

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Hepp

Hydrolysierte versus nicht hydrolysierte Frühgeborenennahrung
bei dem enteralen Nahrungsaufbau von Frühgeborenen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ole Severin

aus

München

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: PD Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Sibylle Koletzko

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2002

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	1
HAUPTTEIL	4
THEORETISCHE EINFÜHRUNG.....	4
METHODIK	19
Überblick.....	19
Beschreibung der Prüfnahrungen	19
<i>Studie A</i>	22
Patientenkollektiv	22
Einschlußkriterien	22
Ausschlußkriterien	22
Studienaufbau.....	22
Datenerfassung	24
Auswertung und Statistik	25
Ethik	25
<i>Studie B</i>	26
Patientenkollektiv	26
Einschlußkriterien	27
Ausschlußkriterien	27
Studiendesign	27
Prinzip des ¹³ C-Acetat-Atemtestes.....	28
Methodik der Messungen für Studie B	29
Ablauf der Messungen	29
Datenerfassung	34
Auswertung und Statistik	35
ERGEBNISSE	36
<i>Ergebnisse der Studie A</i>	36
Grunddaten zu den Patienten.....	36
Enteraler Nahrungsaufbau.....	39
Gesamt mengen enteraler Nahrung.....	39
Verfügbarkeit von Muttermilch	41
Beginn der Gabe von Muttermilch.....	41

Gegebene Mengen Muttermilch.....	42
Anteil der Muttermilch an den Gesamtmengen	43
Gegebene Mengen an verdünnter Studiennahrung	44
Gegebene Mengen unverdünnter Studiennahrung	45
Gesamtmenge an Protein.....	47
Zugaben an Muttermilchverstärker	47
Zusätzlich beobachtete Parameter	50
Häufigkeit der Stuhlgänge.....	50
Beschaffenheit der Faeces	51
Stuhlmenge.....	52
Stuhlfarbe	54
Stuhlkonsistenz.....	55
Häufigkeit und Ausmaß von Magenresten.....	56
Rektale Anspülungen	59
<i>Ergebnisse der Studie B.....</i>	<i>62</i>
Grunddaten zu den Patienten.....	62
Fütterungsart und Dauer.....	63
Auftreten von Magenresten.....	64
Magenentleerungszeiten.....	64
DISKUSSION	67
<i>Diskussion der Prüfbedingungen von Studie A</i>	<i>67</i>
Beurteilung der Prüfnahrungen	67
Probleme der Datenerhebung	68
Diskussion der Ergebnisse von Studie A	68
Eigenschaften der Patientenkollektive	68
Vergleich des Nahrungsaufbaus in LB-3 und LB-6.....	69
Ausmaß von Magenresten.....	71
Vergleich der Stuhlbeschaffenheiten	72
Häufigkeit der Anspülungen	72
<i>Diskussion der Prüfbedingungen von Studie B</i>	<i>72</i>
Anmerkungen zu den getesteten Nahrungen.....	72
Fütterungszeiten	73
Evaluierung des Atemtestes	74
Bewertung der ermittelten Magenentleerungszeiten.....	75

AUSBLICK	78
ZUSAMMENFASSUNG	79
STUDIE A	79
STUDIE B	80
ANHANG	82
A. ZUSAMMENSETZUNG VON MUTTERMILCHVERSTÄRKERN	82
B. GRUNDDATEN DER PATIENTEN IN STUDIE A	83
LITERATURVERZEICHNIS	84
DANKSAGUNG	91
LEBENS LAUF	92

Einleitung

Statistiken belegen, daß sich in den letzten Jahrzehnten die Prognosen für Frühgeborene stetig verbessert haben^{11,26,39}. Nicht nur im Hinblick auf die Überlebensraten, sondern auch auf die Aussichten auf ein unbeschadetes Heranreifen sind große Fortschritte erzielt worden.

Die perinatale Sterblichkeit hat seit den 60er Jahren kontinuierlich abgenommen und liegt derzeit bei ca. 6%^{51,87}. Zu dieser Entwicklung hat zum großen Teil die verminderte Mortalität Frühgeborener beigetragen. Zur Zeit werden in Bayern jährlich etwa 117.000 Kinder lebend geboren, wovon knapp 7 % auf untergewichtige Neugeborene (LBW = low birth weight infants) mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g fallen. 19 % dieser Gruppe weisen bei Geburt sogar nur ein Gewicht von unter 1500 g auf und gehören damit zu den sehr untergewichtigen Neugeborenen (VLBW = very low birth weight infants)⁵¹.

