN eingeschlossene Frühgeborene
- An der Nachuntersuchung teilnehmende Frühgeborene
- Frühgeborene mit wachstumsbeeinflussenden Faktoren
- Frühgeborene, deren Wachstumsdaten für die Perzentilen genutzt wurden.

Anhand der Charakteristika der verschiedenen Gruppen wurde die Repräsentativität der für die Wachstumskurven genutzten Frühgeborenen bewertet.

2.3.2 Vergleich von Körpergröße und Nationalität der Eltern

Für Wachstum und Entwicklung spielen neben Standortfaktoren genetische Einflüsse eine Rolle. Die Körpergröße der Eltern beeinflusst die Körpergröße ihrer Kinder (Wright and Cheetham, 1999) und ermöglicht eine grobe Voraussage der Körpergröße im Kindes- und Erwachsenenalter (Kramer et al., 1986; Tanner et al., 1970). Gepoolte Datenanalysen zeigten außerdem, dass Körpergröße und BMI im internationalen Vergleich Unterschiede aufweisen (Rodriguez-Martinez et al., 2020). Beispielsweise erreichten fünfjährige Jungen in Deutschland eine durchschnittliche Körpergröße von 114,8 cm, in den Niederlanden betrug die durchschnittliche Größe in diesem Alter 119,6 cm, in Polen 112,5 cm (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Ähnliche Unterschiede zeigten sich ebenso bei Mädchen sowie bei beiden Geschlechtern im Erwachsenenalter. Um auch für die Kriterien Körpergröße und Nationalität der Eltern Übertragbarkeit zu gewährleisten, wurden die Eltern der GNN-Teilnehmenden mit der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung verglichen. Körpergröße und Nationalität der Eltern der GNN-Kohorte erfasste der Fragebogen der Nachuntersuchung. Die Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße von Erwachsenen in Deutschland wurde dem Mikrozensus 2017 entnommen, da die Erhebung dieser Daten gleichzeitig mit den Nachuntersuchungen erfolgte (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017). Für die Informationen zur Nationalität der deutschen Bevölkerung wurde der Migrationsbericht des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge aus dem Jahr 2011 genutzt (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2011). Zur Bevölkerung mit Migrationshintergrund zählten „alle Personen, die die deutsche Staatsangehörigkeit nicht durch Geburt besitzen oder die mindestens ein Elternteil haben, auf das dies zutrifft“ (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023). In Deutschland lag der Migrationsanteil im Jahr 2009 bei 19,2 % der Gesamtbevölkerung und stieg bis 2013 auf

19,7 % an (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2013, 2009), weshalb eine Kohorte mit ausschließlich deutscher Nationalität nicht geeignet gewesen wäre, um die Frühgeborenen in Deutschland abzubilden. Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Zahlen wurde für den Vergleich der Nationalitäten der Eltern der Migrationsbericht aus 2011 genutzt, da dieses Jahr im zeitlichen Mittel der Geburtenjahrgänge der GNN-Kohorte lag. Es wurde überprüft, ob der Migrationsanteil vergleichbar war und ob die GNN-Kohorte hinsichtlich der Nationalität der Mütter, die stellvertretend für die Nationalität beider Eltern gewählt wurde, ähnlich zusammengesetzt war wie die in Deutschland lebende Bevölkerung.

2.4 Statistische Methodik

2.4.1 Vorgehensweise und Einteilung der Gruppen

Die statistische Auswertung für die Veröffentlichung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck. Die Analysen und Berechnungen stützten sich auf das korrigierte Alter. Nach der Plausibilitätskontrolle und dem Ausschluss der Kinder mit wachstumsbeeinflussenden Faktoren lag die Datengrundlage für repräsentative Wachstumskurven vor. Die GNN-Kohorte wurde nach postmenstrueller SSW bei Entbindung in die Gruppen EPT- und VPT-Geborene sowie nach Geschlecht eingeteilt. Somit lagen vier Gruppen für die Berechnung der Perzentilen vor: männliche und weibliche EPT-Geborene sowie männliche und weibliche VPT-Geborene.

2.4.2 Programme der Datenauswertung und Perzentilenberechnung

Die grundlegende Analyse der Daten wurde mit IBM SPSS Statistics 26.0 (*International Business Machines Corporation*, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, 2018) durchgeführt. Für die Berechnung der Wachstumskurven wurden die Programme lmsChartMaker (Harlow Healthcare, London, Vereinigtes Königreich, 2011) und RefCurv 0.4.2 (Universität Bonn, Deutschland, 2019) hinsichtlich ihrer Funktion und Praktikabilität evaluiert. Der lmsChartMaker, der vom *Medical Research Council* des Vereinigten Königreichs herausgegeben wird, kam bereits bei der KiGGS-Studie zum Einsatz. Die zum Zeitpunkt der Berechnungen aktuelle Version stammte aus dem Jahr 2011. RefCurv wurde 2019 von Christian Winkler mit dem Ziel entwickelt, Perzentilenberechnungen

nachvollziehbarer zu gestalten und für Nutzer, die keine tiefergehende statistische Ausbildung haben, zu verbessern (Winkler et al., 2019). Das Programm bot Funktionen, die über die des lmsChartMaker hinausgingen. Außerdem veröffentlichte der Entwickler eine Anleitung für die Durchführung der Berechnungen.

2.4.3 Modellberechnung mit der LMS-Methode nach Cole

Um gleichmäßige, glatte Perzentilen in Abhängigkeit vom Alter zu erstellen, war in beiden beschriebenen Programmen die LMS-Methode nach Cole (Cole und Green, 1992) implementiert. Die Methode basiert darauf, dass Gewicht, Körperlänge, BMI und Kopfumfang einer schiefen Normalverteilung unterliegen und die Wachstumsgeschwindigkeit im Verlauf des Kindesalters variiert. Das Verfahren wandelt die schiefe Normalverteilung der altersbezogenen Wachstumsdaten mittels einer Box-Cox-Transformation in eine Standardnormalverteilung um (Robert Koch-Institut, 2013). Die für die Methode namensgebenden Parameter Schiefe (L), Median (M) und Variationskoeffizient (S) nehmen dabei altersabhängig verschiedene Werte an. Dementsprechend können L, M und S als Funktionen des Alters dargestellt werden, die sich durch kubische Splines glätten lassen. Die Modellberechnung erfolgt anhand des Bayes-Informationskriteriums (*Bayesian Information Criterion*, BIC), welches ein Kriterium zur Modellwahl ist und von den LMS-Werten beeinflusst wird. Winkler et al. empfiehlt, die Grenzen für die Anzahl der Freiheitsgrade für L, M und S auf null und fünf festzulegen (Winkler et al., 2019). Bei der Berechnung mit dem lmsChartMaker müssen diese Grenzen selbst bestimmt werden. Beide Programme berechnen aus den möglichen Kombinationen der Werte für die drei Parameter jeweils das zugehörige BIC, wobei der kleinste BIC-Wert das beste LMS-Modell charakterisiert.

2.4.4 Sensitivitätsanalyse

Für die Sensitivitätsanalyse wurden innerhalb der nach Geschlecht und nach Gestationsalter in EPT- und VPT-Geborene geteilten Gruppen jeweils zwei Datensätze gebildet: ein Trainingsdatensatz, der zwei Drittel der Probanden der jeweiligen Gruppe enthielt und einen Validierungsdatensatz, der das verbleibende Drittel umfasste. Für die Einteilung in die verschiedenen Datensätze wurde das Geburtsjahr genutzt, da die Verteilung nach diesem Kriterium im Verhältnis ein Drittel zu zwei Drittel möglich war und potenzielle Confounder

gleich verteilt gewesen wären. Innerhalb der Kohorte bildeten jeweils die 2010 bis 2012 geborenen Kinder den Trainingsdatensatz (EPT n = 775, VPT n = 793) und die 2009 und 2013 geborenen Kinder den Validierungsdatensatz (EPT n = 385, VPT n = 491). Für beide Datensätze wurde für jeden Parameter des Wachstums das beste LMS-Modell bestimmt. Auf Grundlage des LMS-Modells wurden die zugehörigen Perzentilenkurven für die Gruppen EPT- und VPT-Geborene berechnet. Durch lineare Interpolation wurden die Kurven auch in Bereichen bestimmt, in denen keine Werte für L, M und S vorlagen.

Die Belastbarkeit der gewählten Modelle wurde geprüft, indem alle Messwerte des Validierungsdatensatzes anhand ihrer zugehörigen Perzentilen im Trainings- sowie im Validierungsdatensatz in acht Kategorien eingeteilt wurden. Die Grenzen der Kategorien wurden in beiden Datensätzen folgendermaßen festgelegt:

- unterhalb der dritten Perzentile
- dritte bis zehnte Perzentile
- elfte bis 25. Perzentile
- 26. bis 50. Perzentile
- 51. bis 75. Perzentile
- 76. bis 90. Perzentile
- 91. bis 97. Perzentile
- oberhalb der 97. Perzentile.

Jedem Wert des Validierungsdatensatzes wurde somit eine Kategorie im Trainingsdatensatz und eine Kategorie im Validierungsdatensatz zugewiesen, jeweils auf Grundlage der berechneten Perzentilen. Mithilfe des gewichteten Cohen's Kappa wurden die zwei Kategorien jedes Wertes verglichen. Die Berechnung des gewichteten Cohen's Kappa wurde mit R Version 3.5.2 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich, 2020) mit dem *Kappa package vcd* 1.4-7 durchgeführt. Die Interpretation des gewichteten Cohen's Kappa wurde folgendermaßen festgelegt: Ein Cohen's Kappa von eins sprach für eine bestmögliche Übereinstimmung, ein Cohen's Kappa von null für eine lediglich zufällige Übereinstimmung (Sun, 2011). Für die Interpretation von Werten im dazwischen liegenden Bereich, die in der Literatur verschieden diskutiert wird, wurde die Festlegung von Landis und Koch gewählt (Tabelle 3), da diese die meiste Beachtung erhält (Landis und Koch, 1977).

Nachdem durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt worden war, dass die berechneten Perzentilen der geteilten Datensätze übereinstimmten, wurden auf Grundlage des

Validierungsdatensatzes die endgültigen Wachstumskurven berechnet. Die graphische Darstellung erfolgte mit dem *R package ggplot2* 3.3.2.

Tabelle 3: Festgelegte Werte für die Interpretation des gewichteten Cohen's Kappa nach Landis und Koch

gewichtetes Cohen's Kappa	**Stärke der Übereinstimmung**
< 0,00	schwach
0,00 – 0,20	gering
0,21 – 0,40	ausreichend
0,41 – 0,60	moderat
0,61 – 0,80	erheblich
0,81 – 1,00	nahezu perfekt

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienphasen

Die Frühgeborenen brachten zur Fünf-Jahres-Nachuntersuchung ihre Vorsorgeuntersuchungshefte mit, welche die durch die Kinderarztpraxis gemessenen Wachstumsdaten enthielten. Auf deren Grundlage wurden für die Gruppen der EPT- und VPT-Geborenen repräsentative Wachstumskurven berechnet. In der Folge entstanden Perzentilen für Körpergewicht, Körpergröße, BMI und Kopfumfang bis zum Alter von sechs Jahren.

3.1.1 Anzahl und Beschreibung der Teilnehmenden

Von den 10 206 Kindern, welche die Einschlusskriterien erfüllten, konnte das GNN 7228 Frühgeborene (71 %) für die Studie rekrutieren (Abbildung 1). Davon stellten sich 2817 Kinder (39 %) bei der Nachuntersuchung des GNN vor. Von den nachuntersuchten Frühgeborenen mussten 307 Kinder (11 %) aufgrund von wachstumsbeeinflussender Erkrankung oder Medikation aus der Perzentilenberechnung ausgeschlossen werden. Von 66 Kindern (2 %) lagen keine Wachstumsdaten vor oder sie wurden aufgrund von Plausibilitätsgründen ausgeschlossen. Folglich bildeten die Wachstumsdaten der verbleibenden 2444 Frühgeborenen (87 %) die Grundlage für die Berechnung der Wachstumskurven.
Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Anzahl, Charakteristika und Komplikationsraten der verschiedenen Gruppen von Teilnehmenden zusammen (ausführliche Beschreibung siehe Anhang 1). Aufgrund der geringen Zahl der Teilnehmenden, deren Wachstumsdaten wegen fehlender Vorsorgeuntersuchungshefte nicht vorhanden waren (n = 66, siehe Abbildung 1), wurde die Gruppe „Wachstumsdaten vorhanden“ für die Auswertung mit der Gruppe „Nachuntersuchung mit fünf bis sechs Jahren“ gleichgesetzt (Tabelle 4).

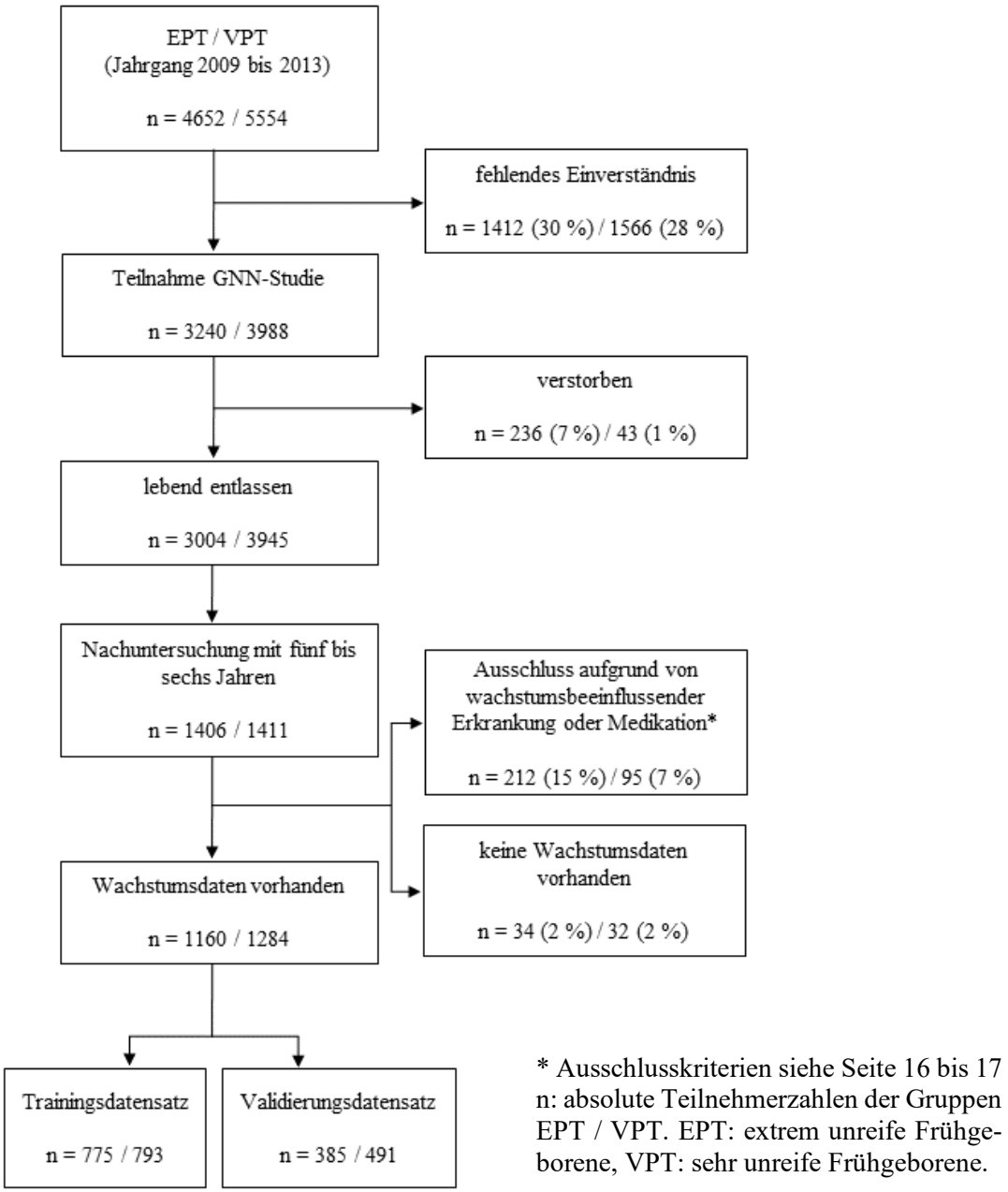


Abbildung 1: Anzahl der Teilnehmenden in den Phasen der GNN-Studie

Die Nicht-Teilnehmenden mit erfüllten Einschlusskriterien wurden den GNN-Teilnehmenden bezüglich der medizinischen Charakteristika gegenübergestellt (Tabelle 4). Das mediane Gestationsalter lag in der Gruppe ohne GNN-Teilnahme bei 25,4 SSW p. m. bzw. 30,0 SSW p. m. (EPT/VPT); das Geburtsgewicht lag im Median bei 710 g bzw. 1240 g (EPT/VPT). Die GNN-Teilnehmenden hatten ein medianes Gestationsalter von 26,1 SSW p. m. bzw. 29,7 SSW p. m. und ein medianes Geburtsgewicht von 780 g bzw. 1230 g (EPT/VPT). Die VPT-Geborenen wiesen in allen Studienphasen negative z-Scores des Geburtsgewichts auf.

Tabelle 4: Medizinische Kennzahlen der Gruppen bis zur Nachuntersuchung

		keine Teilnahme GNN	**Teilnahme GNN**	**Wachstums-daten vorhanden**
Anzahl gesamt	EPT	1412	3240	1372
	VPT	1566	3988	1379
männliches Geschlecht	EPT	764 (54,1)	1703 (52,6)	722 (52,6)
	VPT	827 (52,8)	2064 (51,8)	716 (51,9)
Gestationsalter (Wochen)	EPT	25,4 (24,3 – 26,7)	26,1 (24,9 – 27,0)	26,2 (25,0 – 27,0)
	VPT	30,0 (29,0 – 30,9)	29,7 (28,9 – 30,7)	29,4 (28,7 – 30,3)
Geburtsgewicht (g)	EPT	710 (578 – 900)	780 (630 – 950)	795 (640 – 950)
	VPT	1240 (1088 – 1395)	1230 (1050 – 1390)	1270 (990 – 1360)
z-Score des Geburtsgewichts	EPT	-0,2 (-0,9 – 0,5)	-0,2 (-0,8 – 0,5)	-0,1 (-0,8 – 0,5)
	VPT	-0,5 (-0,9 – 0,1)	-0,4 (-1,0 – 0,1)	-0,4 (-1,0 – 0,1)
Mehrlinge	EPT	325 (23,2)	992 (30,6)	482 (35,1)
	VPT	459 (29,8)	1490 (37,4)	569 (41,3)
Tod	EPT	634 (45,6)	236 (7,3)	–
	VPT	108 (7,1)	43 (1,1)	–
keine BPD	EPT	1115 (82,7)	2218 (68,5)	941 (68,6)
	VPT	1454 (95,9)	3678 (92,2)	1252 (90,9)
keine IVH	EPT	865 (64)	2304 (71,3)	1012 (73,8)
	VPT	1338 (87,5)	3568 (89,5)	1228 (89,1)

EPT: Gestationsalter < 28 SSW p. m., VPT: Gestationsalter 28 – 31 SSW p. m., BPD: Bronchopulmonale Dysplasie, IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie. Für kategoriale Daten, wie die Anzahl sind absolute Zahl und prozentualer Anteil (n(%)) angegeben. Für kontinuierliche Daten, wie Gestationsalter und Geburtsgewicht sind Median und Interquartilabstand angegeben.

Bei den Nicht-Teilnehmenden verstarben 45,6 % bzw. 7,1 % (EPT/VPT) der Kinder, bei den GNN-Teilnehmenden verstarben 7,3 % bzw. 1,1 % (EPT/VPT) der Frühgeborenen. Insgesamt war in der Gruppe der Nicht-Teilnehmenden das Gestationsalter niedriger und es verstarb ein größerer Anteil der Kinder. Die GNN-Teilnehmenden wurden anhand der medizinischen Charakteristika mit der Gruppe der Nachuntersuchten und der Gruppe mit Ausschlusskriterien verglichen (Tabelle 5). Die nachuntersuchten Frühgeborenen zeigten zu 68,6% bzw. 90,9 % (EPT/VPT) keine BPD und zu 73,8 % bzw. 89,1 % (EPT/VPT) keine IVH. In der Ausschlussgruppe zeigte sich jeweils ein geringerer Anteil an Kindern ohne BPD und ohne IVH. Der Anteil der Mehrlinge lag in den verschiedenen Gruppen zwischen 23,2 % bei den EPT-Geborenen ohne GNN-Teilnahme und 49,5 % bei den VPT-Geborenen mit Ausschlusskriterien. Im Verlauf vom Einschluss in die Studie bis zur Nachuntersuchung stieg der Anteil der Mehrlinge an. Für die Sensitivitätsanalyse wurden die Wachstumsdaten von allen Kindern ohne Wachstumseinschränkung in einen Trainingsdatensatz und einen Validierungsdatensatz geteilt. Die medinischen Charakteristika waren zwischen den Datensätzen vergleichbar.

Zusammenfassend ließ sich sagen, dass die nachuntersuchte Kohorte, die nach dem Ausschluss der wachstumsbeeinflussten Kinder die Grundlage für die Wachstumskurven bildete, hinsichtlich der medizinischen Charakteristika nur geringe Unterschiede zur Gruppe der GNN-Teilnehmenden zeigte.

Tabelle 5: Medizinische Kennzahlen der Ausschlussgruppe und des Trainings- und Validierungsdatensatzes

		Ausschluss (Beeinflussung des Wachstums)	**Trainingsdatensatz**	**Validierungsdatensatz**
Anzahl gesamt	EPT	212	775	385
	VPT	95	793	491
männliches Geschlecht	EPT	115 (54,2)	400 (51,6)	207 (53,8)
	VPT	56 (58,9)	394 (49,7)	266 (54,2)
Gestationsalter (Wochen)	EPT	25,6 (24,3 – 26,7)	26,3 (25,1 – 27,1)	26,4 (25,3 – 27,1)
	VPT	29,6 (28,7 – 30,4)	29,4 (28,7 – 30,3)	29,6 (28,7 – 30,3)
Geburtsgewicht (g)	EPT	730 (575 – 898)	800 (650 – 950)	830 (650 – 975)
	VPT	1230 (1070 – 1360)	1190 (985 – 1350)	1215 (990 – 1370)
z-Score des Geburtsgewichts	EPT	-0,1 (-0,9 – 0,5)	-0,2 (-0,8 – 0,4)	-0,1 (-0,8 – 0,5)
	VPT	-0,4 (-0,8 – 0,2)	-0,4 (-1,1 – 0,1)	-0,4 (-1,0 – 0,1)
Mehrlinge	EPT	85 (40,1)	253 (32,6)	144 (37,4)
	VPT	47 (49,5)	313 (39,5)	209 (42,6)
keine BPD	EPT	113 (53,3)	556 (71,7)	272 (70,6)
	VPT	75 (78,9)	728 (91,9)	449 (91,4)
keine IVH	EPT	77 (36,3)	626 (80,9)	309 (80,3)
	VPT	67 (70,5)	721 (90,9)	440 (89,6)

EPT: Gestationsalter < 28 SSW p. m., VPT: Gestationsalter 28 – 31 SSW p. m., BPD: Bronchopulmonale Dysplasie, IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie. Für kategoriale Daten, wie die Anzahl sind absolute Zahl und prozentualer Anteil (n(%)) angegeben. Für kontinuierliche Daten, wie Gestationsalter und Geburtsgewicht sind Median und Interquartilabstand angegeben.

3.1.2 Gründe für Ausschluss

Unter Berücksichtigung aller festgelegten Ausschlusskriterien wurden 307 Kinder für die Berechnung der Wachstumskurven ausgeschlossen. Tabelle 6 schlüsselt diese Zahl nach den wichtigsten Kriterien auf. Unter „andere chronische Erkrankungen“ wurden alle Erkrankungen zusammengefasst, die über die Kriterien der KiGGS-Studie hinaus festgelegt wurden und die nur ein einziges Mal in der GNN-Kohorte auftraten. Einige Kinder erfüllten mehrere Ausschlusskriterien. Diese Kinder wurden jeweils für das Kriterium aufgeführt, welches das Wachstum am stärksten beeinflusste. Bei gleich starkem Einfluss wurde die Erkrankung angegeben, die die Eltern im Gespräch mit dem Studienarzt oder der Studienärztin zuerst nannten.

Tabelle 6: Gründe für Ausschluss und Anzahl der ausgeschlossenen Kinder

Ausschlusskriterium		Anzahl
chronische Erkrankungen	Chronische Nierenerkrankungen	4
	Kleinwuchs, Gedeihstörung	14
	Großwuchs	3
	Rheumatische Erkrankungen	3
	Krebserkrankungen	3
	Angeborene Herzfehler mit Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit	2
	Cerebralparese	179
	Genetische Erkrankungen und Syndrome	16
	Schwere Behinderungen	13
	Embryopathien	3
	Neurologische Fehlbildungen	2
	Kurzdarmsyndrom	11
	Andere chronische Erkrankungen	11
Medikamente	Einnahme von Wachstumshormonen	5
	Dauerhafte Einnahme (> 4 Wochen) von Kortikosteroiden	18
	Einnahme von ADHS-Medikation	1
Erkrankungen mit Einfluss auf den KU	Hydrocephalus, Anlage einer Liquorableitung	14
	Schädeldeformitäten	5
	gesamt:	307

KU: Kopfumfang, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom. Ausführliche Auflistung der Gründe für Ausschluss siehe Anhang 2.

Den größten Teil der Ausschlussgruppe machten die Kinder mit Cerebralparese aus (58,3 %). Weniger häufige Ausschlussgründe stellten genetische Erkrankungen (4,6 %), Kleinwuchs und Gedeihstörungen (4,6 %), die dauerhafte Einnahme von Kortikosteroiden (5,9 %) und Hydrocephalus mit oder ohne Anlage einer Liquorableitung (4,6 %) dar (Tabelle 6). Innerhalb der KiGGS-Kohorte wurden die meisten Kinder und Jugendlichen aufgrund der Einnahme von ADHS-Medikation (0,7 % der gesamten Kohorte) oder aufgrund von Frühgeburtlichkeit ausgeschlossen (7,3 % der Kinder unter zwei Jahren).