Während noch vor einigen Jahrzehnten die Aussichten für kleinste Frühgeborene infaust waren, überleben heute von den Kindern mit einem Geburtsgewicht bis 1500 g ca. 75 % die Perinatalperiode⁵¹.

Diese Veränderungen sind neben Verbesserungen in der Schwangerenbetreuung zum Großteil auch den Fortschritten in der intensivmedizinischen ärztlichen und pflegerischen Betreuung Frühgeborener zu verdanken. Insbesondere die Einführung des Surfactants zur Therapie des Atemnotsyndroms vor etwa 10 Jahren hat die neonatale Mortalität drastisch reduziert^{29,30,57,69,76,80}. Durch die gestiegenen Überlebensraten von unreifen Frühgeborenen hat die Suche nach geeigneten Spezialnahrungen für dieses Patientengut weiter an Bedeutung gewonnen. Gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen stellt der Nahrungsaufbau Neonatologen vor eine große Anzahl an Problemen. Das Verdauungssystem hat noch längst nicht den Entwicklungsstand eines Termingeborenen erreicht²⁷, was sich sowohl in mangelnden motorischen Leistungen, wie denen des Schluckens und der Peristaltik, als auch einer insuffizienten Ausstattung an Enzymen und Hormonen des Gastrointestinaltraktes äußert. Das führt unter anderem dazu, daß Magenreste vor der nächsten Fütterung, Obstipation und Blähungen häufig beobachtete Komplikationen auf neonatologischen Intensivstationen sind. Eine zu rasche und unangepaßte Steigerung der gegebenen Mengen an Milch birgt gemäß einiger Autoren⁵² die Gefahr, zu einer Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) zu führen.

Diese schwierigen Bedingungen verlangen ein besonders behutsames Vorgehen beim Aufbau der enteralen Ernährung und die Auswahl einer diesem Patientenkollektiv gerecht werdenden Nahrung.

Muttermilch, welche nach wie vor als Goldstandard zur Ernährung reifer Neugeborener und unter Supplementation auch der von Frühgeborenen gilt, steht häufig bei Müttern dieser Kinder nicht in ausreichender Menge zur Verfügung. Somit kommen meistens spezielle Milchprodukte zumindest für einen gewissen Zeitraum, zum Einsatz. Um den Anforderungen unreifer Frühgeborener gerecht zu werden haben sich immer mehr Formulanahrungen durchgesetzt, welche in ihrer Zusammensetzung den spezifischen Bedürfnissen dieser Kinder angepaßt sind.

Bei der Entwicklung solcher Spezialnahrungen müssen viele Besonderheiten, welche das Frühgeborene von einem Reifgeborenen unterscheiden, berücksichtigt werden. Beispielsweise besitzt ein Frühgeborenes kaum körpereigene Reserven und ist damit ständig auf eine optimale Versorgung von Außen angewiesen. Andererseits kann sein Organismus eine Überbelastung mit Nährstoffen schlechter kompensieren, da sowohl die StoffwechsellLeistungen, als auch die Nierenfunktion noch eingeschränkt sind. Der Bedarf an Kalzium und Phosphat zum Aufbau der Knochen ist sehr hoch und kann bei diesbezüglich unterversorgten Frühgeborenen zu schwerer Osteopenie und folglich zu Schädelverformungen und pathologischen Frakturen führen. Beim Frühgeborenen befinden sich einige Organsysteme, wie beispielsweise das zentrale Nervensystem und die Retina in raschem Aufbau. Eine ausreichende alimentäre Versorgung mit speziellen Fettsäuren, den LC-PUFAS ist hier von entscheidender Bedeutung⁴⁹.

Dem Eiweißanteil der Nahrungen, als Hauptlieferant der Substrate zur Synthese körpereigener Substanz, wird bei der Herstellung von Spezialnahrungen ebenfalls besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Hier haben sich in den vergangenen Jahren Proteinhydrolysate in verstärktem Maße etabliert. Diesem Vorgehen liegt die Vorstellung zu Grunde, eine Nahrungsquelle anzubieten, die leicht bekömmlich ist und die der Sorge um eine Sensibilisierung gegen Kuhmilcheiweiß Rechnung trägt.

Gegenstand dieser Arbeit ist es, Unterschiede zwischen einer Milch mit Eiweißhydrolysat und einer Milch mit herkömmlichem adaptierten Eiweiß im Bezug auf deren Verträglichkeit und die Eignung zum raschen Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen zu finden.

Zu diesem Zwecke wurden zwei Studien durchgeführt. In einer ersten prospektiven klinischen Studie wurden Frühgeborene randomisiert zwei Gruppen zugeteilt, die entweder eine Milch auf Hydrolysatbasis oder eine nicht hydrolysierte Frühgeborenenmilch erhielten. Anschließend wurde der Nahrungsaufbau bei den kleinen Patienten während ihres stationären

Aufenthaltes ausführlich dokumentiert und hinsichtlich Differenzen zwischen den beiden Prüfgruppen untersucht. Dabei fanden die gegebenen Mengen und Steigerungsraten an enteraler Nahrung, sowie Magenreste und Stühle besondere Beachtung.

Diesen Untersuchungen schloß sich ergänzend eine klinisch-experimentelle Studie an, in der wir prüften, inwieweit sich die Art der gefütterten Milch auf die Verweildauer der Nahrung im Magen der Frühgeborenen auswirkt.

Dazu wurden die Halbwertszeiten der Magenentleerung bei Fütterung des Hydrolysats, der nicht hydrolysierten Frühgeborenenmilch sowie bei Gabe von Muttermilch mit Hilfe des ¹³C-Acetat-Atemtests verglichen. Bei diesem Test handelt es sich um ein modernes Verfahren, mit dem die Magenentleerungszeit ohne invasive Maßnahmen bestimmt werden kann.

Hauptteil

Theoretische Einführung

Bei der Digestion und Resorption von Nahrungseiweiß spielen eine Vielzahl von Einflußfaktoren eine Rolle. Neben der Art des Proteins selbst sind es insbesondere der Säuregehalt des Magens, die Motilität des Gastrointestinaltraktes, das Vorhandensein proteolytischer Enzyme sowie regulatorischer Peptide und die Ausstattung mit spezifischen Transportsystemen im Darm, welche das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Verdauung bestimmen. Wenn auch einige dieser Funktionen beim Frühgeborenen noch reduziert sind, weisen jedoch mehrere Studien darauf hin, daß sich deren Reifung durch einen vorsichtigen, aber frühen Nahrungsbeginn beschleunigen läßt. So zeigten Berseth et al.⁷, daß die Darmmotorik einer Gruppe Frühgeborener unter Gabe von Formelnahrung schneller ausreifte, als die derer, welche nur Wasser enteral erhielten. Aus dieser Studie kann man schließen, daß sich eine Verzögerung im enteralen Nahrungsaufbau ungünstig auf die Ausbildung einer regelhaften Darmmotilität auswirkt. Zu übereinstimmenden Ergebnissen kamen Dunn et al.²⁸, La Gamma et al.⁵², Ostertag et al.⁷¹ sowie Slagle und Gross⁸⁶, deren Untersuchungen ergaben, daß frühzeitige Fütterungen den Zeitraum der parenteralen Ernährung verkürzten und eine rein enterale Ernährung rascher erzielt werden konnte. Weiterhin beobachteten sie eine verringerte Inzidenz an Cholestase und einen verbesserten Kalziummetabolismus. Dennoch erfolgen an vielen Kliniken die ersten oralen Fütterungsversuche immer noch relativ spät, da einige Studien einen frühen enteralen Nahrungsbeginn mit einer erhöhten Inzidenz an nekrotisierenden Enterokolitiden (NEC) assoziiert hatten. Genzel-Boroviczény et al.³⁶ fanden jedoch in einer retrospektiven multizentrischen Studie, daß auch ein Nahrungsbeginn mit kleinen Mengen bereits drei Stunden nach Geburt nicht zu einer Erhöhung der NEC-Inzidenz führt.

Eine übliche Vorgehensweise beim Start der enteralen Ernährung Frühgeborener ist derzeit, gleich nach Geburt, oder wenige Stunden später, geringe Mengen einer Glukoselösung zu füttern und noch am ersten oder zweiten Tag mit der Gabe einer Milchnahrung zu beginnen. Sobald möglich, sollte dazu Muttermilch verwendet werden, da diese zahlreiche immunologische Vorteile gegenüber einer industriell gefertigten Nahrung aufweist¹⁴. Während die Erkenntnisse über den Nutzen von Muttermilch als passiven Infektionsschutz für

reife Neugeborene schon lange bekannt sind und durch eine Vielzahl an Studien belegt werden, haben erst neuere Untersuchungen⁸⁴ bestätigt, daß diese Mechanismen auch Frühgeborenen zu Gute kommen.