3.2 Repräsentativität der GNN-Kohorte für Frühgeborene in Deutschland

3.2.1 Repräsentativität der medizinischen Charakteristika

Um die Übertragbarkeit der GNN-Kohorte auf die Frühgeborenen in Deutschland zu prüfen, wurden die medizinischen Kennzahlen und Eigenschaften beider Gruppen gegenübergestellt. Um größtmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden alle in GNN-Studienzentren geborenen und lebend entlassenen Kinder mit einem Gestationsalter unter 32 + 0 SSW p. m. und einem Geburtsgewicht unter 1500 g mit den vom AQUA-Institut veröffentlichten Informationen zu überlebenden VLBW-Frühgeborenen in Deutschland mit identischer Begrenzung des Gestationsalters verglichen.

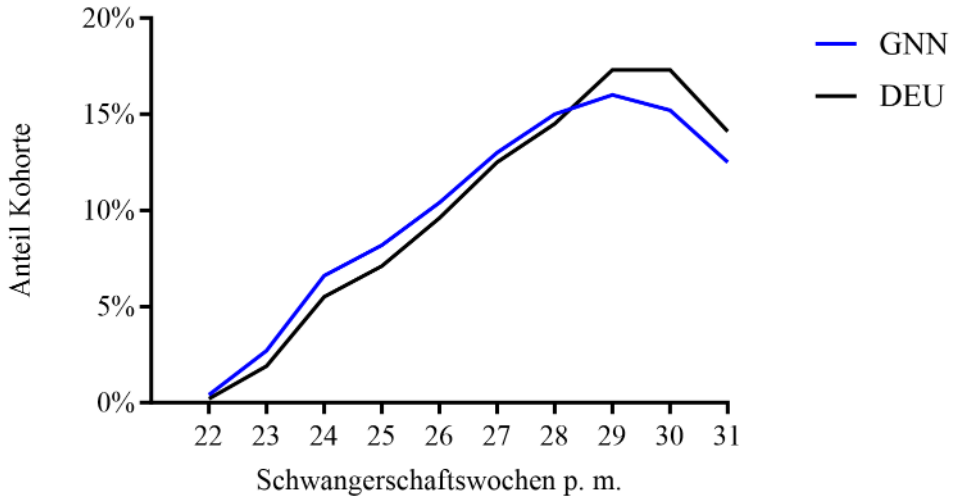


Abbildung 2: Verteilung des Gestationsalters der EPT- und VPT-Geborenen in der GNN-Kohorte und der EPT- und VPT-Geborenen in Deutschland
GNN: German Neonatal Network, DEU: Deutschland. Angaben für Deutschland nach der Bundesauswertung 2010 des AQUA-Instituts (AQUA–Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2010). In beiden Gruppen wurden die überlebenden Frühgeborenen betrachtet.

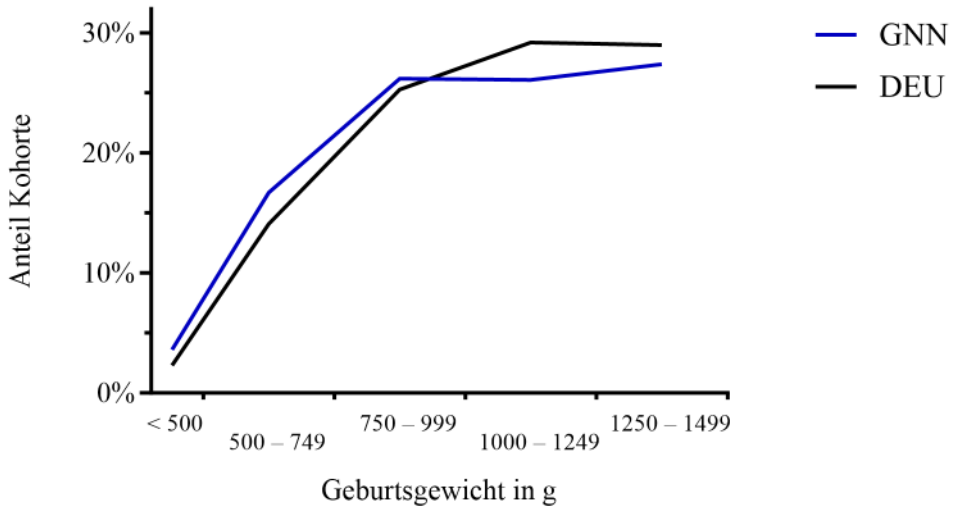


Abbildung 3: Verteilung des Geburtsgewichts der EPT- und VPT-Geborenen in der GNN-Kohorte und der EPT- und VPT-Geborenen in Deutschland
GNN: German Neonatal Network, DEU: Deutschland. Angaben für Deutschland nach der Bundesauswertung 2010 des AQUA-Instituts (AQUA–Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2010). In beiden Gruppen wurden die überlebenden Frühgeborenen betrachtet.

Im Vergleich lag das Gestationsalter in der GNN-Kohorte niedriger als in den Angaben des AQUA-Instituts (Abbildung 2, absolute Zahlen siehe Anhang 3). Die Frühgeborenen des GNN wurden im Mittel nach 27,8 SSW p. m. geborenen (SD = 2,2), das AQUA-Institut gab das Gestationsalter im Durchschnitt mit 28,1 SSW p. m. an (SD = 2,2; $p < 0,05$). Das Geburtsgewicht war in der GNN-Kohorte niedriger als im deutschlandweiten Durchschnitt, aus den vom AQUA-Institut veröffentlichten Daten ließ sich jedoch kein Mittelwert berechnen, da das Gewicht lediglich in Kategorien angegeben wurde (Abbildung 3, absolute Zahlen siehe Anhang 4). Zwischen den EPT- und VPT-Geborenen der GNN-Kohorte und den entsprechenden Frühgeborenen in Deutschland waren die Geschlechterverhältnisse vergleichbar. In der GNN-Kohorte gab es einen höheren Anteil von Mehrlingen als in der AQUA-Kohorte. Die Anteile der Kinder mit Komplikationen wie BPD und IVH zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei hierbei alle Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht und unter 32 SSW p. m. verglichen wurden, da das AQUA-Institut keine gesonderten Daten zu den lebend entlassenen Kindern angibt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich der Charakteristika der EPT- und VPT-Geborenen der GNN-Kohorte und der EPT- und VPT-Geborenen in Deutschland

	GNN	**DEU**
männliches Geschlecht	52,3 %	51,4 %
Mehrlinge	38,2 %	31,2 %
keine BPD	86,2 %	86,0 %
keine IVH	78,7 %	78,9 %

BPD: Bronchopulmonale Dysplasie, IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie, GNN: German Neonatal Network, DEU: Deutschland. Angaben für Deutschland nach der Bundesauswertung 2010 des AQUA-Instituts (AQUA–Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2010).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die GNN-Kohorte vergleichbare medizinische Charakteristika wie die in Deutschland entbundenen Frühgeborenen unter 1500 g aufwies. Gestationsalter und Geburtsgewicht lagen in der Tendenz niedriger, die Zusammensetzungen der Kohorten sowie die Komplikationsraten zeigten vergleichbare Werte.

3.2.2 Repräsentativität von Körpergröße und Nationalität der Eltern

Die Körpergröße der Eltern der GNN-Teilnehmenden (Tabelle 8, Anhang 1) entsprach dem deutschen Durchschnitt. Die Mütter der Frühgeborenen der GNN-Kohorte gaben ihre Größe mit durchschnittlich 167 cm an, die deutschlandweite durchschnittliche Körpergröße erwachsener Frauen lag laut Mikrozensus 2017 bei 166 cm. Die Väter der GNN-Kohorte waren im Durchschnitt 180 cm groß, die bundesweite Körpergröße erwachsener Männer betrug durchschnittlich 179 cm (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017). Im Vergleich der Gruppen in den verschiedenen Studienphasen zeigten sich keine Unterschiede der mütterlichen und väterlichen Körpergrößen.

Tabelle 8 stellt außerdem den Vergleich der Nationalität der Eltern in den verschiedenen Studienphasen dar. Zwischen den Gruppen zeigten sich Unterschiede des Anteils der Mütter mit deutscher Nationalität. In der Gruppe der EPT-geborenen Teilnehmenden gaben 71,0 % der Mütter die deutsche Nationalität an, in den für die Perzentilenberechnung verwendeten Datensätzen machten diese Angabe 80,8 % bzw. 76,5 % (Trainingsdatensatz / Validierungsdatensatz). Bei den VPT-Geborenen zeigte sich eine vergleichbare Differenz der prozentualen Anteile.

Tabelle 8: Körpergröße und Nationalität der Eltern der Teilnehmenden

		Teilnahme GNN	Wachstums-daten vorhanden	Trainingsda-tensatz	Validierungs-datensatz
Anzahl gesamt	EPT	3240	1372	755	385
	VPT	3988	1379	793	491
Deutsch	EPT	2270 (71,0)	1052 (77,4)	307 (80,8)	590 (76,5)
	VPT	3021 (76,7)	1160 (85,0)	407 (84,3)	678 (86,1)
Größe der Mutter (cm)	EPT	–	167 (162 – 171)	168 (163 – 172)	167 (162 – 171)
	VPT	–	167 (163 – 170)	167 (163 – 170)	167 (162 – 170)
Größe des Vaters (cm)	EPT	–	180 (175 – 186)	180 (176 – 186)	180 (175 – 185)
	VPT	–	180 (176 – 185)	180 (175 – 186)	180 (176 – 186)

EPT: Gestationsalter < 28 SSW p. m., VPT: Gestationsalter 28 – 31 SSW p. m., Deutsch: deutsche Nationalität der Mutter. Für kategoriale Daten, wie die Anzahl, sind absolute Zahl und prozentualer Anteil (n(%)) angegeben. Für kontinuierliche Daten, wie Gestationsalter und Geburtsgewicht, sind Median und Interquartilabstand angegeben.

Im Fragebogen der Nachuntersuchung gaben 16,3 % der Eltern an, dass mindestens ein Elternteil die deutsche Staatsbürgerschaft nicht besitzt, folglich lag der Migrationsanteil der nachuntersuchten GNN-Kohorte bei 16,3 %. Innerhalb der Gruppe aller Menschen mit Migrationshintergrund in Deutschland stammten laut Migrationsbericht des Jahres 2009 (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2009) die meisten Personen aus der Türkei (15,9 %). Die am zweithäufigsten vorkommende Nationalität war die Polnische (8,3 %), die drittgrößte Gruppe stellten die Menschen aus der Russischen Föderation dar (6,8 %), gefolgt vom Herkunftsland Italien (4,9 %, Abbildung 4).

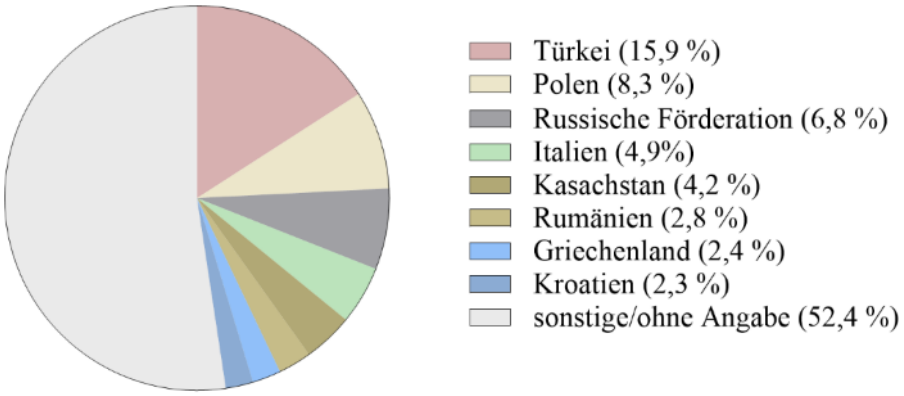


Abbildung 4: Personen mit Migrationshintergrund nach Herkunftsland bzw. Herkunftsland mindestens eines Elternteils 2009 in Deutschland
Abbildung übernommen aus dem Migrationsbericht des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge 2009 im Auftrag der Bundesregierung (Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2009).

Für die GNN-Kohorte wurde die Staatsbürgerschaft der Eltern im Fragebogen der Nachuntersuchung abgefragt, wobei auch hier die Nationalität der Mutter stellvertretend für die Nationalitäten der Eltern genutzt wurde. In der Gruppe mit Migrationshintergrund hatten 15,0 % der Kinder eine Mutter mit türkischer Staatsangehörigkeit. Bei 6,1 % der Kinder gab die Mutter die polnische Nationalität an. Bei 5,0 % der Kinder hatte die Mutter die russische Nationalität und 4,1 % der Mütter stammten aus Italien (Abbildung 5).

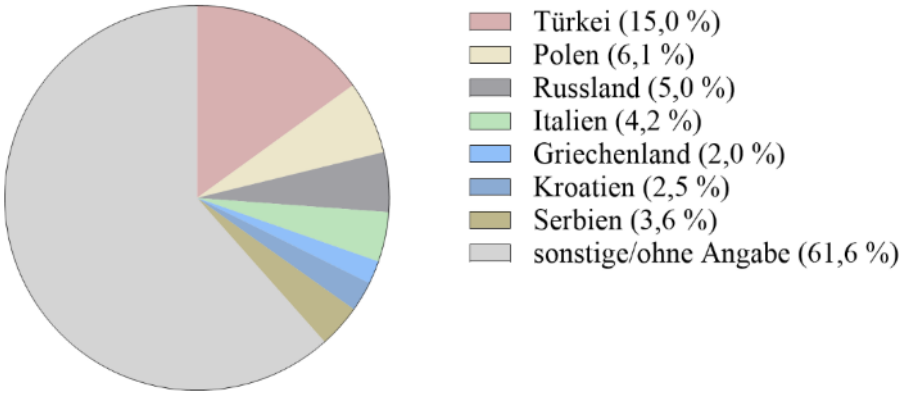


Abbildung 5: Kinder mit Migrationshintergrund in der GNN-Kohorte nach Nationalität der Mutter

Zusammenfassend zeigte sich die Körpergröße der Eltern vergleichbar zum deutschen Durchschnitt. Der Anteil von Kindern mit Migrationshintergrund lag mit 16,3 % unterhalb des deutschen Durchschnitts von 19,2 % im Jahr 2009 und der Anteil der Mütter mit deutscher Nationalität war in der nachuntersuchten Kohorte höher als in der Gruppe aller GNN-Teilnehmenden. Die in der Gruppe mit Migrationshintergrund am häufigsten vertretenen Nationalitäten der Mütter stimmten mit den häufigsten Herkunftsländern des Migrationsberichts aus dem Jahr 2009 überein.

3.3 Statistische Auswertung der Wachstumsdaten

3.3.1 Auswahl des Programms zur Modellberechnung

Die statistische Auswertung der Wachstumsdaten hatte das Ziel, gleichmäßige, glatte Perzentilen in Abhängigkeit vom Alter zu erstellen. Die entsprechenden Berechnungen sollten möglichst nachvollziehbar und transparent sein, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Die Evaluation der zur Auswahl stehenden Programme zur Perzentilenberechnung wurde durch Probeberechnungen mit den Daten der GNN-Kohorte durchgeführt. Es zeigte

sich, dass der lmsChartMaker prinzipiell für die Erstellung von Perzentilen geeignet war. Die frei verfügbare Version das Programms lmsChartMaker Light verfügte über grundlegende Funktionen. Die Berechnungsmöglichkeiten des lmsChartMaker Pro, der auf Anfrage bei der herausgebenden Firma erhältlich war, gingen geringfügig darüber hinaus.
Das Programm RefCurv überzeugte durch die Übersichtlichkeit und die intuitive Benutzeroberfläche. RefCurv bot vielfältige Funktionen und führte transparente Berechnungen durch, bei denen einzelne Berechnungsschritte nachvollzogen werden konnten. Beispielsweise wurde der BIC-Wert zu jeder LMS-Kombination angegeben. Die Angaben waren für die Bewertung der berechneten Modelle essenziell, konnten beim lmsChartMaker allerdings nicht einzeln ausgegeben werden. Einen Nachteil der Berechnungen mit RefCurv stellte hingegen der sehr hohe Rechenaufwand dar.
Zusammenfassend ließ sich sagen, dass die Vorteile von RefCurv besonders im Hinblick auf Transparenz und Darstellung der Ergebnisse überwogen. Daher wurde beschlossen, die Perzentilen für die Frühgeborenen des GNN mit RefCurv zu berechnen.

3.3.2 Parameter der Modelanpassung und Sensitivitätsanalyse

Die Berechnung der Parameter der Modelanpassung hatte das Ziel, mithilfe des BIC möglichst günstige Werte für L, M und S zu berechnen, um die vorliegenden Daten zu modellieren. Tabelle 9 gibt jeweils das niedrigste berechnete BIC, die zugehörigen LMS-Werte für die Modellanpassung auf Grundlage des ungeteilten Datensatzes und die resultierenden Anteile der Werte unterhalb der Perzentilen an (siehe Anhang 5.1). Die Werte des BIC lagen zwischen 13 653 und 81 405. Im ungeteilten Datensatz lag der prozentuale Anteil der Messwerte unterhalb der einzelnen Perzentilen stets nah an den Perzentilen des Validierungsdatensatzes. Die größte Differenz betrug 1,87 % (75. Perzentile BMI, VPT männlich).

Tabelle 9: Parameter der Modellanpassung für den gesamten Datensatz

	BIC	M/S/L	< 3.	< 10.	< 25.	< 50.	< 75.	< 90.	< 97.
EPT männlich									
BMI	14 472	5/1/1	3,20	8,78	23,70	49,90	76,75	90,80	96,88
KG	22 811	5/3/1	2,95	9,85	24,85	49,73	75,35	91,03	96,75
Gewicht	70 420	5/3/0	3,50	9,12	23,74	50,31	75,28	90,75	96,83
KU	15 362	5/1/0	2,73	9,83	25,05	49,28	74,77	90,64	96,93
EPT weiblich									
BMI	13 653	5/1/0	2,18	8,66	24,57	51,54	75,76	89,75	96,93
KG	20 803	5/2/0	3,10	10,08	24,26	49,11	75,88	9022	96,87
Gewicht	65 318	5/1/0	2,80	9,45	25,40	49,57	75,89	90,34	96,53
KU	14 004	5/1/0	2,92	10,26	24,01	50,40	74,69	90,14	96,74
VPT männlich									
BMI	16 417	5/1/0	2,64	8,78	23,52	50,09	76,87	90,81	96,67
KG	25 480	5/2/0	2,94	10,00	25,46	49,46	75,08	90,18	96,95
Gewicht	81 405	5/2/0	3,00	9,60	24,15	50,16	75,83	89,69	97,02
KU	16 785	5/2/0	3,12	9,10	25,10	50,50	76,49	90,85	97,11
VPT weiblich									
BMI	15 351	5/1/0	2,63	9,35	24,34	50,26	76,43	90,07	96,86
KG	24 005	5/2/0	3,02	9,91	23,84	50,37	75,95	90,32	96,70
Gewicht	75 254	5/1/0	3,13	10,14	24,65	48,56	75,72	90,58	96,75
KU	15 348	5/1/0	2,92	9,36	24,67	51,54	76,21	90,51	96,81

EPT: extrem unreife Frühgeborene, VPT: sehr unreife Frühgeborene, BMI: Body-Mass-Index, KG: Körpergröße, KU: Kopfumfang, BIC: kleinster Wert des Bayes-Informationskriteriums in der jeweiligen Kategorie, M/S/L: Median/Variationskoeffizient/Schiefe. Für jedes Modell ist der Anteil der Werte unterhalb der Perzentilen (< 3., < 10., < 25., < 50., < 75., < 90., < 97.) in Prozent angegeben.

Die Teilung der Datensätze anhand der gewählten Geburtenjahrgänge ergab das gewünschte Verhältnis der Teilnehmerzahlen von zwei Drittel (Trainingsdatensatz) zu einem Drittel (Validierungsdatensatz; Tabelle 10, Tabelle 11, siehe Anhang 5.2 und Anhang 5.3). Die niedrigsten berechneten Werte des BIC lagen zwischen 4344 und 47 570. Die zugehörigen Parameter für die Modellanpassung führten für alle gemessenen Größen zu vergleichbaren Kurven in den Trainings- und Validierungsdatensätzen.

Tabelle 10: Parameter der Modellanpassung für den Trainings- und Validierungsdatensatz der EPT-Geborenen

	BIC	M/S/L	< 3.	< 10.	< 25.	< 50.	< 75.	< 90.	< 97.	Anz.
EPT männlich										
BMI ^{Train}	9377	5/1/0	3,16	9,20	23,76	50,46	76,92	89,92	96,54	2630
BMI ^{Val}	5080	5/0/0	3,52	8,52	23,57	49,56	75,70	91,34	97,14	1362
KG ^{Train}	15 071	5/2/0	2,85	10,23	24,98	49,28	75,51	90,87	96,58	2630
KG ^{Val}	7778	5/1/0	3,01	8,73	24,58	50,48	74,98	91,12	97,07	1363
Gew. ^{Train}	46 371	5/2/0	3,69	9,12	23,37	49,85	75,91	90,96	96,69	2632
Gew. ^{Val}	24 106	5/1/0	3,08	9,01	23,96	50,11	75,02	90,92	97,14	1365
KU ^{Train}	10 197	5/1/0	2,75	9,63	24,75	49,43	74,77	90,29	96,54	2545
KU ^{Val}	5191	5/0/0	3,01	11,02	25,82	48,30	75,97	89,85	97,54	1261
EPT weiblich										
BMI ^{Train}	9191	5/1/0	2,43	9,33	25,28	50,84	75,84	89,87	96,69	2508
BMI ^{Val}	4393	5/0/0	2,85	9,64	24,56	51,89	74,27	88,85	97,82	1193
KG ^{Train}	14 144	5/2/0	3,03	10,36	24,35	48,47	75,69	90,79	96,89	2509
KG ^{Val}	6663	5/1/1	2,92	9,52	23,39	50,54	75,86	89,47	96,82	1197
Gew. ^{Train}	44 236	5/1/0	2,71	9,75	25,11	49,30	76,00	90,29	96,42	2513
Gew. ^{Val}	21 084	5/1/0	2,50	7,76	25,85	50,63	75,40	89,91	96,83	1199
KU ^{Train}	9698	5/0/0	2,66	10,57	24,14	49,85	75,11	90,01	96,46	2403
KU ^{Val}	4344	5/0/0	3,57	7,84	24,60	52,14	73,17	91,00	97,50	1122

EPT: extrem unreife Frühgeborene, BMI: Body-Mass-Index, KG: Körpergröße, Gew.: Gewicht, KU: Kopfumfang, Train: Trainingsdatensatz, Val: Validierungsdatensatz, BIC: kleinster Wert des Bayes-Informationskriteriums in der jeweiligen Kategorie, M/S/L: Median/Variationskoeffizient/Schiefe, Anz.: Anzahl der Messwerte im Modell. Für jedes Modell ist der Anteil der Werte unterhalb der Perzentilen (< 3., < 10., < 25., < 50., < 75., < 90., < 97.) in Prozent angegeben.

Die Differenzen zwischen den Anteilen der Werte unter den Perzentilen lagen in den nach Geschlecht und Grad der Frühgeburtlichkeit geteilten Gruppen maximal bei 1,5 % (EPT männlich, Körpergewicht < 10. Perzentile), 2,73 % (EPT weiblich, Kopfumfang < 10. Perzentile), 1,97 % (VPT männlich, BMI < 25. Perzentile) bzw. 2,29 % (VPT weiblich, Körpergewicht < 25. Perzentile).

Tabelle 11: Parameter der Modellanpassung für den Trainings- und Validierungsdatensatz der VPT-Geborenen

	BIC	M/S/L	< 3.	< 10.	< 25.	< 50.	< 75.	< 90.	< 97.	Anz.
VPT männlich										
BMI ^{Train}	9249	5/1/0	2,93	9,06	22,95	50,50	77,13	90,42	96,58	2693
BMI ^{Val}	7215	5/0/0	2,59	8,75	24,92	49,44	76,40	90,84	96,74	1966
KG ^{Train}	14 776	5/2/0	2,97	9,87	26,08	50,04	74,85	89,80	97,00	2696
KG ^{Val}	10 785	5/1/0	3,00	10,24	24,57	48,73	75,33	90,49	96,90	1966
Gew. ^{Train}	46 891	5/2/0	3,12	9,68	23,89	50,37	75,82	89,80	96,96	2696
Gew. ^{Val}	34 575	5/1/0	3,15	9,79	24,76	50,74	75,39	89,65	97,16	1971
KU ^{Train}	9903	5/0/0	3,24	9,26	25,09	49,32	76,11	91,32	97,14	2591
KU ^{Val}	6962	5/0/0	2,66	9,30	24,81	51,22	76,69	90,20	96,62	1806
VPT weiblich										
BMI ^{Train}	9616	5/1/0	2,68	9,46	24,96	50,07	76,50	90,18	96,70	2728
BMI ^{Val}	5790	5/1/0	2,93	8,99	23,71	50,92	76,35	90,06	96,88	1569
KG ^{Train}	14 996	5/1/0	3,40	9,62	23,52	51,17	75,86	90,01	96,60	2734
KG ^{Val}	9028	5/1/0	2,99	10,30	25,81	48,19	75,65	90,27	96,95	1573
Gew. ^{Train}	47 570	5/1/0	2,92	10,20	24,89	49,20	75,44	90,61	96,71	2736
Gew. ^{Val}	27 691	5/1/0	3,69	10,63	24,32	47,49	76,13	90,58	96,94	1571
KU ^{Train}	9901	5/0/0	2,91	8,98	23,70	51,83	76,49	90,21	96,71	2616
KU ^{Val}	5491	5/1/0	3,24	10,26	25,00	50,55	75,07	90,43	97,04	1452

VPT: sehr unreife Frühgeborene, BMI: Body-Mass-Index, KG: Körpergröße, Gew.: Gewicht, KU: Kopfumfang, Train: Trainingsdatensatz, Val: Validierungsdatensatz, BIC: kleinster Wert des Bayes-Informationskriteriums in der jeweiligen Kategorie, M/S/L: Median/Variationskoeffizient/Schiefe, Anz.: Anzahl der Messwerte im Modell. Für jedes Modell ist der Anteil der Werte unterhalb der Perzentilen (< 3., < 10., < 25., < 50., < 75., < 90., < 97.) in Prozent angegeben.