Allerdings gestaltet sich die Versorgung kleiner Frühgeborener mit Muttermilch schwieriger, da diese häufig nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung steht. Wenn es auch in der Regel zum Milcheinschuß bei den Müttern kommt, so sind die Mengen doch meist gering oder nehmen bald wieder ab. Problematisch ist dabei auch, daß gerade kleine Frühgeborene aufgrund ihrer Unreife oft noch nicht an der Brust der Mutter gestillt werden können. Obwohl schon etwa ab einem Gestationsalter von 24 Wochen die Fähigkeit zum Saugen besteht, ist ein koordiniertes Saugen und Schlucken häufig nicht bis zur 34. Woche post conceptionem möglich. Deshalb ist es meist üblich, daß vorhandene Muttermilch abgepumpt, zur Konservierung pasteurisiert und dann als Fläschchen oder über eine Magensonde gegeben wird. Auf diese Weise reduziert sich für die Mütter aber auch der physiologische Stimulus zur Milchproduktion, denn der Vorgang des Abpumpens kommt häufig nicht der intensiven Wirkung echten Stillens gleich⁹⁹.

Von einem Mangel an mütterlicher Milch sind besonders Frühgeborene mit niedrigem Gestationsalter betroffen. So fanden Yip et al.⁹⁷, daß von ihren vor der 29. Schwangerschaftswoche geborenen Patienten nur 42% Muttermilch erhielten, im Gegensatz zu 73% bei solchen der 33.-34. Schwangerschaftswoche. 83% der Kinder hatten wenigstens für einen gewissen Zeitraum Muttermilch erhalten. Die genannten Umstände verdeutlichen, warum die Mehrzahl der Patienten einer neonatologischen Intensivstation zumindest für einige Zeit auf die Versorgung mit einer Formelnahrung angewiesen ist.

Bei der Fertigung solcher Spezialnahrungen gilt Muttermilch nach wie vor in vielerlei Hinsicht als Referenz und Institutionen wie die ESPGHAN (European society of pediatric gastroenterology and nutrition) und die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) schreiben in den Richtlinien für Frühgeborenennahrungen für viele Inhaltsstoffe einen Mindestgehalt vor, der wenigstens dem von Muttermilch entspricht⁸³.

Heutige Frühgeborenennahrungen basieren im Normalfall auf Kuhmilch und unterlaufen zahlreichen Modifikationen, um dem Inhaltsspektrum von Muttermilch angepaßt zu werden. Muttermilch ist im Vergleich zu Kuhmilch wesentlich eiweiß- und ballaststoffreicher und reich an Laktose, Vitamin A und C, essentiellen Fettsäuren und Lipase.

Bezüglich der Proteinkomponenten zeigen sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen Kuhmilch und Frauenmilch²² (Tabelle 1).

Proteine	Humanmilch (in g / l)	Kuhmilch (in g / l)
Caseine	3,6	26
α_{S1}		10
α_{S2}		2,6
β		9,3
χ		3,3
γ		0,8
Molkenbestandteile		
β -Lactoglobulin	Spuren	3,2
α -Lactalbumin	2,8	1,2
Serumalbumin	0,6	0,4
Lysozym	0,4	Spuren
Lactoferrin	2,0	0,1
Immunglobuline	1,0	0,7

Tabelle 1: Vergleich der Proteinbestandteile von Humanmilch und Kuhmilch

Casein und Molkeneiweiß machen mit etwa 70% des Gesamteiweißes den nutritiven Proteinanteil in Muttermilch aus, der Rest setzt sich vornehmlich aus weiteren stickstoffhaltigen Bestandteilen zusammen, welche jedoch nur in geringem Maße vom Körper aufgenommen werden. So werden etwa Dreiviertel des mit der Muttermilch zugeführten Immunglobulins A (Ig A) wieder intakt ausgeschieden. Lactoferrin und Lysozym werden beim Erwachsenen nur in sehr geringen Mengen resorbiert^{6,24}. Zu welchen Anteilen diese Bestandteile die Darmschleimhaut von Frühgeborenen, welche eine höhere Permeabilität für Makromoleküle aufweist, durchdringen, ist nicht bekannt.