Innerhalb der berechneten Perzentilen wurden acht Intervalle als Kategorien festgelegt, denen jeder Wert des Validierungsdatensatzes jeweils für die Perzentilen des Trainings- und des Validierungsdatensatzes zugeordnet wurde. Die Übereinstimmung der Kategorien in den geteilten Datensätzen wurde mithilfe des gewichteten Cohen's Kappa beurteilt (Tabelle 3, Tabelle 12). In den unterteilten Gruppen und den jeweiligen Wachstumsparametern lag das gewichtete Cohen's Kappa stets über 0,837, einzig beim Körpergewicht der weiblichen EPT-Geborenen ergab sich ein gewichtetes Cohen's Kappa von 0,796.

Tabelle 12: Gewichtetes Cohen's Kappa der geteilten Datensätze mit festgelegter Interpretation

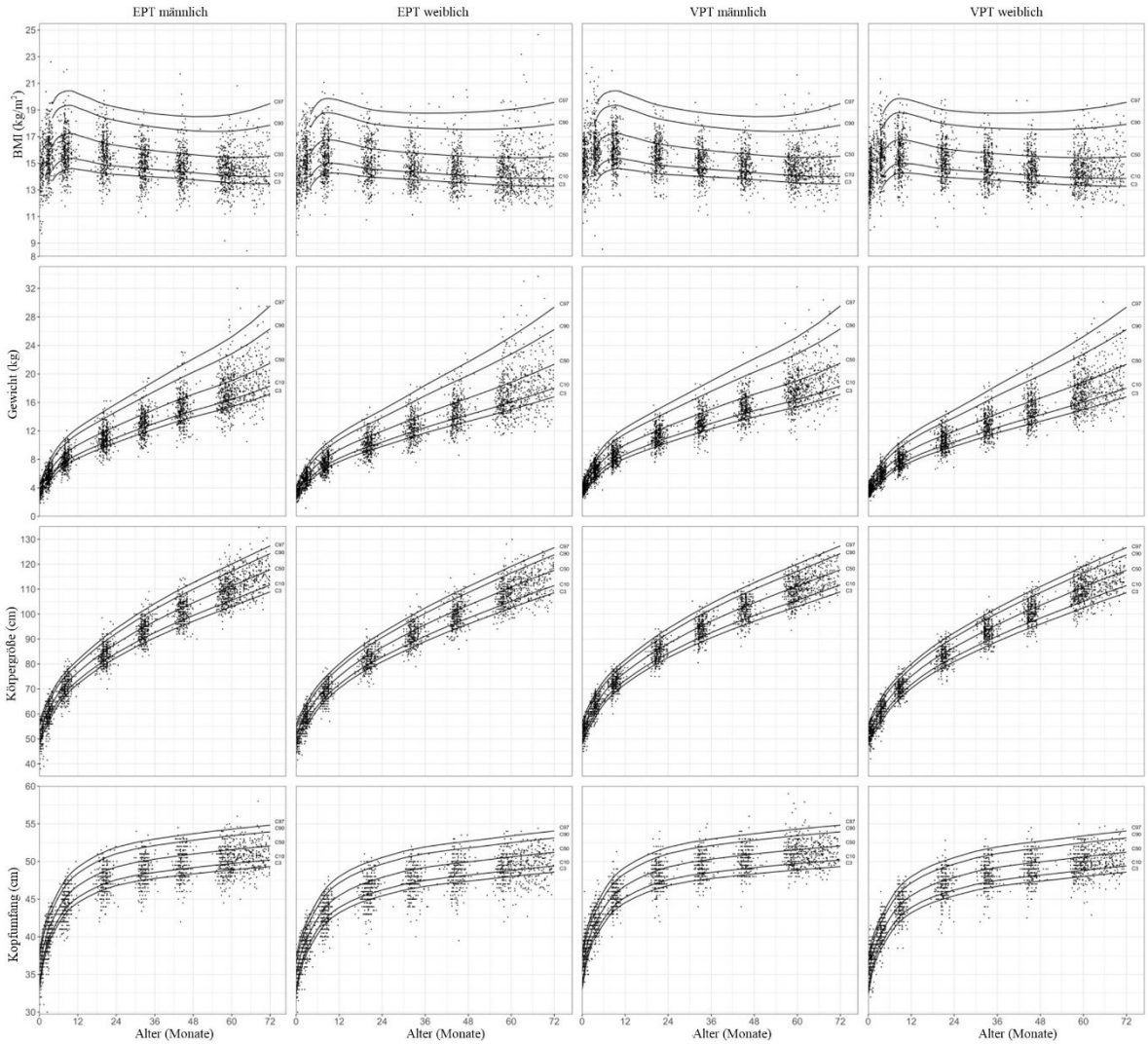
	κ	Interpretation
EPT männlich		
BMI	0,917	nahezu perfekt
Körpergröße	0,943	nahezu perfekt
Gewicht	0,944	nahezu perfekt
Kopfumfang	0,934	nahezu perfekt
EPT weiblich		
BMI	0,929	nahezu perfekt
Körpergröße	0,796	erheblich
Gewicht	0,837	nahezu perfekt
Kopfumfang	0,875	nahezu perfekt
VPT männlich		
BMI	0,893	nahezu perfekt
Körpergröße	0,957	nahezu perfekt
Gewicht	0,915	nahezu perfekt
Kopfumfang	0,936	nahezu perfekt
VPT weiblich		
BMI	0,872	nahezu perfekt
Körpergröße	0,928	nahezu perfekt
Gewicht	0,883	nahezu perfekt
Kopfumfang	0,910	nahezu perfekt

EPT: extrem unreife Frühgeborene, VPT: sehr unreife Frühgeborene, BMI: Body-Mass-Index, κ: gewichtetes Cohen's Kappa. Interpretation nach Landis und Koch (Landis und Koch, 1977).

3.4 Wachstum der EPT- und VPT-Geborenen

Abbildung 6 stellt die nach errechnetem Geburtstermin korrigierten Wachstumsdaten der Frühgeborenen dar. Zum Vergleich werden die Messwerte gemeinsam mit den Perzentilenkurven der reifgeborenen Kinder der KiGGS-Kohorte angegeben. Die Abbildung zeigt, dass die Messwerte der Körpergröße der Frühgeborenen für EPT- und VPT-Geborene jeweils in ähnlichen Bereichen wie die Perzentilen der Reifgeborenen lagen.

Abbildung 6: Messwerte der EPT- und VPT-Geborenen in den Perzentilenkurven der reifgeborenen Referenzgruppe der KiGGS-Kohorte für Jungen und Mädchen



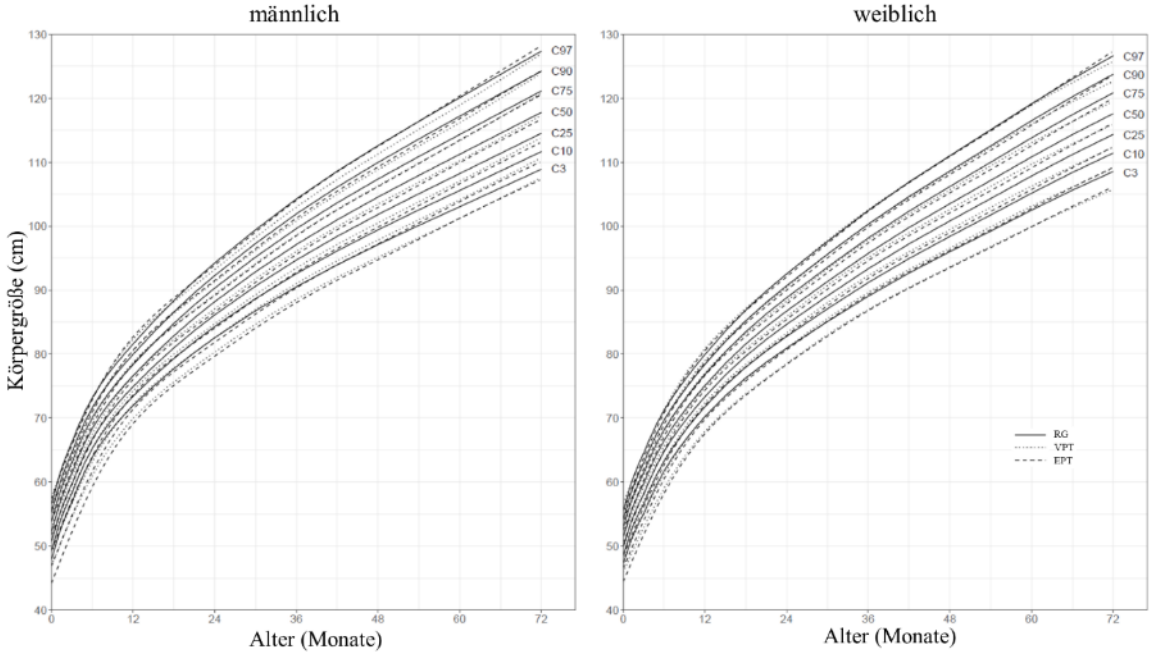
EPT: extrem unreife Frühgeborene, VPT: sehr unreife Frühgeborene, BMI: Body-Mass-Index, C: Perzentile. Daten der KiGGS-Kohorte aus der Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) (Robert Koch-Institut, 2013). Jeder Datenpunkt entspricht einem nach Alter korrigierten Messwert der GNN-Kohorte.

Das Körpergewicht der Frühgeborenen lag unterhalb dessen der Reifgeborenen. Dementsprechend zeigten sich auch die Werte des BMI geringer als bei den Reifgeborenen. Die Messwerte des Kopfumfangs der Frühgeborenen lag vor allem bei den EPT-Geborenen unterhalb der Perzentilen der Reifgeborenen.

3.4.1 Perzentilen der Körpergröße

Im direkten Vergleich lagen die Perzentilen der Körpergröße der Frühgeborenen von der dritten bis 75. Perzentile geringfügig unterhalb derer der Reifgeborenen der KiGGS-Kohorte, die 90. und 97. Perzentile zeigten sich vergleichbar (Abbildung 7). Die größten Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen zeigten sich direkt nach dem errechneten Geburtstermin in den unteren Perzentilen; die zehnte Perzentile der EPT- und VPT-Geborenen lag bis zum Alter von zwölf Monaten unterhalb der dritten Perzentile der Reifgeborenen. Bis zum Alter von sechs Jahren lagen die dritte, zehnte und 25. Perzentile der Frühgeborenen einen bis zwei Zentimeter unterhalb der Reifgeborenen. Die darüberliegenden Perzentilen verliefen ähnlich den Perzentilen der Reifgeborenen. Die 97. Perzentile der EPT-Geborenen verlief im Alter zwischen fünf und sechs Jahren oberhalb der Reifgeborenen.

Abbildung 7: Perzentilenkurven der Körpergröße für weibliche und männliche Reifgeborene, VPT-Geborene und EPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von 72 Monaten



C: Perzentile, RG: Reifgeborene der KiGGS-Kohorte, VPT: sehr unreife Frühgeborene, EPT: extrem unreife Frühgeborene. Tabellarische Darstellung siehe Anhang 6.1 bis 6.4.

Die Körpergröße der EPT- und VPT-Geborenen war untereinander grob vergleichbar, meist blieb die Körpergröße der EPT-Geborenen unterhalb der VPT-Geborenen und lediglich auf der 90. und 97. Perzentile waren die VPT-Geborenen im Verlauf kleiner als die EPT-

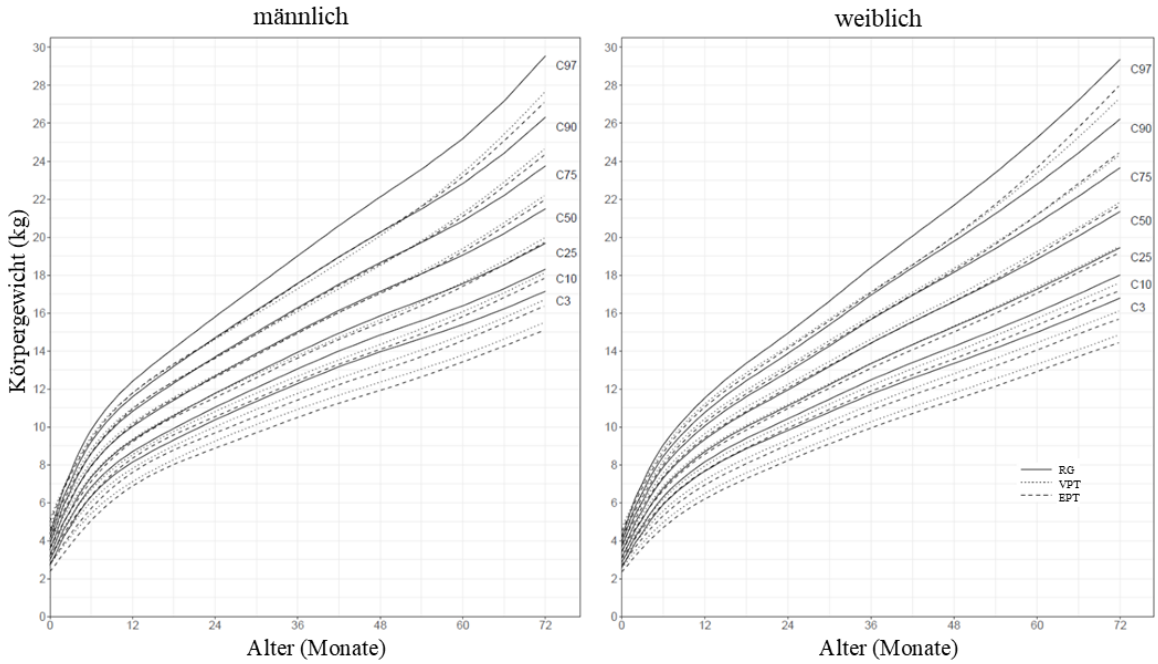
Geborenen. Im Vergleich zwischen Mädchen und Jungen zeigten sich damit vergleichbare Verläufe für alle Perzentilen.

Zusammenfassend ließ sich für die EPT- und VPT-Geborenen sagen, dass die Perzentilen der Körpergröße zum errechneten Geburtstermin niedriger lagen als die der Reifgeborenen, sich bis zum Alter von sechs Jahren jedoch an die der Reifgeborenen annäherten und die Körpergröße in diesem Alter grob vergleichbar war.

3.4.2 Perzentilen des Körpergewichts

Die männlichen und weiblichen EPT- und VPT-Geborenen zeigten im gesamten zeitlichen Verlauf niedrigere Perzentilen als die Reifgeborenen (Abbildung 8). Die zehnte Perzentile des Gewichts der Frühgeborenen lag vom ersten Lebensjahr an unterhalb der dritten Perzentile der Reifgeborenen.

Abbildung 8: Perzentilenkurven des Körpergewichts für weibliche und männliche Reifgeborene, VPT-Geborene und EPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von 72 Monaten



C: Perzentile, RG: Reifgeborene der KiGGS-Kohorte, VPT: sehr unreife Frühgeborene, EPT: extrem unreife Frühgeborene. Tabellarische Darstellung siehe Anhang 6.5 bis 6.8.

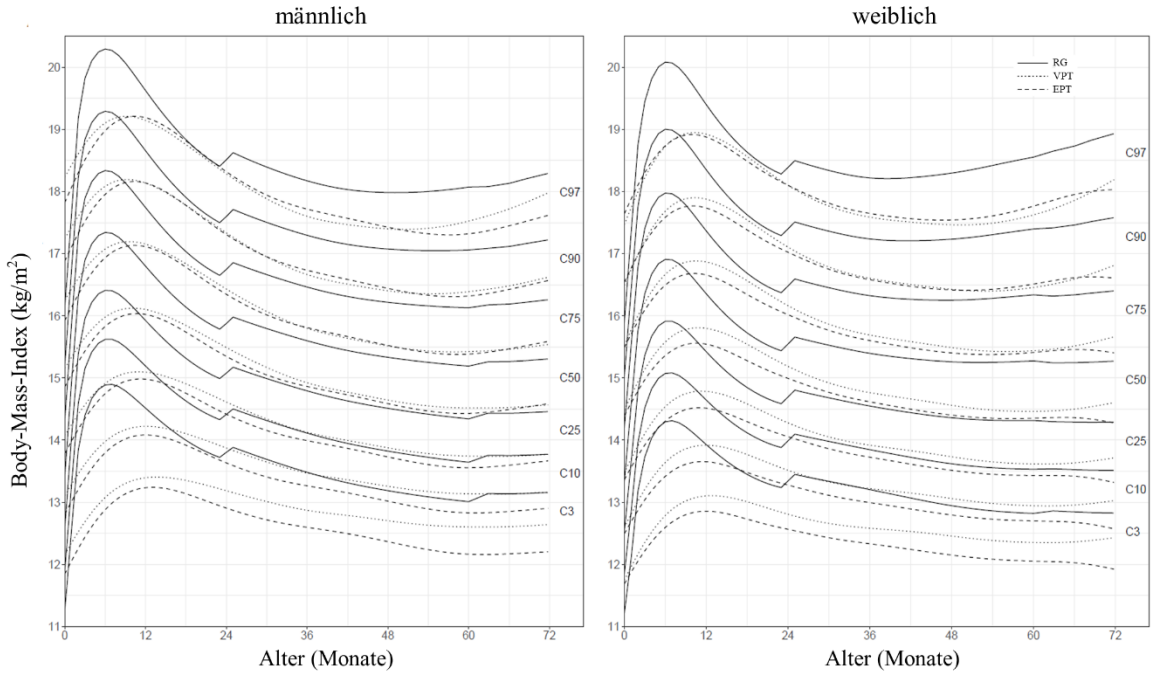
Die 25. Perzentile der Reifgeborenen entsprach etwa der 50. Perzentile beider Gruppen Frühgeborener; dieser Unterschied bestand bis zum Alter von sechs Jahren. Die Perzentilen 75, 90 und 97 näherten sich ab dem Alter von fünf Jahren leicht an die entsprechenden

Perzentilen der Reifgeborenen an. Die dritte, zehnte, 25. und 50. Perzentile des Gewichts der EPT-Geborenen lagen im gesamten Zeitraum und unabhängig vom Geschlecht unterhalb derer der VPT-Geborenen. Die 75., 90. und 95. Perzentile zeigten annähernd vergleichbare Werte, lagen aber weiterhin unterhalb derer der Reifgeborenen.
Zusammenfassend zeigten sich die Perzentilen des Gewichts der Frühgeborenen kontinuierlich unterhalb der Reifgeborenen, wobei die Differenz in den oberen Perzentilen ab dem Alter von fünf Jahren geringer wurde. Die Perzentilen der EPT-Geborenen lagen stets unterhalb derer der VPT-Geborenen.

3.4.3 Perzentilen des Body-Mass-Index

Abbildung 9 stellt die BMI-Perzentilen der VPT- und EPT-Geborenen im Vergleich mit Reifgeborenen dar. Die Perzentilen des BMI lagen für beide Gruppen der Frühgeborenen 0,5 bis 1 kg/m^2 unterhalb der Perzentilen der reifgeborenen Referenzkohorte.

Abbildung 9: Perzentilenkurven des Body-Mass-Index für weibliche und männliche Reifgeborene, VPT-Geborene und EPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von 72 Monaten



C: Perzentile, RG: Reifgeborene der KiGGS-Kohorte, VPT: sehr unreife Frühgeborene, EPT: extrem unreife Frühgeborene. Tabellarische Darstellung siehe Anhang 6.9 bis 6.12.

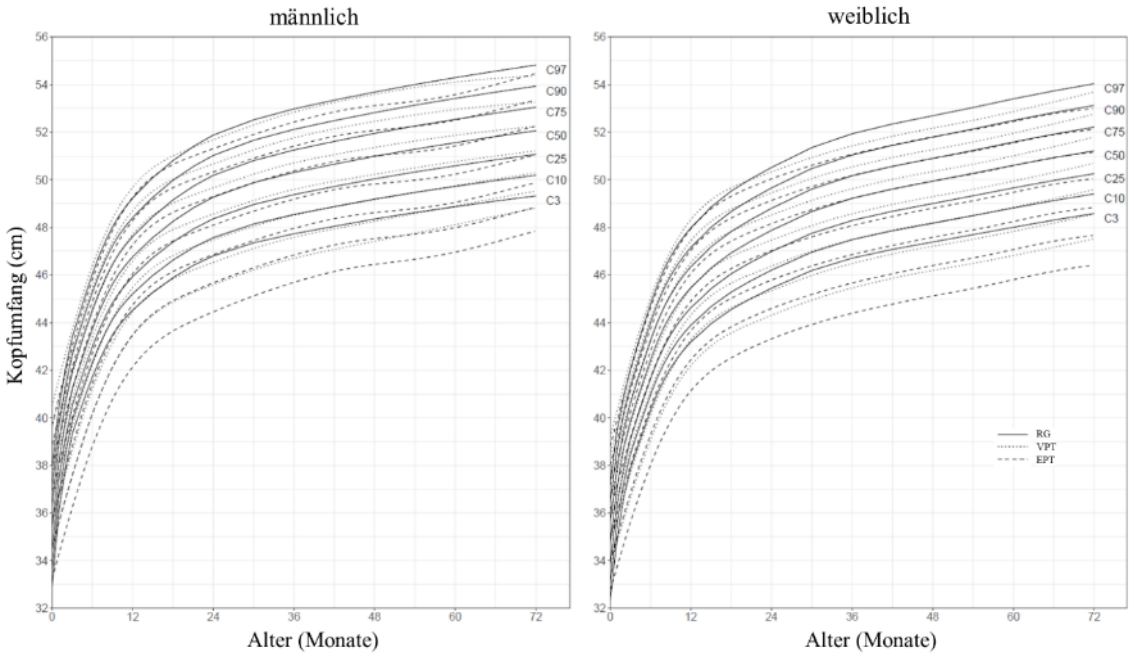
Die zehnte Perzentile der EPT- und VPT-Geborenen lag ab dem Alter von 24 Monaten durchgehend unterhalb der dritten Perzentile des BMI der Reifgeborenen und die 50.

Perzentile der Frühgeborenen zeigte sich vergleichbar zur 25. Perzentile der Reifgeborenen. Der bei den Reifgeborenen sichtbare BMI-Anstieg mit dem Maximum im Alter von neun Monaten zeigte sich bei den Frühgeborenen deutlich abgeschwächt. Die BMI-Perzentilen waren sowohl zwischen beiden Gruppen der Frühgeborenen als auch zwischen Mädchen und Jungen vergleichbar. Der größte Unterschied zwischen den Perzentilen der EPT- und VPT-Geborenen war sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen bei der dritten Perzentile zu beobachten.
Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die BMI-Perzentilen der Frühgeborenen unterhalb derer der Reifgeborenen lagen und sich ein weniger steiler BMI-Anstieg im ersten Lebensjahr zeigte. Die Perzentilen der VPT- und EPT-Geborenen zeigten untereinander vergleichbare Verläufe.

3.4.4 Perzentilen des Kopfumfangs

Die Perzentilen des Kopfumfangs zeigten sich in den ersten zwölf Lebensmonaten zwischen den Früh- und Reifgeborenen von der 25. bis 97. Perzentile vergleichbar (Abbildung 10). Die darunter liegenden Perzentilen zeigten im Alter von zwölf Monaten Differenzen von bis zu zwei Zentimetern. Vom errechneten Entbindungstermin bis zum korrigierten Alter von 18 Monaten lagen die 97. Perzentilen der Frühgeborenen bei vergleichbaren Werten bzw. teilweise oberhalb derer der Reifgeborenen; ab dem korrigierten 18. Lebensmonat blieben alle Perzentilen der Frühgeborenen unterhalb der reifgeborenen Referenzgruppe. Nach dem initial parallel verlaufenden, steilen Anstieg der Perzentilen flachten die Perzentilenkurven der Frühgeborenen früher ab als die der Reifgeborenen. Im gesamten zeitlichen Verlauf lagen die Perzentilen der EPT-Geborenen unterhalb der VPT-Geborenen. Im Alter zwischen 60 und 72 Monaten zeigte sich bei den EPT-geborenen Jungen ein zunehmender Anstieg der Perzentilenkurven. Zusammenfassend zeigten sich die Perzentilen des Kopfumfangs zu großen Teilen im ersten Lebensjahr vergleichbar, im Verlauf jedoch bei niedrigeren Werten als die Perzentilen der Reifgeborenen.

Abbildung 10: Perzentilenkurven des Kopfumfang für weibliche und männliche Reifgeborene, VPT-Geborene und EPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von 72 Monaten



C: Perzentile, RG: Reifgeborene der KiGGS-Kohorte, VPT: sehr unreife Frühgeborene, EPT: extrem unreife Frühgeborene. Tabellarische Darstellung siehe Anhang 6.13 bis 6.16.

4 Diskussion

4.1 Die GNN-Kohorte als Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit liefert erstmalig detaillierte Wachstumsperzentilen für EPT- und VPT-Geborene in Deutschland bis zum Alter von sechs Jahren. Dies ist insbesondere aufgrund der unterschiedlichen BMI-Entwicklung wichtig, um das Ausmaß möglicher Gedeihstörungen korrekt abschätzen und besser entscheiden zu können, ob eine Therapie zur Erhöhung des Körpergewichtes medizinisch indiziert ist.

4.1.1 Bewertung des Studiendesigns im Kontext vorheriger Untersuchungen

Die für die Wachstumskurven genutzte GNN-Kohorte umfasste 2444 Kinder, die zwischen 2009 und 2013 in den Level-1-Perinatalzentren der teilnehmenden Kliniken geboren wurden. Bisherige Veröffentlichungen mit vergleichbaren Fragestellungen und Methoden zum Wachstum frühgeborener Kinder basierten auf Daten aus Schweden (Farooqi et al., 2006; Horemuzova et al., 2014), dem Vereinigten Königreich und Irland (EPICure-Studie, Ni et al., 2020), Australien (*Premature Infant Follow-up Program at the Royal Women's Hospital*, Roberts et al., 2013) und Kanada (Saigal et al., 2006). Besonders aktuelle Wachstumsdaten von Frühgeborenen stehen aus Dänemark zur Verfügung (Vinther et al., 2023). In den genannten Ländern gelten ähnliche Standards für die medizinische Versorgung wie in Deutschland (Vöpel et al., 2010) und die durchschnittliche Körpergröße fünfjähriger Mädchen und Jungen stimmt überein (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Die Studienpopulationen und die jeweiligen Ergebnisse konnten somit als vergleichbar betrachtet werden. Die bisherigen Veröffentlichungen beschrieben das Wachstum von Frühgeborenen, die je nach Studie in festgelegten Zeiträumen zwischen 1977 und 2003 geboren wurden, und präsentierten Perzentilenkurven für Probandenzahlen zwischen 86 und 315. Die nachuntersuchte GNN-Kohorte bildete im Vergleich eine umfangreichere und aktuellere Studienpopulation, was insbesondere vor dem Hintergrund der beschriebenen Weiterentwicklung der perinatalen Versorgung relevant war. Darüber hinaus lagen in der GNN-Kohorte von nur 66 Kindern (2 %) keine Messwerte vor, was unter anderem darauf zurückzuführen war, dass die Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland verpflichtend sind. In den anderen Untersuchungen stieg die Dropout-Rate hingegen an, je älter die Kinder wurden. Die nachuntersuchte GNN-

Kohorte war damit nicht nur deutlich umfangreicher, sie wurde im zeitlichen Verlauf auch vollständiger abgebildet.

Die GNN-Studie nutzte als Einschlusskriterium das VLBW-Kriterium, die vorliegende Arbeit unterschied jedoch anhand des Gestationsalters die Gruppen EPT- und VPT-Geborene. Die den Wachstumskurven zugrunde liegende Kohorte war damit durch ein Gestationsalter unter 32 + 0 SSW p. m. begrenzt. Die genannten Veröffentlichungen schlossen Frühgeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 26 + 0 (Horemuzova et al., 2014; Ni et al., 2020) bzw. 28 + 0 SSW p. m. (Roberts et al., 2013) oder mit erfülltem ELBW-Kriterium ein (Saigal et al., 2006). Die in dieser Arbeit vorgenommene Begrenzung nach Gestationsalter war im Kontext des Wachstums sinnvoll, da in Kohorten, die allein durch das Geburtsgewicht begrenzt sind, mit zunehmendem Gestationsalter reifere, aber wachstumsretardierte Kinder in die Kohorte eingeschlossen und normalwachsende Kinder vermehrt ausgeschlossen werden (Arnold et al., 1991). Durch die Einteilung anhand des Gestationsalters wurde vermieden, dass Kinder mit hohem Risiko für spätere Gedeihstörungen die Wachstumskurven verfälschen (Roberts et al., 2013). Für die GNN-Kohorte wurden die Wachstumsdaten bis zum Alter von sechs Jahren aufgenommen. Die vorherigen Studien erfassten jeweils einen längeren Zeitraum, teils bis ins junge Erwachsenenalter. Da die GNN-Studie noch nicht abgeschlossen ist und die ältesten Kinder aktuell 14 Jahre alt sind, sind umfangreiche Wachstumsdaten für das Jugendalter noch nicht erhoben. Die Stärke der GNN-Kohorte bestand jedoch darin, dass die Messzeitpunkte durch die Nutzung der Vorsorgeuntersuchungshefte zeitlich enger beieinander lagen als im Großteil der genannten Studien. Damit konnte das Wachstum vor allem im ersten Lebensjahr detaillierter abgebildet werden.

Als Referenzpopulation wurden die Perzentilen der KiGGS-Kohorte gewählt, welche in Deutschland am häufigsten als Perzentilen für Reifgeborene genutzt und standardmäßig im Vorsorgeuntersuchungsheft des G-BA aufgeführt werden. Zu den Stärken der KiGGS-Studie zählten die hohe Zahl der Teilnehmenden und die repräsentative Auswahl der Kinder, sodass urbane wie rurale Wohnorte in ganz Deutschland sowie verschiedene Geburtskliniken abgebildet wurden. Ein Nachteil der KiGGS-Kohorte als Referenzgruppe für die GNN-Kohorte war der zehn Jahre frühere Untersuchungszeitpunkt; es war jedoch bei gleichen Standortfaktoren von unveränderter medizinischer Versorgungsqualität und damit unverändertem Wachstum der Kinder auszugehen. Die vorherigen Studien nutzten ebenfalls nationale Referenzperzentilen für reifgeborene Kinder oder schlossen im Verlauf Reifgeborene ein, deren Wachstumsdaten zu denselben Zeitpunkten erhoben wurden. Dies geschah jedoch zeitlich verzögert zum Studienbeginn, sodass die Referenzwerte teilweise erst ab einem

Alter von acht Jahren zur Verfügung standen. In dieser Arbeit war durch die Nutzung der KiGGS-Kohorte für jedes Alter ein Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen möglich. Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die genutzte Studienpopulation im Vergleich mit vorherigen Veröffentlichungen eine umfangreiche Kohorte darstellte, die gleichzeitig aktuelle Wachstumsdaten speziell für EPT- und VPT-Geborene lieferte und mit der KiGGS-Kohorte eine geeignete Referenzgruppe gewählt wurde. Die bisherigen Studien untersuchten kleinere Gruppen Frühgeborener, jedoch verfolgten sie das Wachstum der Frühgeborenen bis ins junge Erwachsenenalter. Dies war aufgrund des derzeitigen Alters der GNN-Kohorte nicht möglich. Jedoch stellte die Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Arbeit nach dem Kenntnisstand der Beteiligten die deutschlandweit ersten Referenzkurven für Körpergröße, Gewicht, BMI und Kopfumfang speziell für EPT- und VPT-Geborene bis zum korrigierten Alter von sechs Jahren dar (Geisler et al., 2021). Die berechneten Perzentilen können Kinderärztinnen und Kinderärzte zukünftig darin unterstützen, die körperliche Entwicklung von besonders kleinen Frühgeborenen genauer einzuschätzen.

4.1.2 Repräsentativität der Datengrundlage

Die nachuntersuchte Kohorte, die keine Ausschlusskriterien bezüglich des Wachstums aufwies, bildete die Grundlage der Perzentilenberechnung. Hinsichtlich der medizinischen Charakteristika, wie Gestationsalter und Geburtsgewicht zeigten sich nur geringe Unterschiede zur Gruppe aller GNN-Teilnehmenden. Dass die VPT-Geborenen in allen Studienphasen niedrigere z-Scores des Geburtsgewichts aufwiesen als die EPT-Geborenen, ließ sich durch das initiale Einschlusskriterium der GNN-Studie erklären. Durch die Festlegung des Geburtsgewichts unter 1500 g wurden mit zunehmendem Gestationsalter mehr für die jeweilige SSW untergewichtige Kinder in die Studie aufgenommen, was zu einem niedrigeren z-Score in der VPT-Gruppe führte. Der z-Score des Geburtsgewichts war in der EPT-Gruppe dementsprechend in allen Studienphasen höher, nahm jedoch innerhalb der Gruppen in allen Phasen vergleichbare Werte an. Unter den GNN-Teilnehmenden war der Anteil der Kinder ohne BPD sowie der Anteil der Kinder ohne IVH vergleichbar mit der Gruppe der Nachuntersuchten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Morbidität der Gruppen übereinstimmte. In der Nachuntersuchung war der Anteil der Mehrlinge höher als in der gesamten GNN-Kohorte. Ein ähnliches Phänomen beobachtete auch die EPICure-Studie. In der britisch-irischen Untersuchung nahmen frühgeborene Mehrlinge mit größerer Wahrscheinlichkeit an allen Terminen für Folgeuntersuchungen teil als Einlinge (Ni et al., 2020). Die

Gründe dafür können vielfältig sein. Möglicherweise hatten Eltern von Mehrlingen häufiger den Wunsch, einen Beitrag zur Forschung über Frühgeburtlichkeit zu leisten, da mehrere ihrer Kinder betroffen waren und erklärten sich daher zur Studienteilnahme bereit. Hierbei könnte auch der potenzielle Nutzen der Studienergebnisse für das eigene Kind bzw. die eigenen Kinder als Beweggrund zur Studienteilnahme eine Rolle spielen (Wulf et al., 2012). In Bezug auf das Wachstum von Mehrlingen gibt es wenige veröffentlichte Daten. Studien aus den Niederlanden und England stellten bis zum Alter von zweieinhalb bzw. vier Jahren eine langsamere Gewichts- und teilweise auch Größenzunahme bei Zwillingen fest (Buckler und Green, 2004; van Dommelen et al., 2008). Dabei wurden jedoch als Referenzgruppe reifgeborene Einlinge genutzt. Die Autoren führten die Unterschiede des Wachstums unter anderem auf das niedrigere Gestationsalter der untersuchten Zwillinge zurück und empfahlen für die Einordnung des Wachstums von Zwillingen die von ihnen entwickelten Referenzperzentilen. Da in dieser Arbeit Perzentilen speziell für Frühgeborene erstellt und Kinder mit wachstumsbeeinflussenden Erkrankungen und Medikamenten ausgeschlossen wurden, ist nicht davon auszugehen, dass ein höherer Anteil an Mehrlingen die Perzentilen beeinflusste.

Die Analyse der Kinder mit wachstumsbeeinflussenden Faktoren zeigte, dass die ausgeschlossenen Frühgeborenen ein geringeres Gestationsalter, ein geringeres Geburtsgewicht, höhere Komplikationsraten und einen höheren Anteil an Mehrlingen aufwiesen als die Frühgeborenen der gesamten nachuntersuchten Kohorte. Das häufigste Ausschlusskriterium aufgrund von Wachstumsbeeinflussung stellte die infantile Cerebralparese dar (Tabelle 6). Es ist davon auszugehen, dass die Kinder mit dieser Diagnose die Charakteristika der Ausschlussgruppe beeinflussten, denn die Cerebralparesen tritt als Folge einer IVH auf und ist mit geringem Gestationsalter und damit auch mit niedrigen Geburtsgewicht assoziiert (Himpens et al., 2008). Dies spiegelte sich im medianen Gestationsalter und Geburtsgewicht der Ausschlussgruppe wider. Auch das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Cerebralparese (Williams et al., 1996), was den höheren Anteil von Mehrlingen in der Ausschlussgruppe erklärt. Das niedrige Gestationsalter erhöht zusätzlich das Risiko für andere Komplikationen wie die BPD. Die Ausschlusskriterien beeinflussten somit die medizinischen Charakteristika der Gruppe mit Wachstumsbeeinflussung und der verbleibenden Frühgeborenen, die die Grundlage für die Perzentilenberechnung bildeten.

Der Vergleich der Charakteristika der GNN-Teilnehmenden und der vom AQUA-Institut veröffentlichten Daten zeigte, dass die GNN-Kohorte die in Deutschland zur Welt

kommenden Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht repräsentierte. Das Gestationsalter in der GNN-Kohorte lag 0,3 SSW niedriger als im bundesweiten Durchschnitt. Das Geburtsgewicht konnte nur anhand der vom AQUA-Institut angegebenen Intervalle verglichen werden (Abbildung 3). Das 0,3 SSW niedrigere Gestationsalter und die Tendenz zum niedrigeren Geburtsgewicht in der GNN-Kohorte ließ sich folgendermaßen begründen: Die zur Berechnung der Wachstumskurven genutzte GNN-Kohorte umfasste die Geburtenjahrgänge 2009 bis 2013. In diesem Zeitraum erweiterte sich das GNN zunehmend. Zu Beginn der Studie im Jahr 2009 nahmen 21 Kliniken teil, am Ende des Jahres 2013 waren es 47 Kliniken. Anfangs beteiligten sich vor allem Universitätskliniken am GNN (Anhang 7). Dies hatte in den ersten Geburtenjahrgängen des GNN zur Folge, dass die auf extrem kleine Frühgeborene spezialisierten Entbindungskliniken mit hohen Geburtenzahlen einen größeren Anteil ausmachten als kleinere Kliniken mit Level-1-Perinatalzentrum, in denen im Durchschnitt eine geringere Anzahl von Kindern aus späteren Schwangerschaftswochen geboren wurden. Die Frühgeburten in den überrepräsentierten Universitätskliniken führten dazu, dass Gestationsalter und Geburtsgewicht im GNN geringer waren als in den bundesweiten Daten des AQUA-Instituts. Diese Tatsache wurde verstärkt durch die bereits erläuterte höhere Wahrscheinlichkeit der Teilnahme von Kindern mit besonders geringem Geburtsgewicht, sowohl an der gesamten GNN-Studie als auch bei den Nachuntersuchungen. Ähnliche Phänomene beobachteten auch Maier et al.: „Bei den Nachuntersuchungen mit einer geringeren Beteiligung war die Rate an Behinderungen höher als bei Nachuntersuchungen mit einer höheren Beteiligung. Eltern scheinen sich […] weniger an den Nachuntersuchungen zu beteiligen, wenn ihre Kinder keine erkennbaren Probleme haben“ (Maier et al., 2017). Der Effekt der überrepräsentierten Universitätskliniken sollte im Verlauf der Studie abgeschwächt worden sein, da seit 2010 zunehmend mehr nicht-universitäre Kliniken am GNN teilnahmen. Bei der Einteilung in Trainings- und Validierungsdatensatz wurden diese möglichen Einflüsse umgangen, indem die Jahrgänge 2009 und 2013 sowie die Jahrgänge 2010 bis 2012 zusammengefasst wurden. Bezüglich des Anteils der Komplikationsraten zeigte sich die GNN-Kohorte mit den deutschlandweit geborenen Kindern unter 1500 g Geburtsgewicht und 32 SSW p. m. vergleichbar (Tabelle 7).

Die Ergebnisse zeigten, dass die durchschnittliche Körpergröße der Eltern jeweils einen Zentimeter über der durchschnittlichen Körpergröße lag, die im deutschlandweit durchgeführten Mikrozensus angegeben wurde (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017). Der Fragebogen der GNN-Untersuchung wie auch die Datenerhebung des Mikrozensus bedienten sich der Selbstangabe der Körpergröße, wobei stets die Gefahr bestand, dass die Befragten ihre

Körpergröße überschätzen (Glaesmer und Brähler, 2002). Da jedoch beide Datenerhebungen auf Selbstauskunft beruhten, können die ermittelten Körpergrößen als vergleichbar betrachtet werden. Die Studien belegten, dass bei der Selbstangabe des Körpergewichts ebenfalls eine starke Abweichung vom realen Wert zu erwarten ist (Großschädl und Stronegger, 2010; Himes et al., 2005), weshalb in dieser Arbeit entschieden wurde, das Körpergewicht der Eltern nicht mit dem bundesweiten Durchschnitt zu vergleichen.

Im Vergleich der Nationalitäten der Eltern zeigte sich, dass der Anteil der Kinder mit Migrationshintergrund in der nachuntersuchten GNN-Kohorte geringer war als im bundesweiten Durchschnitt. Dies könnte damit zusammenhängen, dass bereits beim Einschluss in die Studie eine bestehende Sprachbarriere einen Grund für die Nicht-Teilnahme darstellte. Darüber hinaus wurden die Familien für die Nachuntersuchungen telefonisch kontaktiert, wodurch die Kommunikation und Terminabsprache mit Menschen, deren Muttersprache nicht Deutsch war, erschwert gewesen sein könnte. Die häufigsten Nationalitäten der Eltern stimmten jedoch mit den Daten des Migrationsberichts überein, weshalb davon auszugehen war, dass die nachuntersuchte Kohorte die in Deutschland vertretenden Nationalitäten ausreichend abbildete. Dies stellte einen wichtigen Faktor für die Repräsentativität der Kohorte dar, denn wie bereits beschrieben, unterscheidet sich die Körpergröße von Fünfjährigen zwischen den Ländern (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Jedoch belegten Studien auch, dass die Körpergröße im Kindesalter davon abhängt, in welchem Land Kinder geboren werden und aufwachsen. Größenunterschiede zeigten sich dabei erst nach der Pubertät oder im Erwachsenenalter (Alacevich und Tarozzi, 2017; Bogin et al., 2018). Aufgrund des Studiendesigns wurden alle Kinder der GNN-Kohorte in Deutschland geboren und wuchsen unter den gleichen Standortbedingungen auf. Bis zum Alter von sechs Jahren ist dementsprechend davon auszugehen, dass die Nationalität keinen Einfluss auf das Wachstum und die berechneten Perzentilen hat. Sollte das GNN in der Zukunft weitere Daten zum Wachstum der Frühgeborenen erheben, sollte beachtet werden, dass im Verlauf der Pubertät Unterschiede der Körpergröße zu erwarten sind, wie sie beispielweise für türkischstämmige Kinder und Jugendliche beschrieben wurden (Redlefsen et al., 2007).

Zusammenfassend zeigte die Gruppe der Nachuntersuchten vergleichbare medizinische Charakteristika wie die Gesamtheit der Teilnehmenden, sodass die Datengrundlage der Perzentilenberechnung als stellvertretend für alle Frühgeborenen mit erfüllten Einschlusskriterien zu bewerten war. Ebenso konnte die GNN-Kohorte als repräsentativ für die in Deutschland geborenen Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht und 32 SSW p. m. bewertet werden. Dass niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht in der GNN-Kohorte

stärker vertreten war als bei den Frühgeborenen in Deutschland, ließ sich auf die vermehrte Teilnahme von spezialisierten Kliniken in den Anfangsjahren der GNN-Studie zurückführen. Durch die Bildung des Trainings- und Validierungsdatensatzes wurden mögliche Einflüsse dessen jedoch bestmöglich ausgeglichen. Die nachuntersuchte GNN-Kohorte wies bezüglich der Körpergröße und Nationalität der Eltern repräsentative Eigenschaften für in Deutschland geborene Kinder auf. Folglich erwiesen sich die während der Nachuntersuchungen erhobenen Wachstumsdaten als repräsentativ für Frühgeborene in Deutschland und es waren entsprechend repräsentative Wachstumsverläufe zu erwarten.

4.2 Die Perzentilenberechnung mit RefCurv

4.2.1 Einordnung der LMS-Methode und der GAMLSS-Methode

Im Vergleich der Programme lmsChartMaker Pro und RefCurv zeigte sich, dass RefCurv am besten für die Perzentilenberechnung geeignet war und sich mithilfe des Programmes geglättete Perzentilen auf nachvollziehbare Weise berechnen ließen. Dass die in RefCurv implementierte LMS-Methode nach Cole (Cole und Green, 1992) am besten für die Berechnung von Wachstumskurven geeignet war, zeigten vergleichende Studien. Flegal und Cole betrachteten von den *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) veröffentlichte Wachstumskurven aus dem Jahr 2000, die mithilfe parametrischer und nichtparametrischer Verfahren geglättet wurden (Flegal und Cole, 2013; Kuczmarski et al., 2002). Die LMS-Parameter leiteten die Autoren dabei von den bereits festgelegten Perzentilen ab. Auf derselben Datengrundlage berechneten Flegal und Cole die Perzentilen mithilfe der LMS-Methode nach Cole erneut und verglichen die Ergebnisse. Die von den CDC genutzte Methode erstellte zwar glatte Perzentilen, vernachlässigte jedoch die Berechnung von Perzentilen und entsprechenden z-Scores, die von den bereits festgelegten Perzentilen abwichen (Flegal und Cole, 2013). Die nach Cole berechneten LMS-Werte, die auch in dieser Arbeit ermittelt wurden, bildeten statt der Perzentilen die gesamte Datengrundlage ab und ermöglichten somit die Einordnung von neuen Messwerten, indem jeweils Perzentilen und z-Scores zugeteilt werden konnten. Die LMS-Methode wurde dabei als „fähige und kompakte Technik für [die] Erstellung und Präsentation von Wachstumsstandards“ beschrieben (Cole, 1989).
Die Vorgehensweise bei der Modellwahl im Programm RefCurv wurde in der Literatur ebenfalls positiv bewertet. Neath und Cavanaugh beschrieben das BIC als effektives

wissenschaftliches Instrument, um das Ergebnis einer Modellwahl darzustellen (Neath und Cavanaugh, 2012). RefCurv verwendet außerdem das R-basierte *Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape* (generalisiertes additives Modell für Lokations-, Skalen- und Formparameter, GAMLSS), um die Perzentilenkurven zu modellieren (Rigby und Stasinopoulos, 2005). GAMLSS berechnet die Modelle zwar aufwendiger als die LMS-Methode nach Cole, jedoch rechtfertigt die umfangreichere Bewertung der verschiedenen Modelle den zusätzlichen rechnerischen Aufwand (Intemann et al., 2016). Weiterhin erfüllt GAMLSS die von Statistikern und WHO-Experten für kindliches Wachstum festgelegten Kriterien für die Entwicklung von Perzentilen, unter anderem dass die äußeren Perzentilen präzise berechnet werden können und die Berechnung der Perzentilen und z-Scores über direkte Formeln erfolgt. GAMLSS wird auf der Liste der empfohlenen Methoden aufgeführt (Borghi et al., 2005).

Zusammenfassend ließ sich sagen, dass die LMS-Methode nach Cole in Kombination mit dem BIC und der GAMLSS-Methode die bestmögliche Vorgehensweise für die Perzentilenberechnung darstellte. Eine Diskussion der berechneten LMS-Werte für die einzelnen Modelle ist nicht notwendig, jedoch ist die Angabe der Werte bei der Veröffentlichung von Perzentilen essenziell, um Transparenz und Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

4.2.2 Bewertung der Sensitivitätsanalyse

In der Sensitivitätsanalyse wurde anhand des gewichteten Cohen's Kappa beschrieben, dass eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zwischen den auf dem Trainings- und dem Validierungsdatensatz basierenden Perzentilen bestand. Dies sprach dafür, dass die Parameter für die Modellanpassung korrekt gewählt und für die Erstellung der Wachstumskurven geeignet waren.

4.3 Bewertung der Wachstumskurven

4.3.1 Einordnung der berechneten Perzentilen der Körpergröße

Die Ergebnisse zeigten, dass die EPT- und VPT-Geborenen zum errechneten Termin eine geringere Körpergröße als die Reifgeborenen aufwiesen, die Differenz jedoch bis zum Alter von sechs Jahren deutlich abnahm und ein grob vergleichbarer Verlauf der Körpergröße

beobachtet wurde. Diese Erkenntnisse stimmten teilweise mit anderen veröffentlichten Daten überein. Roberts et al. beobachteten, dass der z-Score der Körpergröße durchgehend niedriger war als der der Reifgeborenen, die Abweichung verringerte sich allerdings bis zum Alter von fünf Jahren (Roberts et al., 2013). Die VPT-Geborenen des *Project On Preterm and Small for gestational age Infants* zeigten bis zum Alter von fünf Jahren ebenfalls eine geringere Körpergröße als die Referenzgruppe (Knops et al., 2005). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmten darüber hinaus mit denen der *Danish National Birth Cohort* überein. Die teilnehmenden EPT- und VPT-Geborenen wiesen im Verlauf des Kindesalters ebenfalls eine geringere Körpergröße auf als Reifgeborene, wobei sich bereits im ersten Lebensjahr ein Aufholwachstum zeigte. Bis zum siebten Geburtstag schwächten sich die Unterschiede der Körpergröße ab (Vinther et al., 2023), wie auch in der GNN-Kohorte beobachtet wurde. Die Körpergröße der GNN-Kohorte zeigte damit im Vergleich zu Reifgeborenen einen ähnlichen, wie auch in anderen Veröffentlichungen beschriebenen Verlauf.

Es wurde gezeigt, dass die Perzentilen der Körpergröße der EPT- und VPT-Geborenen bei untereinander vergleichbaren Messwerten lagen. Im zeitlichen Verlauf blieben die EPT-Geborenen unterhalb der Körpergröße der VPT-Geborenen, was möglicherweise mit der stärkeren Unreife zusammenhing. Da die Besonderheit dieser Arbeit in der getrennten Analyse von EPT- und VPT-Geborenen lag und bisher wenige vergleichbare Wachstumsverläufe veröffentlicht wurden, gab es wenige andere Kohorten zur Einordnung dieser Unterschiede. Für reine VPT-Kohorten wurden bisher für alle untersuchten Wachstumsparameter nur Standardabweichungen und z-Scores veröffentlicht, jedoch keine Mittelwerte oder Perzentilen, mit denen die GNN-Kohorte verglichen werden konnte. In reinen EPT-Kohorten ergaben sich ähnlich verlaufende Wachstumskurven der Körpergröße, die 50. Perzentile der EPT-geborenen der GNN-Kohorte lag nur minimal oberhalb des Mittelwerts der 1990 bis 2002 geborenen EPT-Kohorte (Horemuzova et al., 2014), jedoch stets mehr als einen Zentimeter oberhalb der 1995 geborenen Kohorte (Ni et al., 2020). In der 1977 bis 1982 geborenen EPT-Kohorte wurde eine Differenz von mehreren Zentimetern beobachtet (Saigal et al., 2006). Diese zeitliche Entwicklung zu einer höheren Körpergröße könnte mit der Weiterentwicklung der neonatologischen Versorgung der EPT-Geborenen zusammenhängen. Als aktuellere Kohorte fügte sich die GNN-Kohorte in diese Tendenz der Körpergröße ein und spiegelte zusammenfassend das derzeitige Wachstum der EPT-Geborenen wider, welches auch aufgrund der umfangreichen Datengrundlage als repräsentativ zu bewerten war.