Das Verhältnis von Molkeneiweiß zu Casein beträgt bei Muttermilch ca. 60:40, bei Kuhmilch hingegen etwa 20:80. Deshalb muß bei der Herstellung von Milchpräparaten Casein zugunsten von Molkeneiweiß verringert werden. Von adaptiertem Kuhmilchprotein darf laut EU-Richtlinien dann gesprochen werden, wenn Molkeneiweiß nicht weniger als 50% der Gesamteiweißmenge ausmacht, der Gehalt an Aminosäuren den von Muttermilch nicht unterschreitet und Proteine weniger als 2,5 g / 100 kcal. betragen.

Tabelle 2 veranschaulicht die quantitativen Unterschiede einiger wichtiger Inhaltsstoffe von Kuhmilch, reifer Frauenmilch, sowie exemplarisch einer Säuglingsanfangs-, und einer Frühgeborenenmilch der Firma Humana⁶⁵.

Es sind enthalten in je 100 ml trinkfertiger Nahrung	Einheit	Kuhmilch	Reife Frauenmilch	Humana PRE Anfangsmilch	Humana 0 Frühgeborenenmilch
Brennwert in kcal	kJ / kcal	265 / 67	260 / 66	292 / 69	318 / 75
Eiweiß	g	3,3	1,3	1,4	2
Casein : Molkeeiweiß		80 : 20 %	42 : 58 %	40 : 60 %	49 : 51 %
Kohlenhydrate	g	4,5	6,9	7,5	7,8
davon Lactose	g	4,5	6,9	7,5	5,5
davon Maltodextrin	g				2,3
Fette	g	3,6	3,9	3,7	4
Linolsäure	mg	92	380	559	560
alpha-Linolensäure	mg	24	22	55	60
Mineralstoffe					
Calcium	mg	120	30	53	100
Phosphor	mg	92	15	31	56
Ca-P-Relation		1,3 : 1	2,0 : 1	1,7 : 1	1,8 : 1
Osmolarität	mosmol/l			330	270
Nährstoffrelation E : KH : F	kJ (kcal)			8 : 44 : 48 %	11 : 41 : 48 %

Tabelle 2: Vergleich einiger wichtiger Nahrungsbestandteile von Kuhmilch, Frauenmilch, Säuglingsmilch und Frühgeborenenmilch.

Aufgrund ihres raschen Wachstums haben Frühgeborene einen höheren Proteinbedarf als Reifgeborene. Das Ernährungskomitee der ESPGAN¹³ empfiehlt für Frühgeborenenahrungen mit 2,25-3,1 g Protein / 100 kcal. einen Eiweißgehalt, der den von adaptierter Milch übersteigt. Es ergibt sich damit bei einer Kalorienzufuhr von 130 kcal. / kg / d eine Eiweißmenge von 2,9-4,0 g pro kg und Tag. Diese Werte decken sich mit den Ergebnissen von Ziegler et al.⁹⁸, nach deren Untersuchungen aus den siebziger Jahren, eine optimale Proteinzufuhr bei 3,0-4,0 g / kg / Tag liegt. Ihre Forschungsgruppe hatte die Körperzusammensetzung menschlicher Abortfeten chemisch analysiert und daraus einen sogenannten Referenz-Foetus konstruiert, der unter anderem Aufschluß über durchschnittliche Proteinakkumulationsraten *in utero* gab.

Dem erhöhten Proteinbedarf kommt die Milch von Müttern Frühgeborener insofern entgegen, als sie besonders in den ersten 4 Wochen nach Geburt mehr Eiweiß enthält als die von Müttern, die gegen Termin gebären. So geben Lemons et al.⁵⁵ den Eiweißgehalt von Frühgeborenenmilch mit 1,5-2,1 g / 100 ml im Vergleich zu 1,3-1,8 g / 100ml von reifer Muttermilch an. Gross et al.^{37,38} stellten fest, daß Muttermilch reifer Neugeborener etwa 2 g Eiweiß / 100 ml enthält und dann in den folgenden Monaten stetig auf Werte von ca. 0,9 g / dl abfällt. Analysen von Frühgeborenenmilch ergaben in der ersten Woche Werte zwischen 2 und 3 g / 100 ml und 1,8 g / 100 ml nach einem Monat. Allerdings sind auch diese Mengen für ein adäquates Wachstum meist nicht ausreichend, da bei den geringen Milchmengen ein wesentlich höherer Eiweißgehalt nötig wäre, um den Bedarf zu decken. Lucas et al.⁵⁹