4.3.2 Einordnung der berechneten Perzentilen des Körpergewichts

Es wurde festgestellt, dass die berechneten Perzentilen des Körpergewichts der EPT- und VPT-Geborenen kontinuierlich unterhalb derer der Reifgeborenen verliefen, wobei die Differenz in den oberen Perzentilen ab dem Alter von fünf Jahren geringer wurde. Vorherige Veröffentlichungen belegten dies ebenfalls. In der bereits beschriebenen schwedischen Kohorte lag das Gewicht von über 60 % der EPT-Geborenen am errechneten Termin mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Medians der Referenzgruppe und näherte sich bis zum Alter von zehn Jahren kontinuierlich an (Horemuzova et al., 2014). Dies beobachtete auch die EPICure-Studie, in der das Gewicht im Alter von 30 Monaten bei einem Viertel der Kinder mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts lag (Wood et al., 2003). In der EPICure-Kohorte war das Aufholwachstum des Gewichts und damit verbunden auch des BMIs im Alter von sechs bis elf Jahren am höchsten (Ni et al., 2020), sodass dieser Altersabschnitt in der GNN-Kohorte zukünftig beobachtet werden sollte. Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die GNN-Kohorte im Vergleich zu Reifgeborenen einen ähnlichen Gewichtsverlauf zeigte wie Kohorten in anderen Studien. Die Perzentilen verliefen parallel zu den Reifgeborenen und es wurden keine abweichenden Wachstumsmuster beobachtet.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Perzentilen der EPT-Geborenen stets unterhalb derer der VPT-Geborenen verliefen, was durch das Gestationsalter begründet gewesen sein könnte. Die Kohorte der EPICure-Studie wies im Alter von 30 Monaten und sechs Jahren im Mittelwert jeweils ein vergleichbares Gewicht auf (Ni et al., 2020) und auch die Mittelwerte der schwedischen Kohorte stimmten damit überein (Horemuzova et al., 2014), was die Perzentilen der EPT-Geborenen des GNN bestätigte. Die Unterschiede zum Gewicht der Reifgeborenen waren geringer als in der kanadischen Kohorte aus den 1980er-Jahren (Saigal et al., 2006). Zusammenfassend stimmten die berechneten Perzentilen der Körpergewichts der EPT-Geborenen mit vorherigen Veröffentlichungen überein.

4.3.3 Einordnung der berechneten Perzentilen des Body-Mass-Index

Die berechneten BMI-Perzentilen der Frühgeborenen lagen niedriger als die der Reifgeborenen und zeigten einen weniger steilen BMI-Anstieg innerhalb des ersten Lebensjahres als charakteristischerweise bei Reifgeborenen. Dies hing mit dem niedrigeren Körpergewicht der Frühgeborenen zusammen, welches definitionsgemäß zu einem niedrigeren BMI führte.

Die *Danish National Birth Cohort* beschrieb dazu passend einen BMI-Anstieg im ersten Lebensjahr mit einem Aufholwachstum von der Geburt bis zum Alter von fünf Monaten. Im Alter von einem Jahr war jedoch weiterhin eine Differenz zwischen Früh- und Reifgeborenen vorhanden. Im Alter von sieben Jahren zeigten die EPT- und VPT-Geborenen noch einen minimal niedrigeren z-Score als die Reifgeborenen; die größte Differenz bestand dabei bei den männlichen VPT-Geborenen und den weiblichen EPT-Geborenen (Vinther et al., 2023). Dies fiel in der GNN-Kohorte im Alter von sechs Jahren nicht auf, bei Mädchen wie Jungen zeigte sich die größte Differenz in der Gruppe der EPT-Geborenen. In vorherigen Untersuchungen glich sich der BMI von EPT-Geborenen bis zum Alter von 18 Jahren an Reifgeborene an (Roberts et al., 2013), sodass dies auch in der GNN-Kohorte zu erwarten wäre. Zusammenfassend verliefen die BMI-Perzentilen der Frühgeborenen anders als die BMI-Perzentilen der Reifgeborenen, sodass im Vergleich ein abweichendes Wachstumsmuster vorlag. Dabei ist wichtig zu erwähnen, dass sich die BMI-Entwicklung im Vergleich zu den Kohorten aus den 1970er- bis 1990er-Jahren nicht verändert hat, während sich die Entwicklung der Körpergröße an die der Reifgeborenen angenähert hat.
Es wurde gezeigt, dass die BMI-Perzentilen der EPT- und VPT-Geborenen vergleichbar verliefen. In der Literatur gab es bisher keine veröffentlichten Messwerte oder Perzentilen für den BMI-Verlauf von Frühgeborenen; es wurden lediglich z-Scores publiziert. Saigal et al. und Ni et al. berichteten von einem niedrigeren z-Score des BMI bis zum Alter von mindestens sechs Jahren sowie einem folgenden Aufholwachstum gegenüber den Reifgeborenen bis ins junge Erwachsenenalter (Ni et al., 2020; Saigal et al., 2006). In der GNN-Kohorte wurde bis zum Alter von sechs Jahren kein Aufholwachstum des BMI beobachtet, jedoch könnte dies im nicht abgebildeten Zeitraum danach erfolgen. Zusammenfassend waren die BMI-Perzentilen der Frühgeborenen auf Grundlage des z-Scores mit anderen Kohorten zu vergleichen. Dabei ließ sich ein ähnliches Wachstumsmuster beobachten, jedoch zeigte sich im Gegensatz zu anderen Studien kein beginnendes Aufholwachstum, während sich die Entwicklung der Körpergröße von Frühgeborenen verbessert hat.

4.3.4 Einordnung der berechneten Perzentilen des Kopfumfangs

Die Ergebnisse zeigten, dass die Perzentilen des Kopfumfangs initial vergleichbar waren und ab einem Alter von 18 Monaten alle Perzentilen bei niedrigeren Werten lagen als die Perzentilen der Reifgeborenen. Die in der Literatur beschriebenen Wachstumsverläufe bestätigten dies teilweise. In der schwedischen Kohorte lag der Kopfumfang von Mädchen und

Jungen im Alter von einem Jahr mindestens eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwerts der Referenzgruppe. Bis zur Nachuntersuchung im Alter von acht bis zehn Jahren nahm die Differenz ab, die Frühgeborenen lagen jedoch weiterhin unter den Reifgeborenen (Horemuzova et al., 2014). In der kanadischen Kohorte ergab sich in den ersten drei Lebensjahren ebenfalls ein negativer z-Score des Kopfumfangs und der Mittelwert näherte sich mit drei Jahren dem der Reifgeborenen an (Saigal et al., 2006). Die abweichenden Verläufe des Kopfumfangs der Frühgeborenen in den vorherigen Studien kamen möglicherweise durch die geringen Teilnehmerzahlen zustande, grundlegend zeigte sich jedoch eine mit den Reifgeborenen vergleichbare Tendenz. Zusammenfassend verliefen die Perzentilen der Frühgeborenen auch in anderen Studien bei niedrigeren Werten als bei Reifgeborenen, jedoch ergaben sich parallele Kurvenverläufe und somit vergleichbare Wachstumsmuster.
Die Ergebnisse zeigten einen zunehmenden Anstieg des Kopfumfangs der EPT-geborenen Jungen im Alter zwischen 60 und 72 Monaten, welcher sich als Aufholwachstum interpretieren ließ. Die berechneten Wachstumskurven werden teilweise von der Literatur bestätigt. Saigal et al. beschrieben im Alter von einem, zwei und drei Jahren Mittelwerte des Kopfumfangs, die mit der 50. Perzentile der EPT-Geborenen des GNN vergleichbar waren und berichteten ebenfalls über ein Aufholwachstum (Saigal et al., 2006). Die Kohorte von Ni et al. berichtete mit der GNN-Kohorte vergleichbare Werte des Kopfumfangs (Ni et al., 2020). Horemuzova et al. veröffentlichten den Kopfumfang lediglich bis zum Alter von 15 Monaten, in diesem Zeitraum lag der Kopfumfang der EPT-Geborenen unterhalb der berechneten Wachstumskurven der GNN-Kohorte (Horemuzova et al., 2014). Zusammenfassend bestätigten die berechneten Perzentilen des Kopfumfangs der EPT-Geborenen die bisher veröffentlichten Daten in Hinsicht auf die Mittelwerte und das beginnende Aufholwachstum, welches jedoch zu verschiedenen Zeitpunkten stattfand.

4.3.5 Bedeutung der berechneten Perzentilen

Die berechneten Wachstumskurven stellen die ersten Referenzperzentilen für die Körpergröße, das Körpergewicht, den BMI und den Kopfumfang von EPT- und VPT-Geborenen bis zum Alter von sechs Jahren in Deutschland dar. Die aktuelle und umfangreiche Datengrundlage geht über die bisher beschriebenen Kohorten hinaus. Einzig die 2023 veröffentlichten Daten aus Dänemark lieferten ähnliche Ergebnisse, wobei auch hierbei keine Perzentilen, sondern nur Mittelwerte und z-Scores publiziert wurden (Vinther et al., 2023). Die in dieser Arbeit beschriebenen Wachstumskurven spiegeln das standortbezogene

Wachstum für Frühgeborene in Deutschland wider und können zukünftig die kinderärztliche Einschätzung des Wachstums von EPT- und VPT-Geborenen unterstützen und verbessern.
Im Gegensatz zu vorherigen Beschreibungen des Wachstums von Frühgeborenen glich sich die Körpergröße der Frühgeborenen an die der Reifgeborenen an. Die weiterentwickelte neonatologische Versorgung könnte die Entwicklung der Körpergröße von EPT- und VPT-Geborenen beeinflusst haben. Das Körpergewicht und der BMI blieben trotz der Weiterentwicklung der parenteralen Ernährung unterhalb dessen der Reifgeborenen, was die Relevanz von spezifischen Perzentilen für Frühgeborene unterstreicht. Die neuen Gewichtsperzentilen können vor allem für Eltern von Frühgeborenen, besonders aber für die Eltern von Kindern mit Fütterstörungen, den Druck aus der Gewichtszunahme ihres Kindes nehmen, denn besonders im Säuglings- und Kleinkindalter ist dieses Thema emotional belastend für die Familien (Thiel-Bonney und von Hofacker, 2015). Darüber hinaus bedarf es weiterführender Untersuchungen, um herauszufinden, welcher BMI-Verlauf günstig für die kognitive Entwicklung und das kardiometabolische Risikoprofil von Frühgeborenen ist. In der Vergangenheit wurde beobachtet, dass eine schnelle Gewichtzunahme im Säuglings- und Kindesalter für ELBW-Frühgeborene einen Prädiktor für Übergewicht und hohen BMI im Jugendalter darstellte (Hack et al., 2014; Vohr et al., 2018). Die beschriebenen Perzentilen können die Gewichtszunahme von Frühgeborenen im Kindesalter innerhalb ihrer Gruppe nach Gestationsalter einordnen und Kinder mit perzentilenschneidender Gewichtszunahme und damit verbundenem Risiko für späteres Übergewicht frühzeitig erkennen. Zuletzt zeigte sich in den berechneten Perzentilen ein reduziertes Kopfwachstum im Alter zwischen 18 und 36 Monaten, was dem Alter entspricht, in dem der Kopfumfang als Prädiktor der späteren neurokognitiven Fähigkeiten bewertet wird (Fenton et al., 2019; Lidzba et al., 2016). Die berechneten Perzentilen haben daher große Relevanz für die Einschätzung des Kopfwachstums von VPT- und EPT-Geborenen und der damit verbundenen neurokognitiven Entwicklung. Darüber hinaus sollte dieser Parameter auch in zukünftigen Untersuchungen zum Wachstum von Frühgeborenen gemessen und veröffentlicht werden, da bisher wenig vergleichbare Daten publiziert wurden.
Zusammenfassend kann bei Frühgeborenen die Entwicklung der Körpergröße zukünftig anhand der KiGGS-Perzentilen beurteilt werden, da sich die Wachstumsverläufe der Früh- und Reifgeborenen einander angeglichen haben. Aufgrund der deutlichen Unterschiede im BMI-Verlauf sollte jedoch die Beurteilung der Gewichtsentwicklung und des BMI anhand der entsprechenden, in dieser Arbeit beschriebenen Perzentilen für EPT- und VPT-Geborene erfolgen. Da ein geringerer Kopfumfang ab einem Alter von 18 Monaten als prognostisch

ungünstig für die kognitive Entwicklung beschrieben wird und dies der Zeitpunkt ist, an dem die Kopfumfänge von ETP- und VPT-Geborenen von denen von Reifgeborenen abweichen, ist die Beurteilung anhand der beschriebenen Perzentilen für Frühgeborene in Kombination mit den KiGGS-Perzentilen zur Risikoeinschätzung empfehlenswert.

4.4 Stärken und Limitationen der Arbeit

Zu den Stärken dieser Arbeit gehörte an erster Stelle die hohe Teilnehmerzahl, die den Umfang bisheriger Veröffentlichungen überstieg und zudem aktuelle Geburtenjahrgänge abbildete. Die umfangreiche Datengrundlage erlaubte es, Perzentilen für die nach Geschlecht und Gestationsalter unterteilten Gruppen zu berechnen. Die Kohorte setzte sich aufgrund des Studiendesigns der GNN-Studie multizentrisch zusammen, wodurch verschiedene Entbindungskliniken und Wohnorte innerhalb Deutschlands abgebildet wurden. Wie auch im Vergleich mit den Daten des AQUA-Instituts gezeigt wurde, bildete die GNN-Kohorte eine auf Deutschland zugeschnittene, repräsentative Vergleichskohorte für VLBW-Frühgeborene. Durch die Nutzung der KiGGS-Kohorte als Referenzgruppe reifgeborener Kinder standen, anders als in vielen vorherigen Studien, für jedes Alter Vergleichswerte des Wachstums von Reifgeborenen zur Verfügung.

Die neonatalen Daten wurden direkt in den teilnehmenden Studienzentren erfasst und waren somit sehr verlässlich. Da die Frühgeborenen direkt nach der Geburt in die Studie eingeschlossen wurden, der Anteil der Teilnehmenden der Nachuntersuchungen hoch war und die Datenerhebung über die Vorsorgeuntersuchungshefte erfolgte, standen im Gegensatz zur KiGGS-Studie auch in den ersten drei Lebensmonaten ausreichend Messwerte des Wachstums zur Verfügung. Außerdem lagen die Messzeitpunkte durch die Vorsorgeuntersuchungen in gleichmäßigen Abständen und die Daten waren verlässlich, da sie in den Kinderarztpraxen durch medizinisches Personal mit geeichten Messinstrumenten erhoben wurden. Durch die Plausibilitätsprüfung der Daten konnten darüber hinaus fehlerhafte Angaben ausgeschlossen werden. Mithilfe der festgelegten Ausschlusskriterien konnten durch die Kombination aus den im Fragebogen angegebenen Diagnosen, dem durchgeführten Gespräch mit den GNN-Studienärztinnen und GNN-Studienärzten und der körperlichen Untersuchung die Kinder mit Beeinflussung des Wachstums identifiziert werden.

Im Verlauf dieser Arbeit ließen sich auch Limitationen feststellen. An erster Stelle steht die Tatsache, dass die Datenerhebung über die Vorsorgeuntersuchungen von unterschiedlichen Personen und mit unterschiedlichen Messinstrumenten erfolgte. Die Daten waren damit in

begrenztem Ausmaß fehleranfällig, auch wenn die Datenerhebung auf diese Weise aussagekräftiger war als die Selbstangabe der Wachstumsparameter. Leider ermöglichte das Studiendesign der GNN-Studie keine einheitliche und kontinuierliche Messung der Kinder über die ersten sechs Lebensjahre. Da die Perzentilenkurven dieser Arbeit jedoch eine Einschätzungshilfe für den pädiatrischen Alltag darstellen sollen und auch die in der Praxis erhobenen Wachstumsdaten einer gewissen Streuung durch nicht-einheitliche Messungen unterliegen, kann diese Limitation toleriert und von der Aussagekraft der berechneten Perzentilen ausgegangen werden.

Weiterhin wurden die Ergebnisse dieser Arbeit möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die GNN-Studie als Einschlusskriterium ein Geburtsgewicht unter 1500 g festgelegte. Damit repräsentierte die genutzte Kohorte nur die entsprechenden VPT-Geborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, jedoch nicht die Gesamtheit der VPT-Geborenen. Jedoch wird das VLBW-Kriterium im wissenschaftlichen Kontext häufig genutzt, um Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht getrennt zu analysieren und auch im klinischen Alltag stellt ein Geburtsgewicht unter 1500 g die Grenze für spezialisierte Nachbetreuung von Frühgeborenen dar (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022).

Um Kinder mit potenziell wachstumsbeeinflussenden Erkrankungen oder Medikamenten auszuschließen, wurden die Informationen aus dem von den Eltern ausgefüllten Fragebogen und der Nachuntersuchung genutzt, jedoch war diese Vorgehensweise nicht immer einheitlich. Viele Eltern brachten Arztberichte und Medikamentenlisten mit zum Untersuchungstermin, was die Anamnese unterstützte. In Einzelfällen wurden die Informationen jedoch auch aus dem Gedächtnis berichtet, in diesen Fällen dokumentierten die Studienärztinnen und Studienärzte die erhaltenen Angaben möglichst lückenlos und korrekt; es konnten daher nicht immer sichere Aussagen über die Beeinflussung des Wachstums getroffen werden.

Die letzte Limitation dieser Arbeit hat einen hohen Stellenwert für die Interpretation der Gewichts- und BMI-Perzentilen: Die Angaben zum Körpergewicht der Frühgeborenen lieferten keine Information über die Körperzusammensetzung, also über das Verhältnis von Muskelmasse und Fettmasse. Es ließ sich daher nicht beurteilen, ob der im Vergleich zu Reifgeborenen niedrigere BMI die Folge von weniger Körperfett, von weniger Muskelmasse oder von beidem war.

4.5 Ausblick

Die GNN-Kohorte stellte eine umfangreiche deutsche Gruppe von Frühgeborenen dar, deren erster teilnehmender Jahrgang 2009 geboren wurde. Die berechneten Perzentilen umfassten aufgrund dessen den Zeitraum bis zum Alter von sechs Jahren. Das GNN plant erneute Nachuntersuchungen der Kohorte im Jugendalter, um die weitere körperliche und geistige Entwicklung der Frühgeborenen zu beurteilen und weitere Wachstumsdaten zu erheben. Mit diesen Informationen können die berechneten Perzentilen weitergeführt und der Verlauf der Wachstumskurven langfristiger bewertet werden.

Außerdem soll bei den Nachuntersuchungen zukünftig ein Messgerät für den Körperfettanteil zum Einsatz kommen, womit Informationen über das Verhältnis von Muskel- und Fettmasse erhoben werden können. Diese Informationen können hilfreich sein, um das Körpergewicht und den BMI der Kinder in Zukunft besser zu bewerten, woraus Hinweise für gesundes Wachstum abgeleitet werden können.

5 Zusammenfassung

Verschiedene Studien zeigen, dass das Wachstumsmuster von Frühgeborenen von Reifgeborenen abweicht, beispielweise waren zwischen 1977 und 1982 geborene Frühgeborene im Jugendalter kleiner als Reifgeborene (Saigal et al., 2006). Bisher veröffentlichte Daten zum Wachstum von Frühgeborenen basierten auf Kohorten, die in den 1980er- und 1990er-Jahren geboren wurden. Das Ziel dieser Arbeit war die Erstellung von Perzentilenkurven für extrem unreife und sehr unreife Frühgeborene in Deutschland, um das Wachstum dieser Gruppe bis zum korrigierten Alter von sechs Jahren spezifisch abzubilden.

Die Wachstumsdaten der Frühgeborenen des German Neonatal Network, die zwischen 2009 und 2013 geboren wurden und keine Beeinflussung des Wachstums aufwiesen, wurden für die Sensitivitätsanalyse in einen Trainings- und einen Validierungsdatensatz geteilt. Der Validierungsdatensatz umfasste 385 extrem unreife und 491 sehr unreife Frühgeborene und bildete die Grundlage für die Berechnung der Perzentilen für Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index und Kopfumfang. Die Perzentilenberechnung wurde mit RefCurv und der darin implementierten LMS-Methode nach Cole durchgeführt (Winkler et al., 2019). Als reifgeborene Referenzgruppe wurde die Kohorte der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland gewählt (Robert Koch-Institut, 2013).

Die Perzentilen der Körpergröße waren in allen Gruppen mit der Referenzkohorte vergleichbar. Der Body-Mass-Index der Frühgeborenen verlief niedriger als der der Reifgeborenen und der Anstieg des Body-Mass-Index im ersten Lebensjahr zeigte sich abgeschwächt. Im Alter zwischen 18 Monaten und sechs Jahren verliefen die Perzentilen des Kopfumfangs der Frühgeborenen unterhalb derer der Reifgeborenen.

Die Unterschiede der Körpergröße zwischen Früh- und Reifgeborenen, die in den Kohorten der 1980er- und 1990er-Jahre beobachtet wurden, zeigten sich in den berechneten Perzentilen der aktuellen Geburtsjahrgänge nicht. Jedoch zeigten Körpergewicht und Body-Mass-Index der Frühgeborenen unverändert zu den Kohorten der 1980er- und 1990er-Jahre Wachstumsmuster, die von Reifgeborenen abwichen. Die berechneten Perzentilen stellen die ersten Referenzkurven für extrem unreife und sehr unreife Frühgeborene bis zum Alter von sechs Jahren in Deutschland dar und wurden im Vergleich zu vorherigen Veröffentlichungen auf einer umfangreicheren Datengrundlage berechnet. Mithilfe der Wachstumskurven kann das Wachstum von Frühgeborenen im kinderärztlichen Alltag entsprechend dem Gestationsalter eingeordnet werden.

6 Literaturverzeichnis

Alacevich, C., Tarozzi, A., 2017. Child height and intergenerational transmission of health: Evidence from ethnic Indians in England. Economics and Human Biology 25, 65–84.

Althabe, F., Howson, C.P., Kinney, M., Lawn, J., Bhutta, Z., Blencowe, H., Chandra-Mouli, V., Chou, D., Costello, A., Cousens, S., Davidge, R., de Graft Johnson, J., Dean, S., Iman, A., Katz, J., Keller, M., Kinney, M., Lackritz, E., Lassi, Z., Mason, E., Menon, R., Merialdi, M., Moller, A.-B., Molyneaux, E., Oestergaard, M., Paul, V., Requejo, J., Say, L., Segre, J., von Xylander, S., 2012. Born too soon: The global action report on preterm birth, 1. Aufl., 19-31. World Health Organization Library, Genf, Schweiz.

AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2014. Qualitätsreport 2013. AQUA-Institut, Göttingen.

AQUA–Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2010. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2010, Neonatologie Qualitätsindikatoren. AQUA-Institut, Göttingen.

Arenz, S., Avenarius, S., Bachmaier, N., Berger, A., Bittrich, H.-J., Brockmann, P.E., Jorch, G., 2019. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen, 2. Aufl., 189-207. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Arnold, C.C., Kramer, M.S., Hobbs, C.A., McLean, F.H., Usher, R.H., 1991. Very Low Birth Weight: A Problematic Cohort for Epidemiologic Studies of Very Small or Immature Neonates. American Journal of Epidemiology 134, 604–613.

Bogin, B., Hermanussen, M., Scheffler, C., 2018. As tall as my peers – similarity in body height between migrants and hosts. Journal of Biological and Clinical Anthropology 74, 363–374.

Borghi, E., de Onis, M., Garza, C., Grummer-Strawn, L., Buuren, S.V., Pan, H., Molinari, L., Martorell, R., Onyango, A.W., Martines, J.C., 2005. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. Statistics in Medicine 25, 247–265.

Buckler, J.M.H., Green, M., 2004. A comparison of the early growth of twins and singletons. Annals of Human Biology 31, 311–332.

Bui, D.S., Perret, J.L., Walters, E.H., Lodge, C.J., Bowatte, G., Hamilton, G.S., Thompson, B.R., Frith, P., Erbas, B., Thomas, P.S., Johns, D.P., Wood-Baker, R., Hopper, J.L., Davis, P.G., Abramson, M.J., Lowe, A.J., Dharmage, S.C., 2022. Association between very to moderate preterm births, lung function deficits, and COPD at age 53 years: analysis of a prospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine 10, 478–484.

Bundesamt für Justiz, 2021. Bundesgesetzblatt I, Verordnung über das Inverkehrbringen und die Bereitstellung von Messgeräten auf dem Markt sowie über ihre Verwendung und Eichung (Mess- und Eichverordnung - MessEV). Bundesanzeiger Verlag, Köln.

Bundesamt für Justiz, 2014. Bundesgesetzblatt I, Verordnung über das Inverkehrbringen und die Bereitstellung von Messgeräten auf dem Markt sowie über ihre Verwendung und Eichung (Mess- und Eichverordnung - MessEV) Anlage 7 (zu § 34 Absatz 1 Nummer 1) Besondere Eichfristen für einzelne Messgeräte. Bundesanzeiger Verlag, Köln.

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2013. Migrationsbericht des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge 2013 im Auftrag der Bundesregierung. Bundesministerium des Innern, Berlin.

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2011. Migrationsbericht des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge 2011 im Auftrag der Bundesregierung. Bundesministerium des Innern, Berlin.

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge, 2009. Migrationsbericht des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge 2009 im Auftrag der Bundesregierung. Bundesministerium des Inneren, Berlin.

Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2024. Deutsches Frühgeborenen Netzwerk (German Neonatal Network, GNN). URL: https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/deutsches-fruhgeborenen-netzwerk-german-neonatal-network-gnn-3798.php (Tag des Zugriffs: 10.09.24).

Butler, M.G., Lee, J., Manzardo, A.M., Gold, J.-A., Miller, J.L., Kimonis, V., Driscoll, D.J., 2015. Growth Charts for Non-Growth Hormone Treated Prader-Willi Syndrome. Pediatrics 135, 126–135.