spekulierten nach einer Studie zur Untersuchung der Stickstoffmengen in Muttermilch von untergewichtigen Frühgeborenen sogar, daß diese Mütter nicht generell mehr Protein sezernierten, sondern sich der hohe Eiweißanteil aus einem Konzentrationseffekt ergibt. Zu diesem Schluß kamen sie, nachdem sich in den 588 untersuchten Milchproben ein reziprokes Verhältnis zwischen dem Proteingehalt und dem Milchvolumen gezeigt hatte.

Um die unumstrittenen Vorteile von Muttermilch zu nutzen und dennoch eine ausreichende alimentäre Versorgung der Frühgeborenen gewährleisten zu können, wurden sogenannte Muttermilchverstärker entwickelt. Dabei handelt es sich um Pulverprodukte, die zusätzliches hydrolysiertes Eiweiß, Kohlenhydrate in Form von Dextrin, aber auch Mineralstoffe wie insbesondere Kalzium und Phosphat enthalten und der Muttermilch nach Bedarf hinzugefügt werden. Mit ihrer Hilfe kann der Nährstoffgehalt der Milch ohne eine nennenswerte Erhöhung des Volumens gesteigert werden. Bei uns kommt das von der Firma Nestlé vertriebene FM 85[®] zum Einsatz. Im Gegensatz zum Vergleichsprodukt Eoprotin der Firma Milupa enthält FM 85[®] hydrolysiertes Eiweiß. Weiterhin sind weder die Vitamine A, E, C und K, noch Eisen enthalten (siehe Anhang A). Diese substituieren wir je nach Bedarf separat.

Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß sich mit dem vermehrten Energiegehalt auch die Osmolalität der Nahrung erhöht. De Curtis et al.²⁵ fanden, daß die Osmolalität angereicherter Muttermilch sogar höher liegt, als aus den Inhalten der Einzelkomponenten zu erwarten wäre. Sie vermuten, daß die in Muttermilch enthaltene Amylase eine Spaltung des Dextrinanteils der Muttermilchverstärker bewirkt und somit vermehrt osmotisch aktive Oligosaccharide vorliegen. Die Osmolalität einer Nahrung sollte allerdings besonders bei Frühgeborenen Berücksichtigung finden, da sich die Magenentleerung bei Gabe von Nahrungen mit hoher Osmolalität verzögern kann⁷². Überdies sind in mehreren Studien hyperosmolare Lösungen als ein pathogenetischer Faktor bei der Entstehung der Nekrotisierenden Enterokolitis angesehen worden³. In neueren Untersuchungen wird hingegen der Einfluß der Osmolalität einer Nahrung auf die Pathogenese der NEC bezweifelt⁷⁴.

Zahlreiche Studien belegen, daß sich bei der Ernährung Frühgeborener in relativ schmalen Grenzen sowohl eine zu hohe als auch zu niedrige Zufuhr von Eiweiß nachteilhaft auf die Entwicklung auswirkt. Kashyap et al.⁴⁸ untersuchten die Auswirkungen unterschiedlicher Protein- und Energiezufuhr bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 900 und 1750 g. Sie stellten fest, daß eine tägliche Proteinmenge von 2,24 g / kg (bei 115 kcal. / kg /

Tag) bei diesen Kindern für ein adäquates Wachstum nicht ausreichend war und zu niedrigen Serumspiegeln von Albumin, Präalbumin, Harnstoffstickstoff und vielen Aminosäuren sowie geringen Retentionsraten der wichtigsten Nährstoffe führte. Zwei weitere Gruppen hingegen, die 3,6 g Protein / kg / Tag (bei 115 kcal. / kg / Tag) bzw. 3,5 g / kg / Tag (bei 149 kcal. / kg / Tag) erhalten hatten, erreichten gleichermaßen wünschenswerte Wachstumsraten und unterschieden sich trotz differierender Energiezufuhr weder in den Retentionsraten noch den untersuchten Plasmakonzentrationen. Bei ausreichendem Energiegehalt der Nahrung kann die Stickstoffretention mit steigender Proteinzufuhr kontinuierlich erhöht werden; Mengen über 4 g Eiweiß / kg / Tag bewirken jedoch keine vermehrte Retention. Während gemäß der American Academy of Pediatrics eine Proteinaufnahme von 2,25-5,0 g / kg / Tag keine schwereren negativen Auswirkung zeigt, führt eine Ernährung mit 6-9 g Eiweiß / kg / Tag zu metabolischer Azidose, Lethargie, Hyperpyrexie und erhöhten Aminosäurespiegeln, welche neurologische Schäden verursachen können¹.