Carucci, S., Balia, C., Gagliano, A., Lampis, A., Buitelaar, J.K., Danckaerts, M., Dittmann, R.W., Garas, P., Hollis, C., Inglis, S., Konrad, K., Kovshoff, H., Liddle, E.B., McCarthy, S., Nagy, P., Panei, P., Romaniello, R., Usala, T., Wong, I.C.K., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E., Coghill, D., Zuddas, A., 2021. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 120, 509–525.

Chatoor, I., 2016. Fütterstörungen bei Säuglingen und Kleinkindern, 2. Aufl., 135-157. Klett-Cotta, Stuttgart.

Chawanpaiboon, S., Vogel, J.P., Moller, A.-B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Landoulsi, S., Jampathong, N., Kongwattanakul, K., Laopaiboon, M., Lewis, C., Rattanakanokchai, S., Teng, D.N., Thinkhamrop, J., Watananirun, K., Zhang, J., Zhou, W., Gülmezoglu, A.M., 2019. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. The Lancet Global Health 7, 37–46.

Cole, C.R., Hansen, N.I., Higgins, R.D., Ziegler, T.R., Stoll, B.J., 2008. Very Low Birth Weight Preterm Infants With Surgical Short Bowel Syndrome: Incidence, Morbidity and Mortality and Growth Outcomes at 18 to 22 Months. Pediatrics 122, 573–582.

Cole, T.J., 1989. Using the LMS method to measure skewness in the NCHS and Dutch National height standards. Annals of Human Biology 16, 407–419.

Cole, T.J., Green, P.J., 1992. Smoothing Reference Centile Curves: The LMS Method and Penalized Likelihood. Statistics in Medicine 11, 1305–1319.

Crump, C., Winkleby, M.A., Sundquist, K., Sundquist, J., 2011. Risk of Diabetes Among Young Adults Born Preterm in Sweden. Diabetes Care 34, 1109–1113.

Doyle, L.W., Anderson, P.J., 2016. Do We Need to Correct Age for Prematurity When Assessing Children? The Journal of Pediatrics 173, 11–12.

Eves, R., Mendonça, M., Baumann, N., Ni, Y., Darlow, B.A., Horwood, J., Woodward, L.J., Doyle, L.W., Cheong, J., Anderson, P.J., Bartmann, P., Marlow, N., Johnson, S., Kajantie, E., Hovi, P., Nosarti, C., Indredavik, M.S., Evensen, K.-A.I., Räikkönen, K., Heinonen, K., Zeitlin, J., Wolke, D., 2021. Association of Very Preterm Birth or Very Low Birth Weight With Intelligence in Adulthood: An Individual Participant Data Meta-analysis. JAMA Pediatrics 175, 1058–1069.

Farooqi, A., Hagglof, B., Sedin, G., Gothefors, L., Serenius, F., 2006. Growth in 10- to 12-Year-Old Children Born at 23 to 25 Weeks' Gestation in the 1990s: A Swedish National Prospective Follow-up Study. Pediatrics 118, 1452–1465.

Fenton, T., Nasser, R., Sauve, R., Kim, J., Bilan, D., Eliasziw, M., Creighton, D., 2019. Weight, Length, and Head Circumference Z-scores at 36 Weeks Are Not Accurate

in Predicting Neurodevelopmental Impairment in Preterm Infants Less Than 30 Weeks Gestation. Current Developments in Nutrition 3, 1028–1029.

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, 1380–1385.

Fewtrell, M.S., Doherty, C., Cole, T.J., Stafford, M., Hales, C.N., Lucas, A., 2000. Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9-12 years. Diabetologia 43, 714–717.

Flegal, K.M., Cole, T.J., 2013. Construction of LMS Parameters for the Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts. National Health Statistics Reports 63, 1–3.

Geisler, I., Rausch, T.K., Göpel, W., Spiegler, J., 2021. Extremely and very preterm-born children <1500 g show different weight development in childhood compared to their peers. Acta Paediatrica 110, 2093–2099.

Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 13 SGB V, 11-21. Bundesanzeiger, Bonn.

Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie), 6-8. Bundesanzeiger, Bonn.

Gemeinsamer Bundesausschuss, IQTIG, 2023. Perinatalzentren.org FAQ. URL: https://perinatalzentren.org/informationen/faq/#c73 (Tag des Zugriffs: 10.09.24).

Glaesmer, H., Brähler, E., 2002. Schätzung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas auf der Grundlage subjektiver Daten zum Body-Mass-Index (BMI). Das Gesundheitswesen 64, 133–138.

Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., Romero, R., 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 371, 75–84.

Großschädl, F., Stronegger, W., 2010. Die Validität selbstberichteter Gewichts- und Größenangaben bei Erwachsenen in Österreich und Folgen für die Klassifikation unterschiedlicher BMI-Kategorien. Das Gesundheitswesen 72, 120.

Guellec, I., Lapillonne, A., Marret, S., Picaud, J.-C., Mitanchez, D., Charkaluk, M.-L., Fresson, J., Arnaud, C., Flamand, C., Cambonie, G., Kaminski, M., Roze, J.-C., Ancel, P.-Y., 2016. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. The Journal of Pediatrics 175, 93–99.

Haataja, P., Korhonen, P., Ojala, R., Hirvonen, M., Korppi, M., Gissler, M., Luukkaala, T., Tammela, O., 2018. Hospital admissions for lower respiratory tract infections in children born moderately/late preterm. Pediatric Pulmonology 53, 209–217.

Hack, M., Schluchter, M., Margevicius, S., Andreias, L., Taylor, H.G., Cuttler, L., 2014. Trajectory and correlates of growth of extremely-low-birth-weight adolescents. Pediatric Research 75, 358–366.

Himes, J.H., Hannan, P., Wall, M., Neumark-Sztainer, D., 2005. Factors Associated with Errors in Self-reports of Stature, Weight, and Body Mass Index in Minnesota Adolescents. Annals of Epidemiology 15, 272–278.

Himpens, E., Broeck, C.V. den, Oostra, A., Calders, P., Vanhaesebrouck, P., 2008. Prevalence, type, distribution and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. Developmental Medicine and Child Neurology 50, 334–340.

Hintz, S.R., Kendrick, D.E., Stoll, B.J., Vohr, B.R., Fanaroff, A.A., Donovan, E.F., Poole, W.K., Blakely, M.L., Wright, L., Higgins, R., 2005. Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Necrotizing Enterocolitis. Pediatrics 115, 696–703.

Hollanders, J.J., van der Pal, S.M., van Dommelen, P., Rotteveel, J., Finken, M.J.J., 2017. Growth pattern and final height of very preterm vs. very low birth weight infants. Pediatric Research 82, 317–323.

Horemuzova, E., Åmark, P., Jacobson, L., Söder, O., Hagenäs, L., 2014. Growth charts and long-term sequelae in extreme preterm infants – from full-term age to 10 years. Acta Paediatrica 103, 38–47.

Hovi, P., Eriksson, J.G., Strang-Karlsson, S., Kajantie, E., Andersson, S., Järvenpää, A.-L., Mäkitie, O., 2007. Glucose Regulation in Young Adults with Very Low Birth Weight. The New England Journal of Medicine 356, 2053–2063.

Hovi, P., Vohr, B., Ment, L.R., Doyle, L.W., McGarvey, L., Morrison, K.M., Evensen, K.A.I., Van Der Pal, S., Grunau, R.E., Brubakk, A.-M., Andersson, S., Saigal, S., Kajantie, E., 2016. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight: Adults Born Preterm International Collaboration. Hypertension 68, 880–887.

Institut für Sozialmedizin in der Pädiatrie Augsburg (ISPA) e.V., 2023. BEST Bayerische Entwicklungsstudie. URL: https://www.ispa-institut.de/projekte/best (Tag des Zugriffs: 10.09.24).

Intemann, T., Pohlabeln, H., Ahrens, D.H.W., Pigeot, I., 2016. Estimating Age- and Height-Specific Percentile Curves Percentile curves for Children Using GAMLSS in the IDEFICS Study. In: Wilhelm, A.F.X., Kestler, H.A. (Hrsg.), Analysis of Large and Complex Data, Studies in Classification, Data Analysis and Knowledge Organization, 1. Aufl., 385-394. Springer International Publishing, Basel, Schweiz.

Johnson, S., Fawke, J., Hennessy, E., Rowell, V., Thomas, S., Wolke, D., Marlow, N., 2009. Neurodevelopmental Disability Through 11 Years of Age in Children Born Before 26 Weeks of Gestation. Pediatrics 124, 249–257.

Knops, N.B., Sneeuw, K.C., Brand, R., Hille, E.T., den Ouden, A.L., Wit, J.-M., Verloove-Vanhorick, S.P., 2005. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. BMC Pediatrics 5, 26–35.

Kotecha, S.J., Edwards, M.O., Watkins, W.J., Henderson, A.J., Paranjothy, S., Dunstan, F.D., Kotecha, S., 2013. Effect of preterm birth on later FEV_1: a systematic review and meta-analysis. Thorax 68, 760–766.

Kramer, H.H., Hendrikx, B., Trampisch, H.J., Krüger, M., 1986. Parental and childhood height development. Corrected percentile standards for German children between the age of 2 and 9. Monatsschrift Kinderheilkunde 134, 184–191.

Kuczmarski, R.J., Ogden, C.L., Guo, S.S., Grummer-Strawn, L.M., Flegal, K.M., Mei, Z., Wei, R., Curtin, L.R., Roche, A.F., Johnson, C.L., 2002. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. Vital and Health Statistics Series 11 246, 1–190.

Kytnarova, J., Zlatohlavková, B., Kubena, A., Markova, D., Dokoupilova, M., Plavka, R., Zeman, J., 2011. Post-natal growth of 157 children born as extremely premature neonates: Growth of extremely premature neonates. Journal of Paediatrics and Child Health 47, 111–116.

Landis, J.R., Koch, G.G., 1977. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics 33, 159–174.

Lidzba, K., Rodemann, S., Goelz, R., Krägeloh-Mann, I., Bevot, A., 2016. Growth in very preterm children: Head growth after discharge is the best independent predictor for cognitive outcome. Early Human Development 103, 183–188.

Loke, Y.K., Blanco, P., Thavarajah, M., Wilson, A.M., 2015. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE 10, 1371–1382.

Maier, R.F., Obladen, M., Stiller, B., 2017. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung, 9. Aufl. Springer, Berlin.

Matheson, M.C., Olhaberriague, A.L.-P., John A. Burgess, Giles, G.G., Hopper, J.L., Johns, D.P., Abramson, M.J., Walters, E.H., Dharmage, S.C., 2017. Preterm birth and low birth weight continue to increase the risk of asthma from age 7 to 43. Journal of Asthma 54, 616–623.

McClamrock, H.D., Jones, H.W., Adashi, E.Y., 2012. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. Fertility and Sterility 97, 802–809.

McLaughlin, C.M., Channabasappa, N., Pace, J., Nguyen, H., Piper, H.G., 2018. Growth Trajectory in Children With Short Bowel Syndrome During the First 2 Years of Life. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 66, 484–488.

NCD Risk Factor Collaboration, 2017. World Map - Height. URL: https://www.ncdrisc.org/height-mean-map.html (Tag des Zugriffs: 10.09.24).

Neath, A.A., Cavanaugh, J.E., 2012. The Bayesian information criterion: background, derivation, and applications. WIREs Computational Statistics 4, 199–203.

Ni, Y., Beckmann, J., Gandhi, R., Hurst, J.R., Morris, J.K., Marlow, N., 2020. Growth to early adulthood following extremely preterm birth: the EPICure study. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 105, 496–503.

O'Shea, T.M., Register, H.M., Yi, J.X., Jensen, E.T., Joseph, R.M., Kuban, K.C.K., Frazier, J.A., Washburn, L., Belfort, M., South, A.M., Santos, H.P., Shenberger, J., Perrin, E.M., Thompson, A.L., Singh, R., Rollins, J., Gogcu, S., Sanderson, K., Wood, C., Fry, R.C., 2023. Growth During Infancy After Extremely Preterm Birth: Associations with Later Neurodevelopmental and Health Outcomes. The Journal of Pediatrics 252, 40–47.

Parkinson, J.R.C., Hyde, M.J., Gale, C., Santhakumaran, S., Modi, N., 2013. Preterm Birth and the Metabolic Syndrome in Adult Life: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics 131, 1240–1263.

Pascal, A., Govaert, P., Oostra, A., Naulaers, G., Ortibus, E., Van den Broeck, C., 2018. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. Developmental Medicine and Child Neurology 60, 342–355.

Pulakka, A., Risnes, K., Metsälä, J., Alenius, S., Heikkilä, K., Nilsen, S.M., Näsänen-Gilmore, P., Haaramo, P., Gissler, M., Opdahl, S., Kajantie, E., 2023. Preterm birth and asthma and COPD in adulthood: a nationwide register study from two Nordic countries. European Respiratory Journal 61, 1-11.

Ramel, S.E., Demerath, E.W., Gray, H.L., Younge, N., Boys, C., Georgieff, M.K., 2012. The Relationship of Poor Linear Growth Velocity with Neonatal Illness and Two-Year Neurodevelopment in Preterm Infants. Neonatology 102, 19–24.

Ranke, M.B., Krägeloh-Mann, I., Vollmer, B., 2015. Growth, head growth, and neurocognitive outcome in children born very preterm: methodological aspects and selected results. Developmental Medicine and Child Neurology 57, 23–28.

Ranke, M.B., Pflüger, H., Rosendahl, W., Stubbe, P., Enders, H., Bierich, J.R., Majewski, F., 1983. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. European Journal of Pediatrics 141, 81–88.

Redlefsen, T., Commentz, J., Meigen, C., Hermanussen, M., 2007. Reference values for height, weight and body mass index of German born Turkish children. Anthropologischer Anzeiger 65, 263–274.

Rigby, R.A., Stasinopoulos, D.M., 2005. Generalized additive models for location, scale and shape. Applied Statistics 54, 507–554.

Robert Koch-Institut, 2013. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Berlin.

Roberts, G., Cheong, J., Opie, G., Carse, E., Davis, N., Duff, J., Lee, K.J., Doyle, L., 2013. Growth of extremely preterm survivors from birth to 18 years of age compared with term controls. Pediatrics 131, 439–445.

Rocha, G., Guimarães, H., Pereira-da-Silva, L., 2021. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. International Journal of Environmental Research and Public Health 18, 6245.

Rodriguez-Martinez, A., Zhou, B., Sophiea, M.K., Bentham, J., Paciorek, C.J., Iurilli, M.L., Carrillo-Larco, R.M., Bennett, J.E., Di Cesare, M., Taddei, C., Bixby, H., Stevens, G.A., Riley, L.M., Cowan, M.J., Savin, S., Danaei, G., Chirita-Emandi, A., Kengne, A.P., Khang, Y.-H., Laxmaiah, A., Malekzadeh, R., Miranda, J.J., Moon, J.S., Popovic, S.R., Sørensen, T.I.A., Soric, M., Starc, G., Zainuddin, A.A., Gregg, E.W., Bhutta, Z.A., Black, R., Ezzati, M., 2020. Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. Lancet 396, 1511–1524.

Rommel, N., De Meyer, A.-M., Feenstra, L., Veereman-Wauters, G., 2003. The Complexity of Feeding Problems in 700 Infants and Young Children Presenting to a Tertiary Care Institution. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 37, 75–84.

Saigal, S., Stoskopf, B., Streiner, D., Paneth, N., Pinelli, J., Boyle, M., 2006. Growth Trajectories of Extremely Low Birth Weight Infants From Birth to Young Adulthood: A Longitudinal, Population-Based Study. Pediatric Research 60, 751–758.

Schure, V., Voigt, M., Schild, R., Hesse, V., Carstensen, M., Schneider, K., Straube, S., 2012. Perinatal Risks in "Late Motherhood" Defined Based On Parity and Preterm Birth Rate – an Analysis of the German Perinatal Survey (20th Communication). Geburtshilfe und Frauenheilkunde 72, 49–55.

Singer, D., Thiede, L.P., Perez, A., 2021. Adults Born Preterm: Long-Term Health Risks of Former Very Low Birth Weight Infants. Deutsches Ärzteblatt international 118, 521–527.

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.

Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023. Migration und Integration - Personen mit Migrationshintergrund. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Methoden/Erlauterungen/migrationshintergrund.html (Tag des Zugriffs: 10.09.24).

Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017, 2-17. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.

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, 599–608.

Sun, S., 2011. Meta-analysis of Cohen's kappa. Health Services and Outcomes Research Methodology 11, 145–163.

Tanner, J.M., Goldstein, H., Whitehouse, R.H., 1970. Standards for Children's Height at Ages 2-9 Years Allowing for Height of Parents. Archives of Disease in Childhood 45, 755–762.

Thiel-Bonney, C., von Hofacker, N., 2015. Fütterstörungen bei Säuglingen und Kleinkindern, in: Cierpka, M. (Hrsg.), Regulationsstörungen: Beratung und Psychotherapie für Eltern mit kleinen Kindern, 77–102. Springer, Heidelberg.

Twilhaar, E.S., Wade, R.M., de Kieviet, J.F., van Goudoever, J.B., van Elburg, R.M., Oosterlaan, J., 2018. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. JAMA Pediatrics 172, 361–367.

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, German Neonatal Network, 2024. The German Neonatal Network (GNN). URL: https://www.uksh.de/vlbw/ (Tag des Zugriffs: 10.09.24).

van Dommelen, P., de Gunst, M., van der Vaart, A., van Buuren, S., Boomsma, D., 2008. Growth references for height, weight and body mass index of twins aged 0-2.5 years. Acta Paediatrica 97, 1099–1104.

Vinther, J.L., Ekstrøm, C.T., Sørensen, T.I.A., Cederkvist, L., Lawlor, D.A., Andersen, A.-M.N., 2023. Gestational age and trajectories of body mass index and height from birth through adolescence in the Danish National Birth Cohort. Scientific Reports 13, 1–10.

Vogel, J.P., Chawanpaiboon, S., Moller, A.-B., Watananirun, K., Bonet, M., Lumbiganon, P., 2018. The global epidemiology of preterm birth. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 52, 3–12.

Vohr, B.R., Heyne, R., Bann, C.M., Das, A., Higgins, R.D., Hintz, S.R., 2018. Extreme Preterm Infant Rates of Overweight and Obesity at School Age in the SUPPORT Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcomes Cohort. The Journal of Pediatrics 200, 132–139.

Vöpel, H., Verheyen, F., Manouguian, M.-S., Stöver, J., 2010. Qualität und Effizienz der Gesundheitsversorgung im internationalen Vergleich. Hamburgisches WeltWirtschaftsinstitut, Hamburg.

Weichert, A., Weichert, T.M., Bergmann, R.L., Henrich, W., Kalache, K.D., Richter, R., Neymeyer, J., Bergmann, K.E., 2015. Factors for Preterm Births in Germany – An Analysis of Representative German Data (KiGGS). Geburtshilfe und Frauenheilkunde 75, 819–826.

Williams, K., Hennessy, E., Alberman, E., 1996. Cerebral palsy: effects of twinning, birthweight, and gestational age. Archives of Disease in Childhood 75, 178–182.

Winkler, C., Linden, K., Mayr, A., Schultz, T., Welchowski, T., Breuer, J., Herberg, U., 2019. RefCurv: A Software for the Construction of Pediatric Reference Curves, 1-30. Universität Bonn, Bonn.

Wolke, D., Jaekel, J., 2016. Langzeitüberlebensqualität ehemaliger kleiner Frühgeborener. Monatsschrift Kinderheilkunde 164, 673–684.

Wood, N.S., Costeloe, K., Gibson, A., Hennessy, E., Marlow, N., Wilkinson, A., 2003. The EPICure study: Growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. Archives of Disease in Childhood 88, 492–500.

World Health Organization, 2024. Preterm birth. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth (Tag des Zugriffs: 10.09.24).

Wright, C.M., Cheetham, T.D., 1999. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height. Archives of Disease in Childhood 81, 257–260.

Wulf, F., Krasuska, M., Bullinger, M., 2012. Determinants of decision-making and patient participation in paediatric clinical trials: A literature review. Open Journal of Pediatrics 2, 1–17.

Zemel, B.S., Pipan, M., Stallings, V.A., Hall, W., Schadt, K., Freedman, D.S., Thorpe, P., 2015. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. Pediatrics 136, 1204–1211.

7 Anhang

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Medizinische Kennzahlen der Gruppen in der GNN-Kohorte 71

Anhang 2: Gründe für Ausschluss bei wachstumsbeeinflussender Erkrankung oder Medikation 72

Anhang 3: Vergleich des Gestationsalters der GNN-Kohorte mit den Frühgeborenen in Deutschland 74

Anhang 4: Vergleich des Geburtsgewichts der GNN-Kohorte und der Frühgeborenen in Deutschland 74

Anhang 5: Parameter der Modellanpassung 75

- **Anhang 5.1**: Parameter der Modellanpassung für den gesamten Datensatz 75
- **Anhang 5.2**: Parameter der Modellanpassung für den Trainings- und Validierungsdatensatz der EPT-Geborenen 76
- **Anhang 5.3**: Parameter der Modellanpassung für den Trainings- und Validierungsdatensatz der VPT-Geborenen 77

Anhang 6: Tabellarische Darstellung der Perzentilen 78

- **Anhang 6.1**: Perzentilen für die Körpergröße nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche EPT-Geborene 78
- **Anhang 6.2**: Perzentilen für die Körpergröße nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche EPT-Geborene 79
- **Anhang 6.3**: Perzentilen für die Körpergröße nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche VPT-Geborene 80
- **Anhang 6.4**: Perzentilen für die Körpergröße nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche VPT-Geborene 81
- **Anhang 6.5**: Perzentilen für das Körpergewicht nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche EPT-Geborene 82
- **Anhang 6.6**: Perzentilen für das Körpergewicht nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche EPT-Geborene 83
- **Anhang 6.7**: Perzentilen für das Körpergewicht nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche VPT-Geborene 84
- **Anhang 6.8**: Perzentilen für das Körpergewicht nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche VPT-Geborene 85
- **Anhang 6.9**: Perzentilen für den Body-Mass-Index nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche EPT-Geborene 86
- **Anhang 6.10**: Perzentilen für den Body-Mass-Index nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche EPT-Geborene 87

Anhang 6.11: Perzentilen für den Body-Mass-Index in nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche VPT-Geborene 88

Anhang 6.12: Perzentilen für den Body-Mass-Index nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche VPT-Geborene 89

Anhang 6.13: Perzentilen für den Kopfumfang nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche EPT-Geborene 90

Anhang 6.14: Perzentilen für den Kopfumfang nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche EPT-Geborene 91

Anhang 6.15: Perzentilen für den Kopfumfang nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche VPT-Geborene 92

Anhang 6.16: Perzentilen für den Kopfumfang nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche VPT-Geborene 93

Anhang 7: Kliniken mit Perinatalzentren im German Neonatal Network nach Jahr der Teilnahme 94

Anhang 1: Medizinische Kennzahlen der Gruppen in der GNN-Kohorte

		keine Teilnahme GNN	Teilnahme GNN	Wachstumsdaten vorhanden	Ausschluss (Beeinflussung des Wachstums)	Trainings-datensatz	Validierungs-datensatz
Anzahl gesamt	EPT	1412	3240	1372	212	775	385
	VPT	1566	3988	1379	95	793	491
männliches Geschlecht	EPT	764 (54,1)	1703 (52,6)	722 (52,6)	115 (54,2)	400 (51,6)	207 (53,8)
	VPT	827 (52,8)	2064 (51,8)	716 (51,9)	56 (58,9)	394 (49,7)	266 (54,2)
Gestationsalter (Wochen)	EPT	25,4 (24,3 – 26,7)	26,1 (24,9 – 27,0)	26,2 (25,0 – 27,0)	25,6 (24,3 – 26,7)	26,3 (25,1 – 27,1)	26,4 (25,3 – 27,1)
	VPT	30,0 (29,0 – 30,9)	29,7 (28,9 – 30,7)	29,4 (28,7 – 30,3)	29,6 (28,7 – 30,4)	29,4 (28,7 – 30,3)	29,6 (28,7 – 30,3)
Geburtsgewicht (g)	EPT	710 (578 – 900)	780 (630 – 950)	795 (640 – 950)	730 (575 – 898)	800 (650 – 950)	830 (650 – 975)
	VPT	1240 (1088 – 1395)	1230 (1050 – 1390)	1270 (990 – 1360)	1230 (1070 – 1360)	1190 (985 – 1350)	1215 (990 – 1370)
z-Score des Geburtsgewichts	EPT	-0,2 (-0,9 – 0,5)	-0,2 (-0,8 – 0,5)	-0,1 (-0,8 – 0,5)	-0,1 (-0,9 – 0,5)	-0,2 (-0,8 – 0,4)	-0,1 (-0,8 – 0,5)
	VPT	-0,5 (-0,9 – 0,1)	-0,4 (-1,0 – 0,1)	-0,4 (-1,0 – 0,1)	-0,4 (-0,8 – 0,2)	-0,4 (-1,1 – 0,1)	-0,4 (-1,0 – 0,1)
Mehrlinge	EPT	325 (23,2)	992 (30,6)	482 (35,1)	85 (40,1)	253 (32,6)	144 (37,4)
	VPT	459 (29,8)	1490 (37,4)	569 (41,3)	47 (49,5)	313 (39,5)	209 (42,6)
Tod	EPT	634 (45,6)	236 (7,3)	-	-	-	-
	VPT	108 (7,1)	43 (1,1)	-	-	-	-
keine BPD	EPT	1115 (82,7)	2218 (68,5)	941 (68,6)	113 (53,3)	556 (71,7)	272 (70,6)
	VPT	1454 (95,9)	3678 (92,2)	1252 (90,9)	75 (78,9)	728 (91,9)	449 (91,4)
keine IVH	EPT	865 (64)	2304 (71,3)	1012 (73,8)	77 (36,3)	626 (80,9)	309 (80,3)
	VPT	1338 (87,5)	3568 (89,5)	1228 (89,1)	67 (70,5)	721 (90,9)	440 (89,6)
Deutsch	EPT		2270 (71,0)	1052 (77,4)	155 (74,5)	307 (80,8)	590 (76,5)
	VPT		3021 (76,7)	1160 (85,0)	75 (79,8)	407 (84,3)	678 (86,1)
Größe der Mutter (cm)	EPT			167 (162 – 171)	168 (161 – 170)	168 (163 – 172)	167 (162 – 171)
	VPT			167 (163 – 170)	166 (162 – 170)	167 (163 – 170)	167 (162 – 170)
Größe des Vaters (cm)	EPT			180 (175 – 186)	180 (176 – 185)	180 (176 – 186)	180 (175 – 185)
	VPT			180 (176 – 185)	18 (176 – 186)	180 (175 – 186)	180 (176 – 186)

EPT: Gestationsalter < 28 SSW p. m., VPT: Gestationsalter 28 – 31 SSW p. m., BPD: Bronchopulmonale Dysplasie, IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie, Deutsch: deutsche Nationalität der Mutter. Für kategoriale Daten, wie die Anzahl, sind absolute Zahl und prozentualer Anteil (n(%)) angegeben. Für kontinuierliche Daten sind Median und Interquartilabstand angegeben.

Anhang 2: Gründe für Ausschluss bei wachstumsbeeinflussender Erkrankung oder Medikation

Ausschlusskriterium (Anzahl)		Anzahl gesamt
chronische Erkrankungen	Chronische Nierenerkrankungen - Rezidivierende Pyelonephritiden (1) - Polyzystische Nierenerkrankung (2) - Chronische Niereninsuffizienz, Z. n. Transplantation (1)	4
	Kleinwuchs (inklusive Gedeihstörung, Small-for-gestational-age-Kleinwuchs)	14
	Großwuchs - Pubertas praecox (1) - Beckwith-Wiedemann-Syndrom (2)	3
	Rheumatische Erkrankungen - Juvenile idiopathische Arthritis (3)	3
	Krebserkrankungen - Hepatoblastom (1) - Ependymom Grad IV (1) - Myelodysplastisches Syndrom (1)	3
	Angeborene Herzfehler mit Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit - Fallot-Tetralogie (2)	2
	Cerebralparese	179
	Genetische Erkrankungen und Syndrome - Trisomie 21 (6) - Ullrich-Turner-Syndrom (2) - Pierre-Robin-Sequenz (2) - Silver-Russell-Syndrom (1) - Rubinstein-Taybi-Syndrom (1) - Kabuki-Syndrom (1) - Diamond-Blackfan-Anämie (1) - Parazentile Inversion auf Chromosom 7 (1) - Mutation Top2b-Gen (1)	16
	Schwere Behinderungen - Schwerwiegende Fehlbildungen (5) - Unfähigkeit zu laufen im Alter von 5 Jahren (8)	13
	Embryopathien - Cytomegalie-Virus-Embryopathie (2) - Fetales Alkoholsyndrom (1)	3
	Neurologische Fehlbildungen - Kleinhirnhypoplasie, Balkenhypoplasie und Gyrierungsstörung (1) - Balkenagenesie (1)	2
	Kurzdarmsyndrom	11
	Andere chronische Erkrankungen (unter anderem Skoliose, Gliedergürteldystrophie, MCAD-Defekt, Langerhanszell-Histiozytose)	11

Medikamente	Einnahme von Wachstumshormonen	5
	Dauerhafte Einnahme (> 4 Wochen) von Kortikosteroiden (regelmäßige Inhalation bei rezidivierenden Bronchitiden, BPD oder Asthma)	18
	Einnahme von ADHS-Medikation	1
Erkrankungen mit Einfluss auf den Kopfumfang	Hydrocephalus, Anlage einer Liquorableitung - Hydrocephalus (7) - Rickham-Reservoir, Ommaya-Reservoir, ventrikuloperitonealer Shunt (7)	14
	Schädeldeformitäten - Mikrocephalus (3) - Plagiocephalus (1) - Kraniosynostose (1)	5
	gesamt:	307

Z. n.: Zustand nach, ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom.

Anhang 3: Vergleich des Gestationsalters der GNN-Kohorte mit den Frühgeborenen in Deutschland

SSW	GNN		DEU	
	Anzahl	**Anteil**	**Anzahl**	**Anteil**
≤ 22	35	0,4 %	12	0,2 %
23	244	2,7 %	116	1,9 %
24	600	6,6 %	335	5,5 %
25	743	8,2 %	435	7,1 %
26	949	10,4 %	590	9,6 %
27	1188	13,0 %	768	12,5 %
28	1369	15,0 %	887	14,5 %
29	1490	16,0 %	1056	17,3 %
30	1381	15,2 %	1057	17,3 %
31	1138	12,5 %	864	14,1 %
Summe:	9107		6120	

SSW: Schwangerschaftswochen post menstruationem, GNN: German Neonatal Network, DEU: Deutschland. Angaben für Deutschland nach der Bundesauswertung 2010 des AQUA-Instituts (AQUA–Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2010). In beiden Gruppen wurden die überlebenden Frühgeborenen betrachtet.

Anhang 4: Vergleich des Geburtsgewichts der GNN-Kohorte und der Frühgeborenen in Deutschland

Geburtsgewicht	GNN		DEU	
	Anzahl	**Anteil**	**Anzahl**	**Anteil**
< 500 g	324	3,6 %	142	2,3 %
500 – 749 g	1520	16,7 %	864	14,1 %
750 – 999 g	2387	26,2 %	1550	25,3 %
1000 – 1249 g	2377	26,1 %	1787	29,2 %
1250 – 1499 g	2499	27,4 %	1777	29,0 %
Summe:	9107		6120	

GNN: German Neonatal Network, DEU: Deutschland. Angaben für Deutschland nach der Bundesauswertung 2010 des AQUA-Instituts (AQUA–Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, 2010). In beiden Gruppen wurden die überlebenden Frühgeborenen betrachtet.

Anhang 5: Parameter der Modellanpassung

Anhang 5.1: Parameter der Modellanpassung für den gesamten Datensatz

	BIC	M/S/L	< 3.	< 10.	< 25.	< 50.	< 75.	< 90.	< 97.	Anzahl	GD	κ
EPT männlich												
BMI	14 472	5/1/1	3,20	8,78	23,70	49,90	76,75	90,80	96,88	4000	14 365	0,917
Körpergröße	22 811	5/3/1	2,95	9,85	24,85	49,73	75,35	91,03	96,75	4000	22 686	0,943
Gewicht	70 420	5/3/0	3,50	9,12	23,74	50,31	75,28	90,75	96,83	4001	70 303	0,944
Kopfumfang	15 362	5/1/0	2,73	9,83	25,05	49,28	74,77	90,64	96,93	3813	15 263	0,934
EPT weiblich												
BMI	13 653	5/1/0	2,18	8,66	24,57	51,54	75,76	89,75	96,93	3708	13 554	0,929
Körpergröße	20 803	5/2/0	3,10	10,08	24,26	49,11	75,88	9022	96,87	3710	20 696	0,796
Gewicht	65 318	5/1/0	2,80	9,45	25,40	49,57	75,89	90,34	96,53	3716	65 219	0,837
Kopfumfang	14 004	5/1/0	2,92	10,26	24,01	50,40	74,69	90,14	96,74	3528	13 906	0,875
VPT männlich												
BMI	16 417	5/1/0	2,64	8,78	23,52	50,09	76,87	90,81	96,67	4656	16 316	0,893
Körpergröße	25 480	5/2/0	2,94	10,00	25,46	49,46	75,08	90,18	96,95	4662	25 371	0,957
Gewicht	81 405	5/2/0	3,00	9,60	24,15	50,16	75,83	89,69	97,02	4667	81 295	0,915
Kopfumfang	16 785	5/2/0	3,12	9,10	25,10	50,50	76,49	90,85	97,11	4394	16 676	0,936
VPT weiblich												
BMI	15 351	5/1/0	2,63	9,35	24,34	50,26	76,43	90,07	96,86	4298	15 286	0,872
Körpergröße	24 005	5/2/0	3,02	9,91	23,84	50,37	75,95	90,32	96,70	4308	23 897	0,928
Gewicht	75 254	5/1/0	3,13	10,14	24,65	48,56	75,72	90,58	96,75	4308	75 154	0,883
Kopfumfang	15 348	5/1/0	2,92	9,36	24,67	51,54	76,21	90,51	96,81	4069	15 248	0,910

EPT: extrem unreife Frühgeborene, VPT: sehr unreife Frühgeborene, BMI: Body-Mass-Index, BIC: kleinster Wert des Bayes-Informationskriteriums in der jeweiligen Kategorie, M/S/L: Median/Variationskoeffizient/Schiefe, Anzahl: Zahl der Messwerte im Modell, GD: Global Deviance des letzten Modells der Kreuzvalidierung, κ: Cohen's Kappa. Für jedes Modell ist der Anteil der Werte unterhalb der Perzentilen (< 3., < 10., < 25., < 50., < 75., < 90., < 97.) in Prozent angegeben.

Anhang 5.2: Parameter der Modellanpassung für den Trainings- und Validierungsdatensatz der EPT-Geborenen

	BIC	M/S/L	< 3.	< 10.	< 25.	< 50.	< 75.	< 90.	< 97.	Anzahl	GD
EPT männlich											
BMI ^{Train}	9377	5/1/0	3,16	9,20	23,76	50,46	76,92	89,92	96,54	2630	9283
BMI ^{Val}	5080	5/0/0	3,52	8,52	23,57	49,56	75,70	91,34	97,14	1362	5000
KG ^{Train}	15 071	5/2/0	2,85	10,23	24,98	49,28	75,51	90,87	96,58	2630	14 968
KG ^{Val}	7778	5/1/0	3,01	8,73	24,58	50,48	74,98	91,12	97,07	1363	7691
Gew ^{Train}	46 371	5/2/0	3,69	9,12	23,37	49,85	75,91	90,96	96,69	2632	46 269
Gew ^{Val}	24 106	5/1/0	3,08	9,01	23,96	50,11	75,02	90,92	97,14	1365	24 019
KU ^{Train}	10 197	5/1/0	2,75	9,63	24,75	49,43	74,77	90,29	96,54	2545	10 103
KU ^{Val}	5191	5/0/0	3,01	11,02	25,82	48,30	75,97	89,85	97,54	1261	5113
EPT weiblich											
BMI ^{Train}	9191	5/1/0	2,43	9,33	25,28	50,84	75,84	89,87	96,69	2508	9097
BMI ^{Val}	4393	5/0/0	2,85	9,64	24,56	51,89	74,27	88,85	97,82	1193	4315
KG ^{Train}	14 144	5/2/0	3,03	10,36	24,35	48,47	75,69	90,79	96,89	2509	14 042
KG ^{Val}	6663	5/1/1	2,92	9,52	23,39	50,54	75,86	89,47	96,82	1197	6571
Gew ^{Train}	44 236	5/1/0	2,71	9,75	25,11	49,30	76,00	90,29	96,42	2513	44 142
Gew ^{Val}	21 084	5/1/0	2,50	7,76	25,85	50,63	75,40	89,91	96,83	1199	20 999
KU ^{Train}	9698	5/0/0	2,66	10,57	24,14	49,85	75,11	90,01	96,46	2403	9612
KU ^{Val}	4344	5/0/0	3,57	7,84	24,60	52,14	73,17	91,00	97,50	1122	4267

BMI: Body-Mass-Index, KG: Körpergröße, Gew.: Gewicht, KU: Kopfumfang, Train: Trainingsdatensatz, Val: Validierungsdatensatz, BIC: kleinster Wert des Bayes-Informationskriteriums in der jeweiligen Kategorie, M/S/L: Median/Variationskoeffizient/Schiefe, Anzahl: Zahl der Messwerte im Modell, GD: Global Deviance des letzten Modells der Kreuzvalidierung. Für jedes Modell ist der Anteil der Werte unterhalb der Perzentilen (< 3., < 10., < 25., < 50., < 75., < 90., < 97.) in Prozent angegeben.

Anhang 5.3: Parameter der Modellanpassung für den Trainings- und Validierungsdatensatz der VPT-Geborenen

	BIC	M/S/L	< 3.	< 10.	< 25.	< 50.	< 75.	< 90.	< 97.	Anzahl	GD
VPT männlich											
BMI ^{Train}	9249	5/1/0	2,93	9,06	22,95	50,50	77,13	90,42	96,58	2693	9154
BMI ^{Val}	7215	5/0/0	2,59	8,75	24,92	49,44	76,40	90,84	96,74	1966	7132
KG ^{Train}	14 776	5/2/0	2,97	9,87	26,08	50,04	74,85	89,80	97,00	2696	14 673
KG ^{Val}	10 785	5/1/0	3,00	10,24	24,57	48,73	75,33	90,49	96,90	1966	10 694
Gew ^{Train}	46 891	5/2/0	3,12	9,68	23,89	50,37	75,82	89,80	96,96	2696	46 789
Gew ^{Val}	34 575	5/1/0	3,15	9,79	24,76	50,74	75,39	89,65	97,16	1971	34 484
KU ^{Train}	9903	5/0/0	3,24	9,26	25,09	49,32	76,11	91,32	97,14	2591	9816
KU ^{Val}	6962	5/0/0	2,66	9,30	24,81	51,22	76,69	90,20	96,62	1806	6879
VPT weiblich											
BMI ^{Train}	9616	5/1/0	2,68	9,46	24,96	50,07	76,50	90,18	96,70	2728	9521
BMI ^{Val}	5790	5/1/0	2,93	8,99	23,71	50,92	76,35	90,06	96,88	1569	5702
KG ^{Train}	14 996	5/1/0	3,40	9,62	23,52	51,17	75,86	90,01	96,60	2734	14 901
KG ^{Val}	9028	5/1/0	2,99	10,30	25,81	48,19	75,65	90,27	96,95	1573	8940
Gew ^{Train}	47 570	5/1/0	2,92	10,20	24,89	49,20	75,44	90,61	96,71	2736	47 475
Gew ^{Val}	27 691	5/1/0	3,69	10,63	24,32	47,49	76,13	90,58	96,94	1571	27 603
KU ^{Train}	9901	5/0/0	2,91	8,98	23,70	51,83	76,49	90,21	96,71	2616	9815
KU ^{Val}	5491	5/1/0	3,24	10,26	25,00	50,55	75,07	90,43	97,04	1452	5403

BMI: Body-Mass-Index, KG: Körpergröße, Gew.: Gewicht, KU: Kopfumfang, Train: Trainingsdatensatz, Val: Validierungsdatensatz, BIC: kleinster Wert des Bayes-Informationskriteriums in der jeweiligen Kategorie, M/S/L: Median/Variationskoeffizient/Schiefe. Anzahl: Zahl der Messwerte im Modell, GD: Global Deviance des letzten Modells der Kreuzvalidierung. Für jedes Modell ist der Anteil der Werte unterhalb der Perzentilen (< 3., < 10., < 25., < 50., < 75., < 90., < 97.) in Prozent angegeben.

Anhang 6: Tabellarische Darstellung der Perzentilen

Anhang 6.1: Perzentilen für die Körpergröße nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche EPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	3,234	51,662	0,066	44,1	46,8	51,7	55,6	57,3
3	2,769	59,400	0,060	52,0	54,5	59,4	63,7	65,5
6	2,318	66,102	0,054	58,8	61,3	66,1	70,5	72,5
9	1,890	71,455	0,050	64,4	66,7	71,5	75,9	78,0
12	1,401	76,453	0,047	69,6	71,8	76,5	81,0	83,1
15	1,051	79,487	0,045	72,7	74,9	79,5	84,1	86,3
18	0,740	82,007	0,044	75,2	77,4	82,0	86,7	88,9
21	0,470	84,291	0,044	77,5	79,6	84,3	89,1	91,4
24	0,239	86,535	0,044	79,7	81,8	86,5	91,5	93,9
27	0,041	88,791	0,044	81,8	84,0	88,8	93,9	96,4
30	-0,128	91,028	0,044	83,9	86,1	91,0	96,3	98,9
33	-0,306	93,723	0,044	86,4	88,6	93,7	99,2	101,9
36	-0,428	95,764	0,044	88,2	90,5	95,8	101,4	104,3
39	-0,534	97,686	0,045	90,0	92,3	97,7	103,5	106,5
42	-0,629	99,492	0,045	91,6	94,0	99,5	105,5	108,5
45	-0,715	101,196	0,045	93,2	95,6	101,2	107,4	110,5
48	-0,795	102,855	0,046	94,7	97,2	102,9	109,2	112,4
51	-0,870	104,524	0,046	96,2	98,7	104,5	111,0	114,3
54	-0,940	106,217	0,046	97,8	100,3	106,2	112,8	116,2
57	-1,018	108,348	0,046	99,8	102,3	108,3	115,1	118,6
60	-1,071	110,044	0,046	101,3	103,9	110,0	116,9	120,5
63	-1,116	111,716	0,046	102,9	105,5	111,7	118,7	122,4
66	-1,154	113,363	0,046	104,3	107,0	113,4	120,6	124,3
69	-1,188	114,995	0,047	105,8	108,5	115,0	122,4	126,2
72	-1,220	116,610	0,047	107,2	110,0	116,6	124,2	128,1

EPT: extrem unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen der Körpergröße in cm.

Anhang 6.2: Perzentilen für die Körpergröße nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche EPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	2,651	50,492	0,058	44,4	46,5	50,5	54,0	55,5
3	2,531	58,030	0,054	51,6	53,8	58,0	61,9	63,5
6	2,411	64,561	0,051	57,9	60,1	64,6	68,6	70,4
9	2,291	69,804	0,049	63,0	65,3	69,8	74,0	75,8
12	2,141	74,784	0,046	68,0	70,2	74,8	79,1	81,0
15	2,021	77,894	0,045	71,1	73,3	77,9	82,2	84,2
18	1,901	80,552	0,044	73,7	75,9	80,6	84,9	86,9
21	1,781	83,000	0,043	76,1	78,3	83,0	87,5	89,5
24	1,662	85,367	0,043	78,3	80,6	85,4	89,9	92,0
27	1,542	87,680	0,043	80,5	82,8	87,7	92,4	94,6
30	1,422	89,951	0,043	82,6	85,0	90,0	94,8	97,1
33	1,272	92,710	0,043	85,1	87,5	92,7	97,8	100,2
36	1,152	94,797	0,044	87,0	89,5	94,8	100,1	102,5
39	1,032	96,738	0,044	88,7	91,3	96,7	102,2	104,7
42	0,912	98,555	0,045	90,3	92,9	98,6	104,2	106,8
45	0,792	100,302	0,045	91,9	94,6	100,3	106,1	108,8
48	0,672	102,009	0,045	93,4	96,1	102,0	108,0	110,8
51	0,552	103,686	0,046	95,0	97,7	103,7	109,8	112,7
54	0,432	105,358	0,046	96,5	99,3	105,4	111,7	114,7
57	0,282	107,490	0,046	98,4	101,3	107,5	114,0	117,1
60	0,162	109,233	0,047	100,0	102,9	109,2	115,9	119,2
63	0,042	110,971	0,047	101,6	104,5	111,0	117,8	121,2
66	-0,078	112,673	0,047	103,1	106,0	112,7	119,7	123,2
69	-0,198	114,340	0,048	104,6	107,6	114,3	121,6	125,2
72	-0,317	115,996	0,048	106,1	109,1	116,0	123,5	127,2

EPT: extrem unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen der Körpergröße in cm.

Anhang 6.3: Perzentilen für die Körpergröße nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche VPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	2,963	52,857	0,053	47,0	49,0	52,9	56,2	57,7
3	2,889	60,547	0,050	54,3	56,4	60,5	64,2	65,8
6	2,816	67,087	0,047	60,6	62,8	67,1	70,9	72,6
9	2,742	72,183	0,045	65,6	67,8	72,2	76,1	77,9
12	2,650	76,915	0,043	70,3	72,5	76,9	80,9	82,7
15	2,577	79,864	0,041	73,2	75,5	79,9	83,9	85,7
18	2,503	82,392	0,040	75,8	78,0	82,4	86,5	88,3
21	2,430	84,734	0,040	78,0	80,3	84,7	88,9	90,7
24	2,356	87,040	0,039	80,3	82,5	87,0	91,3	93,2
27	2,283	89,326	0,039	82,4	84,7	89,3	93,7	95,6
30	2,209	91,558	0,039	84,5	86,8	91,6	96,0	98,0
33	2,117	94,225	0,039	86,9	89,3	94,2	98,9	101,0
36	2,044	96,242	0,040	88,7	91,2	96,2	101,0	103,2
39	1,970	98,148	0,040	90,4	93,0	98,1	103,1	105,3
42	1,897	99,954	0,041	92,0	94,6	100,0	105,0	107,3
45	1,823	101,681	0,041	93,6	96,2	101,7	106,9	109,3
48	1,749	103,364	0,041	95,1	97,8	103,4	108,7	111,2
51	1,676	105,028	0,042	96,5	99,3	105,0	110,5	113,1
54	1,602	106,674	0,042	98,0	100,8	106,7	112,3	114,9
57	1,510	108,702	0,042	99,8	102,7	108,7	114,5	117,2
60	1,437	110,337	0,043	101,3	104,2	110,3	116,3	119,0
63	1,363	112,015	0,043	102,8	105,8	112,0	118,1	120,9
66	1,290	113,732	0,043	104,4	107,4	113,7	120,0	122,9
69	1,216	115,465	0,044	105,9	109,0	115,5	121,9	124,8
72	1,143	117,202	0,044	107,5	110,6	117,2	123,8	126,8

VPT: sehr unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen der Körpergröße in cm.

Anhang 6.4: Perzentilen für die Körpergröße nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche VPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	2,628	51,767	0,055	45,9	47,9	51,8	55,2	56,7
3	2,579	58,968	0,052	52,7	54,8	59,0	62,7	64,3
6	2,531	65,238	0,050	58,7	60,9	65,2	69,2	70,9
9	2,483	70,295	0,047	63,5	65,8	70,3	74,4	76,2
12	2,422	75,174	0,046	68,3	70,6	75,2	79,4	81,3
15	2,374	78,289	0,044	71,3	73,6	78,3	82,6	84,5
18	2,326	80,959	0,044	73,9	76,2	81,0	85,3	87,3
21	2,278	83,393	0,043	76,2	78,6	83,4	87,9	89,9
24	2,229	85,781	0,043	78,5	80,9	85,8	90,4	92,4
27	2,181	88,180	0,043	80,7	83,2	88,2	92,9	95,0
30	2,133	90,523	0,043	82,8	85,4	90,5	95,4	97,5
33	2,072	93,251	0,043	85,3	87,9	93,3	98,3	100,5
36	2,024	95,272	0,043	87,1	89,8	95,3	100,4	102,8
39	1,976	97,190	0,044	88,8	91,6	97,2	102,5	104,9
42	1,928	99,016	0,044	90,5	93,3	99,0	104,5	106,9
45	1,879	100,781	0,044	92,0	94,9	100,8	106,4	108,9
48	1,831	102,528	0,045	93,6	96,5	102,5	108,3	110,9
51	1,783	104,281	0,045	95,1	98,1	104,3	110,2	112,9
54	1,734	106,021	0,045	96,7	99,7	106,0	112,1	114,8
57	1,674	108,149	0,046	98,6	101,7	108,1	114,4	117,2
60	1,626	109,789	0,046	100,0	103,2	109,8	116,1	119,0
63	1,578	111,361	0,046	101,5	104,7	111,4	117,8	120,8
66	1,529	112,875	0,046	102,9	106,1	112,9	119,4	122,4
69	1,481	114,359	0,046	104,3	107,5	114,4	121,0	124,0
72	1,433	115,835	0,046	105,7	109,0	115,8	122,5	125,6

VPT: sehr unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen der Körpergröße in cm.

Anhang 6.5: Perzentilen für das Körpergewicht nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche EPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	0,884	3660	0,192	2372	2775	3660	4570	5003
3	0,824	5520	0,175	3761	4309	5520	6780	7385
6	0,763	7047	0,161	4997	5632	7047	8533	9251
9	0,703	8215	0,150	5999	6683	8215	9837	10625
12	0,628	9298	0,141	6959	7677	9298	11033	11881
15	0,568	9972	0,137	7554	8293	9972	11783	12674
18	0,508	10536	0,134	8042	8801	10536	12424	13360
21	0,447	11042	0,133	8467	9246	11042	13015	13999
24	0,387	11536	0,133	8867	9671	11536	13606	14647
27	0,327	12037	0,134	9262	10094	12037	14217	15322
30	0,267	12544	0,134	9657	10517	12544	14844	16019
33	0,192	13179	0,136	10148	11045	13179	15635	16904
36	0,132	13680	0,137	10535	11461	13680	16262	17609
39	0,071	14160	0,138	10907	11859	14160	16871	18297
42	0,011	14616	0,139	11257	12235	14616	17455	18963
45	-0,049	15047	0,140	11588	12589	15047	18013	19604
48	-0,109	15466	0,141	11912	12935	15466	18557	20233
51	-0,169	15892	0,142	12248	13291	15892	19109	20871
54	-0,229	16339	0,142	12601	13666	16339	19685	21538
57	-0,305	16934	0,143	13067	14161	16934	20461	22441
60	-0,365	17447	0,145	13456	14578	17447	21144	23244
63	-0,425	17989	0,147	13855	15010	17989	21885	24130
66	-0,485	18553	0,149	14263	15454	18553	22674	25082
69	-0,545	19130	0,152	14678	15906	19130	23489	26076
72	-0,606	19710	0,154	15097	16361	19710	24316	27094

EPT: extrem unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Körpergewichts in g.

Anhang 6.6: Perzentilen für das Körpergewicht nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche EPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	1,146	3449	0,165	2347	2705	3449	4170	4500
3	1,064	5181	0,162	3590	4101	5181	6247	6741
6	0,981	6577	0,158	4631	5250	6577	7909	8533
9	0,899	7636	0,154	5455	6142	7636	9161	9882
12	0,797	8637	0,151	6266	7005	8637	10335	11149
15	0,715	9286	0,148	6807	7573	9286	11094	11970
18	0,633	9864	0,146	7295	8082	9864	11772	12706
21	0,551	10417	0,144	7761	8569	10417	12425	13419
24	0,469	10958	0,143	8213	9042	10958	13070	14126
27	0,386	11480	0,143	8646	9496	11480	13700	14822
30	0,304	11991	0,143	9065	9936	11991	14326	15518
33	0,202	12631	0,143	9580	10480	12631	15120	16411
36	0,120	13133	0,144	9980	10903	13133	15756	17133
39	0,038	13614	0,145	10357	11303	13614	16376	17846
42	-0,044	14075	0,146	10714	11683	14075	16984	18553
45	-0,126	14531	0,148	11062	12054	14531	17597	19275
48	-0,208	14990	0,149	11407	12424	14990	18225	20026
51	-0,291	15455	0,152	11753	12795	15455	18875	20810
54	-0,373	15933	0,154	12105	13173	15933	19554	21641
57	-0,475	16561	0,157	12563	13666	16561	20460	22763
60	-0,557	17086	0,160	12944	14077	17086	21231	23731
63	-0,639	17620	0,162	13331	14493	17620	22028	24748
66	-0,721	18148	0,165	13712	14903	18148	22833	25796
69	-0,803	18659	0,168	14079	15298	18659	23635	26865
72	-0,885	19157	0,171	14437	15681	19157	24438	27965

EPT: extrem unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Körpergewichts in g.

Anhang 6.7: Perzentilen für das Körpergewicht nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche VPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	1,023	3965	0,162	2753	3140	3965	4786	5168
3	0,946	5833	0,153	4164	4693	5833	6985	7528
6	0,869	7335	0,146	5365	5984	7335	8720	9378
9	0,792	8438	0,139	6298	6965	8438	9966	10698
12	0,696	9440	0,132	7188	7885	9440	11078	11871
15	0,619	10089	0,128	7775	8487	10089	11794	12626
18	0,542	10667	0,125	8298	9023	10667	12436	13306
21	0,465	11210	0,123	8783	9522	11210	13047	13957
24	0,388	11733	0,121	9240	9995	11733	13645	14600
27	0,311	12243	0,121	9675	10449	12243	14239	15246
30	0,234	12739	0,121	10090	10883	12739	14829	15892
33	0,138	13338	0,121	10580	11399	13338	15555	16696
36	0,061	13806	0,122	10955	11797	13806	16133	17344
39	-0,016	14270	0,123	11322	12187	14270	16716	18002
42	-0,093	14727	0,125	11676	12565	14727	17301	18671
45	-0,170	15174	0,127	12015	12930	15174	17888	19350
48	-0,247	15618	0,129	12345	13286	15618	18485	20049
51	-0,324	16070	0,131	12675	13643	16070	19102	20782
54	-0,401	16534	0,134	13011	14008	16534	19747	21554
57	-0,498	17138	0,137	13447	14482	17138	20596	22582
60	-0,575	17651	0,140	13820	14886	17651	21322	23469
63	-0,652	18194	0,142	14215	15313	18194	22095	24418
66	-0,729	18762	0,145	14630	15761	18762	22910	25430
69	-0,806	19349	0,148	15059	16223	19349	23760	26498
72	-0,883	19943	0,150	15492	16691	19943	24635	27614

VPT: sehr unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Körpergewichts in g.

Anhang 6.8: Perzentilen für das Körpergewicht nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche VPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	1,094	3643	0,154	2569	2915	3643	4358	4688
3	1,022	5381	0,151	3844	4335	5381	6422	6908
6	0,950	6792	0,148	4911	5507	6792	8090	8700
9	0,878	7854	0,146	5741	6405	7854	9337	10040
12	0,788	8862	0,143	6555	7274	8862	10513	11305
15	0,716	9530	0,141	7108	7858	9530	11291	12142
18	0,644	10116	0,139	7599	8373	10116	11973	12879
21	0,572	10650	0,138	8049	8844	10650	12598	13557
24	0,500	11173	0,137	8488	9303	11173	13214	14227
27	0,428	11706	0,136	8930	9768	11706	13848	14920
30	0,355	12242	0,136	9370	10232	12242	14491	15628
33	0,265	12892	0,136	9898	10789	12892	15280	16502
36	0,193	13391	0,136	10300	11215	13391	15897	17191
39	0,121	13880	0,137	10688	11626	13880	16509	17881
42	0,049	14356	0,138	11061	12023	14356	17114	18571
45	-0,023	14821	0,139	11420	12407	14821	17717	19264
48	-0,095	15288	0,141	11776	12788	15288	18332	19979
51	-0,167	15766	0,142	12135	13174	15766	18973	20730
54	-0,239	16257	0,144	12500	13567	16257	19640	21520
57	-0,329	16885	0,147	12960	14065	16885	20509	22561
60	-0,401	17393	0,149	13329	14464	17393	21226	23432
63	-0,473	17905	0,152	13698	14864	17905	21961	24335
66	-0,545	18425	0,154	14072	15269	18425	22716	25275
69	-0,617	18956	0,157	14453	15682	18956	23498	26260
72	-0,689	19494	0,160	14840	16100	19494	24302	27287

VPT: sehr unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Körpergewichts in g.

Anhang 6.9: Perzentilen für den Body-Mass-Index nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche EPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	1,069	14,855	0,107	11,8	12,8	14,9	16,9	17,8
3	0,864	15,419	0,105	12,4	13,4	15,4	17,5	18,5
6	0,669	15,811	0,103	12,9	13,8	15,8	17,9	19,0
9	0,490	16,003	0,101	13,1	14,0	16,0	18,1	19,2
12	0,297	16,016	0,098	13,2	14,1	16,0	18,1	19,2
15	0,167	15,903	0,097	13,2	14,0	15,9	18,0	19,0
18	0,056	15,729	0,095	13,1	13,9	15,7	17,8	18,8
21	-0,039	15,535	0,094	13,0	13,8	15,5	17,5	18,6
24	-0,120	15,352	0,093	12,9	13,6	15,4	17,3	18,3
27	-0,189	15,192	0,092	12,8	13,5	15,2	17,1	18,1
30	-0,249	15,060	0,092	12,7	13,4	15,1	17,0	18,0
33	-0,313	14,933	0,091	12,6	13,3	14,9	16,8	17,8
36	-0,355	14,857	0,091	12,6	13,3	14,9	16,7	17,7
39	-0,389	14,791	0,090	12,5	13,2	14,8	16,7	17,6
42	-0,413	14,727	0,090	12,5	13,2	14,7	16,6	17,6
45	-0,426	14,659	0,091	12,4	13,1	14,7	16,5	17,5
48	-0,430	14,590	0,091	12,4	13,0	14,6	16,4	17,4
51	-0,424	14,526	0,092	12,3	13,0	14,5	16,4	17,4
54	-0,413	14,474	0,092	12,2	12,9	14,5	16,3	17,3
57	-0,394	14,434	0,093	12,2	12,8	14,4	16,3	17,3
60	-0,376	14,431	0,094	12,2	12,8	14,4	16,3	17,3
63	-0,358	14,453	0,095	12,2	12,8	14,5	16,4	17,4
66	-0,341	14,492	0,096	12,2	12,9	14,5	16,4	17,4
69	-0,326	14,538	0,097	12,2	12,9	14,5	16,5	17,5
72	-0,313	14,586	0,097	12,2	12,9	14,6	16,6	17,6

EPT: extrem unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Body-Mass-Index in kg/m^2.

Anhang 6.10: Perzentilen für den Body-Mass-Index nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche EPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	0,109	14,392	0,109	11,7	12,5	14,4	16,5	17,6
3	0,053	14,956	0,108	12,2	13,0	15,0	17,2	18,3
6	-0,002	15,342	0,106	12,6	13,4	15,3	17,6	18,7
9	-0,057	15,530	0,104	12,8	13,6	15,5	17,8	18,9
12	-0,127	15,538	0,102	12,9	13,7	15,5	17,7	18,9
15	-0,182	15,425	0,100	12,8	13,6	15,4	17,6	18,7
18	-0,237	15,271	0,099	12,7	13,5	15,3	17,4	18,5
21	-0,293	15,123	0,098	12,6	13,4	15,1	17,2	18,3
24	-0,348	14,996	0,097	12,6	13,3	15,0	17,0	18,1
27	-0,404	14,881	0,096	12,5	13,2	14,9	16,9	18,0
30	-0,459	14,777	0,095	12,4	13,1	14,8	16,8	17,8
33	-0,528	14,675	0,095	12,4	13,0	14,7	16,6	17,7
36	-0,584	14,611	0,095	12,3	13,0	14,6	16,6	17,6
39	-0,639	14,553	0,095	12,3	12,9	14,6	16,5	17,6
42	-0,694	14,497	0,095	12,2	12,9	14,5	16,5	17,6
45	-0,750	14,447	0,096	12,2	12,8	14,4	16,4	17,5
48	-0,805	14,405	0,097	12,2	12,8	14,4	16,4	17,5
51	-0,861	14,373	0,098	12,1	12,8	14,4	16,4	17,6
54	-0,916	14,353	0,099	12,1	12,7	14,4	16,4	17,6
57	-0,985	14,347	0,101	12,1	12,7	14,3	16,5	17,7
60	-1,041	14,353	0,102	12,1	12,7	14,4	16,5	17,8
63	-1,096	14,363	0,103	12,0	12,7	14,4	16,6	17,9
66	-1,151	14,362	0,105	12,0	12,7	14,4	16,6	18,0
69	-1,207	14,333	0,106	12,0	12,6	14,3	16,6	18,0
72	-1,262	14,277	0,108	11,9	12,6	14,3	16,6	18,0

EPT: extrem unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Body-Mass-Index in kg/m^2.

Anhang 6.11: Perzentilen für den Body-Mass-Index in nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche VPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	0,873	15,159	0,107	12,2	13,1	15,2	17,2	18,2
3	0,746	15,639	0,103	12,7	13,6	15,6	17,7	18,8
6	0,619	15,965	0,100	13,1	14,0	16,0	18,1	19,1
9	0,492	16,110	0,098	13,3	14,2	16,1	18,2	19,2
12	0,334	16,095	0,095	13,4	14,2	16,1	18,1	19,1
15	0,207	15,988	0,092	13,4	14,2	16,0	18,0	19,0
18	0,080	15,837	0,090	13,3	14,1	15,8	17,8	18,7
21	-0,047	15,668	0,088	13,3	14,0	15,7	17,6	18,5
24	-0,174	15,495	0,087	13,2	13,9	15,5	17,3	18,3
27	-0,301	15,331	0,086	13,1	13,8	15,3	17,1	18,1
30	-0,428	15,182	0,085	13,0	13,7	15,2	17,0	17,9
33	-0,587	15,019	0,083	12,9	13,5	15,0	16,8	17,7
36	-0,714	14,914	0,083	12,9	13,5	14,9	16,7	17,6
39	-0,841	14,836	0,082	12,8	13,4	14,8	16,6	17,5
42	-0,968	14,771	0,082	12,8	13,4	14,8	16,5	17,5
45	-1,095	14,709	0,082	12,7	13,3	14,7	16,5	17,4
48	-1,222	14,647	0,083	12,7	13,3	14,6	16,4	17,4
51	-1,349	14,594	0,083	12,7	13,2	14,6	16,4	17,4
54	-1,476	14,555	0,084	12,6	13,2	14,6	16,4	17,4
57	-1,635	14,525	0,085	12,6	13,1	14,5	16,4	17,5
60	-1,762	14,518	0,085	12,6	13,1	14,5	16,4	17,5
63	-1,889	14,518	0,086	12,6	13,1	14,5	16,4	17,6
66	-2,016	14,525	0,087	12,6	13,1	14,5	16,5	17,7
69	-2,142	14,543	0,088	12,6	13,1	14,5	16,5	17,8
72	-2,269	14,567	0,089	12,6	13,2	14,6	16,6	18,0

VPT: sehr unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Body-Mass-Index in kg/m^2.

Anhang 6.12: Perzentilen für den Body-Mass-Index nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche VPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	0,565	14,485	0,105	11,7	12,6	14,5	16,5	17,5
3	0,476	15,121	0,103	12,3	13,2	15,1	17,2	18,2
6	0,387	15,560	0,101	12,8	13,6	15,6	17,7	18,7
9	0,298	15,771	0,100	13,0	13,8	15,8	17,9	18,9
12	0,186	15,793	0,097	13,1	13,9	15,8	17,9	18,9
15	0,097	15,693	0,096	13,1	13,9	15,7	17,7	18,8
18	0,008	15,535	0,094	13,0	13,8	15,5	17,5	18,6
21	-0,081	15,358	0,093	12,9	13,6	15,4	17,3	18,3
24	-0,170	15,191	0,092	12,8	13,5	15,2	17,1	18,1
27	-0,259	15,047	0,091	12,7	13,4	15,0	16,9	17,9
30	-0,348	14,930	0,090	12,7	13,3	14,9	16,8	17,8
33	-0,459	14,822	0,089	12,6	13,3	14,8	16,7	17,6
36	-0,548	14,759	0,089	12,6	13,2	14,8	16,6	17,6
39	-0,638	14,709	0,089	12,6	13,2	14,7	16,5	17,5
42	-0,727	14,662	0,088	12,5	13,1	14,7	16,5	17,5
45	-0,816	14,613	0,089	12,5	13,1	14,6	16,5	17,5
48	-0,905	14,563	0,089	12,5	13,1	14,6	16,4	17,5
51	-0,994	14,518	0,090	12,4	13,0	14,5	16,4	17,5
54	-1,083	14,486	0,091	12,4	13,0	14,5	16,4	17,5
57	-1,194	14,465	0,092	12,4	13,0	14,5	16,4	17,6
60	-1,283	14,463	0,093	12,4	12,9	14,5	16,5	17,6
63	-1,372	14,473	0,094	12,3	12,9	14,5	16,5	17,7
66	-1,461	14,500	0,095	12,4	13,0	14,5	16,6	17,9
69	-1,550	14,545	0,097	12,4	13,0	14,5	16,7	18,0
72	-1,639	14,603	0,098	12,4	13,0	14,6	16,8	18,2

VPT: sehr unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Body-Mass-Index in kg/m^2.

Anhang 6.13: Perzentilen für den Kopfumfang nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche EPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	4,224	36,918	0,045	33,2	34,5	36,9	38,9	39,7
3	4,052	39,965	0,044	36,1	37,5	40,0	42,0	42,9
6	3,880	42,565	0,043	38,7	40,0	42,6	44,7	45,6
9	3,709	44,546	0,042	40,6	42,0	44,5	46,8	47,7
12	3,494	46,173	0,040	42,3	43,6	46,2	48,4	49,4
15	3,322	46,953	0,040	43,1	44,4	47,0	49,2	50,2
18	3,151	47,444	0,039	43,7	44,9	47,4	49,7	50,7
21	2,979	47,792	0,038	44,1	45,3	47,8	50,0	51,0
24	2,807	48,096	0,038	44,4	45,7	48,1	50,3	51,3
27	2,635	48,386	0,037	44,8	46,0	48,4	50,6	51,6
30	2,464	48,660	0,037	45,1	46,3	48,7	50,9	51,9
33	2,249	48,976	0,036	45,5	46,6	49,0	51,2	52,2
36	2,077	49,204	0,036	45,7	46,9	49,2	51,4	52,4
39	1,906	49,409	0,036	45,9	47,1	49,4	51,6	52,7
42	1,734	49,585	0,036	46,2	47,3	49,6	51,8	52,9
45	1,562	49,721	0,036	46,3	47,4	49,7	52,0	53,0
48	1,390	49,817	0,036	46,4	47,5	49,8	52,1	53,1
51	1,219	49,892	0,035	46,5	47,6	49,9	52,1	53,2
54	1,047	49,971	0,035	46,6	47,7	50,0	52,2	53,3
57	0,832	50,103	0,035	46,8	47,9	50,1	52,4	53,4
60	0,661	50,246	0,035	47,0	48,0	50,2	52,5	53,6
63	0,489	50,423	0,035	47,2	48,2	50,4	52,7	53,8
66	0,317	50,622	0,035	47,4	48,4	50,6	52,9	54,0
69	0,146	50,831	0,035	47,6	48,6	50,8	53,1	54,2
72	-0,026	51,038	0,034	47,8	48,8	51,0	53,3	54,5

EPT: extrem unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Kopfumfang in cm.

Anhang 6.14: Perzentilen für den Kopfumfang nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche EPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	3,746	36,121	0,043	32,8	33,9	36,1	38,0	38,8
3	3,763	39,047	0,042	35,5	36,7	39,0	41,0	41,9
6	3,779	41,543	0,041	37,9	39,2	41,5	43,6	44,5
9	3,796	43,447	0,041	39,7	41,0	43,4	45,6	46,5
12	3,816	45,016	0,040	41,2	42,6	45,0	47,1	48,1
15	3,833	45,781	0,039	42,0	43,3	45,8	47,9	48,8
18	3,849	46,288	0,038	42,5	43,8	46,3	48,4	49,3
21	3,866	46,676	0,038	43,0	44,2	46,7	48,8	49,7
24	3,883	47,013	0,037	43,3	44,6	47,0	49,1	50,0
27	3,899	47,312	0,037	43,6	44,9	47,3	49,4	50,3
30	3,916	47,581	0,037	43,9	45,2	47,6	49,7	50,6
33	3,936	47,883	0,037	44,2	45,5	47,9	50,0	50,9
36	3,953	48,096	0,036	44,4	45,7	48,1	50,2	51,1
39	3,969	48,287	0,036	44,6	45,9	48,3	50,4	51,3
42	3,986	48,467	0,036	44,8	46,1	48,5	50,6	51,5
45	4,002	48,640	0,036	45,0	46,2	48,6	50,7	51,6
48	4,019	48,802	0,036	45,1	46,4	48,8	50,9	51,8
51	4,036	48,950	0,036	45,3	46,5	49,0	51,0	51,9
54	4,052	49,098	0,035	45,4	46,7	49,1	51,2	52,1
57	4,073	49,305	0,035	45,6	46,9	49,3	51,4	52,3
60	4,089	49,482	0,035	45,8	47,1	49,5	51,6	52,5
63	4,106	49,655	0,035	46,0	47,3	49,7	51,7	52,6
66	4,122	49,810	0,035	46,2	47,4	49,8	51,9	52,8
69	4,139	49,938	0,035	46,3	47,6	49,9	52,0	52,9
72	4,155	50,038	0,034	46,4	47,7	50,0	52,1	53,0

EPT: extrem unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Kopfumfang in cm.

Anhang 6.15: Perzentilen für den Kopfumfang nach korrigiertem Alter in Monaten für männliche VPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	2,284	37,672	0,042	34,5	35,6	37,7	39,6	40,5
3	2,029	40,665	0,040	37,5	38,5	40,7	42,7	43,6
6	1,773	43,217	0,038	40,0	41,1	43,2	45,3	46,2
9	1,518	45,145	0,037	42,0	43,0	45,1	47,3	48,2
12	1,199	46,710	0,035	43,6	44,6	46,7	48,8	49,8
15	0,943	47,458	0,035	44,4	45,4	47,5	49,6	50,6
18	0,688	47,930	0,034	44,9	45,9	47,9	50,0	51,0
21	0,432	48,264	0,034	45,3	46,2	48,3	50,4	51,4
24	0,176	48,556	0,033	45,6	46,5	48,6	50,7	51,7
27	-0,079	48,837	0,033	45,9	46,8	48,8	51,0	52,0
30	-0,335	49,104	0,033	46,2	47,1	49,1	51,2	52,3
33	-0,654	49,404	0,033	46,5	47,4	49,4	51,6	52,6
36	-0,909	49,608	0,033	46,7	47,6	49,6	51,8	52,9
39	-1,165	49,783	0,033	46,9	47,8	49,8	52,0	53,1
42	-1,421	49,937	0,033	47,1	47,9	49,9	52,1	53,3
45	-1,676	50,082	0,033	47,2	48,1	50,1	52,3	53,4
48	-1,932	50,221	0,032	47,4	48,3	50,2	52,4	53,6
51	-2,187	50,356	0,032	47,6	48,4	50,4	52,6	53,7
54	-2,443	50,490	0,032	47,7	48,6	50,5	52,7	53,9
57	-2,762	50,650	0,031	48,0	48,8	50,6	52,9	54,0
60	-3,017	50,773	0,031	48,1	48,9	50,8	53,0	54,1
63	-3,273	50,890	0,030	48,3	49,1	50,9	53,0	54,2
66	-3,529	51,002	0,030	48,5	49,2	51,0	53,1	54,3
69	-3,784	51,109	0,029	48,6	49,4	51,1	53,2	54,3
72	-4,040	51,214	0,028	48,8	49,5	51,2	53,3	54,4

VPT: sehr unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Kopfumfang in cm.

Anhang 6.16: Perzentilen für den Kopfumfang nach korrigiertem Alter in Monaten für weibliche VPT-Geborene

Alter (Monate)	LMS-Werte			Perzentilen				
	L	M	S	3.	10.	50.	90.	97.
0	2,786	36,670	0,039	33,8	34,7	36,7	38,4	39,2
3	2,753	39,595	0,038	36,5	37,6	39,6	41,5	42,3
6	2,719	42,093	0,037	38,9	40,0	42,1	44,0	44,9
9	2,686	43,989	0,037	40,8	41,8	44,0	46,0	46,9
12	2,645	45,545	0,036	42,3	43,4	45,5	47,6	48,4
15	2,611	46,301	0,035	43,1	44,1	46,3	48,3	49,2
18	2,578	46,787	0,034	43,6	44,6	46,8	48,8	49,7
21	2,545	47,140	0,034	44,0	45,0	47,1	49,1	50,0
24	2,512	47,457	0,034	44,3	45,3	47,5	49,4	50,3
27	2,478	47,765	0,033	44,6	45,7	47,8	49,7	50,6
30	2,445	48,054	0,033	44,9	46,0	48,1	50,0	50,9
33	2,404	48,371	0,033	45,3	46,3	48,4	50,3	51,2
36	2,370	48,588	0,033	45,5	46,5	48,6	50,6	51,4
39	2,337	48,784	0,032	45,7	46,7	48,8	50,8	51,6
42	2,304	48,968	0,032	45,9	46,9	49,0	50,9	51,8
45	2,271	49,134	0,032	46,0	47,0	49,1	51,1	52,0
48	2,238	49,284	0,032	46,2	47,2	49,3	51,3	52,2
51	2,204	49,429	0,032	46,3	47,3	49,4	51,4	52,3
54	2,171	49,579	0,032	46,5	47,5	49,6	51,6	52,5
57	2,130	49,781	0,032	46,7	47,7	49,8	51,8	52,7
60	2,096	49,954	0,032	46,8	47,8	50,0	52,0	52,9
63	2,063	50,131	0,032	47,0	48,0	50,1	52,2	53,1
66	2,030	50,310	0,032	47,2	48,2	50,3	52,3	53,3
69	1,997	50,495	0,032	47,3	48,4	50,5	52,5	53,5
72	1,963	50,686	0,032	47,5	48,5	50,7	52,7	53,7

VPT: sehr unreife Frühgeborene, L: Schiefe, M: Median, S: Variationskoeffizient. Perzentilen des Kopfumfang in cm.

Anhang 7: Kliniken mit Perinatalzentren im German Neonatal Network nach Jahr der Teilnahme

Jahr der Teilnahme	Klinik
2009	Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg Diakonissenkrankenhaus Flensburg DRK Kinderklinik Siegen Klinikum Aschaffenburg-Alzenau Klinikum Kassel Klinikum Leverkusen Klinikum Saarbrücken Klinikum Stuttgart Marienkrankenhaus Hamburg Städtische Kliniken Mönchengladbach Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum Universitätsklinikum Düsseldorf Universitätsklinikum Essen Universitätsmedizin Greifswald Universitätsklinikum Magdeburg Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel Universitätsklinikum Regensburg Universitätsmedizin Rostock Vivantes Klinikum am Friedrichshain Vivantes Krankenhaus Neukölln
2010	Bürgerhospital und Clementine Kinderhospital Frankfurt Cnopfsche Kinderklinik Nürnberg Evangelisches Klinikum Bethel Bielefeld Helios Klinikum Wuppertal Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult Hannover Klinikum Dortmund Medizinische Hochschule Hannover Uniklinik Köln Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Universitätsklinikum Leipzig Universitätsklinikum Münster Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln Westküstenklinikum Heide
2011	Christophorus-Kliniken Coesfeld Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße Köln Klinikum Itzehoe Marienhospital Bonn Uniklinik RWTH Aachen Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg
2012	Ameos Klinikum Eutin Helios Kliniken Schwerin Universitätsklinikum Tübingen
2013	AMEOS Klinikum Sankt Elisabeth Neuburg (Donau) Klinikum Bremen Mitte Universitätsklinikum Halle (Saale) Universitätsmedizin Göttingen

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erarbeitung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben. Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Egbert Herting für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin anfertigen zu können sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel für die Möglichkeit, dies im Rahmen der GNN-Studie zu dürfen.

Mein besonderer und herausragender Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Juliane Spiegler für die Überlassung dieses spannenden Themas sowie für die großartige Unterstützung, ihre beeindruckende fachliche Expertise und für die immer wieder gefundene Zeit für Rückfragen und Probleme. Ihre Begeisterung und Arbeitsmoral haben mich stets inspiriert und motiviert und werden mir im Gedächtnis bleiben. Ich hätte mir keine bessere Betreuung für diese Arbeit wünschen können.

Ich bedanke mich bei Frau Dipl.-Stat. Tanja Rausch für ihre wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und der Berechnung der Wachstumskurven. Ihre geduldige Beratung und die Möglichkeit, mich jederzeit mit Fragen an sie wenden zu können, haben mir sehr viel bedeutet.

Ich bedanke mich beim gesamten GNN-Team für die herzliche Aufnahme und die familiäre Arbeitsatmosphäre. Ich erinnere mich gern an meine GNN-Zeit und die gemeinsamen Erlebnisse zurück.

Aus tiefstem Herzen möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken. Vor allem bedanke ich mich bei K. W. für ihre klare, fachkundige Meinung und ihre stetige Motivation. Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, ohne deren Liebe und Unterstützung mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.