Eine bilanzierte Proteinzufuhr ist nicht nur für den Körperaufbau und das Wachstum von Bedeutung, sondern auch ein entscheidender Faktor bei der Ausbildung der psychomotorischen Fähigkeiten. Bhatia und Mitarbeiter⁸ verglichen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1550 g die Auswirkungen von drei Formelnahrungen, die sich ausschließlich im Eiweißgehalt unterschieden (2,2; 2,7 und 3,2 g / 100 kcal.), auf Wachstum, Proteinstatus und das Verhalten, welches sie mittels des „Neonatal Behavior Assesment Scale“ einstufen. Abgesehen von unterschiedlichen Plasmakonzentrationen der Aminosäuren fanden sie keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Wachstums oder anderer biochemischer Meßwerte in den drei Gruppen. In den Ergebnissen der neurologischen Untersuchungen zu Orientierung, Gewöhnung und Stabilitätsmustern unterschieden sich die Gruppen allerdings signifikant und es wurde eine Korrelation zwischen den Plasmaamino säurespiegeln und den Verhaltensmustern festgestellt.

In einer prospektiven Studie mit 424 Frühgeborenen, die randomisiert entweder eine Standard-Formelnahrung für Reifgeborene oder eine energie- und proteinangereicherte Frühgeborenennahrung erhalten hatten, untersuchten Lucas et al.⁶⁰ den Entwicklungsstatus der Kinder im korrigierten Alter von 18 Monaten. Jene, welche mit der angereicherten Formula ernährt worden waren, wiesen deutlich bessere Leistungen in den mentalen, besonders aber den motorischen Funktionen auf. Dabei profitierten von der Frühgeborenennahrung in besonderem Maße die hypotrophen Frühgeborenen (SGA small for gestational age, Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile).

Diese Resultate legen nahe, daß auch in Bereichen der Proteinzufuhr, die ein adäquates Körperwachstum gewährleisten, eine weitergehende Verbesserung der Nahrung im Hinblick auf eine optimale Versorgung weiterer Organsysteme, wie beispielsweise des Nervensystems anzustreben ist.

Detaillierte Untersuchungen zur Eiweißquelle ergeben, daß durchaus nicht nur die Quantität des Proteins entscheidend ist, sondern auch dessen Qualität. Wenn man diese unter dem Aspekt der biologischen Wertigkeit, also dem Gehalt an essentiellen Aminosäuren betrachtet, so zeigen sich hier klare Abweichungen von den Verhältnissen beim Erwachsenen. Die unreifen Stoffwechsellleistungen eines Frühgeborenen äußern sich auch im eingeschränkten Aminosäuremetabolismus. So wird diskutiert, daß einige Aminosäuren wie Tyrosin, Cystein (und als Umbauprodukt damit Taurin) sowie Histidin, die der Erwachsene oder das reife Neugeborene synthetisieren kann, beim Frühgeborenen wahrscheinlich als essentiell eingestuft werden müssen. Beispielsweise bedingt der Mangel an hepatischer Cystathionase eine unzureichende Umwandlung von Methionin zu Cystein und damit niedrige Plasmacysteinspiegel⁹⁵. Ebenso kann eine Überlastung des Organismus mit Aminosäuren, deren Abbau unzureichend erfolgt, schädigend wirken. Bei Frühgeborenen, die große Eiweißmengen erhalten hatten und dadurch hohe Tyrosinspiegel im Plasma aufwiesen, wurden in späteren Untersuchungen niedrige Intelligenzquotienten beobachtet⁶⁷.

Ein weiteres Kriterium bei der Auswahl der Proteinkomponente einer Frühgeborenenernährung ist neben der Menge und Zusammensetzung des Eiweißes auch dessen chemische Struktur.

Seit einigen Jahren kommen vermehrt Formelnahrungen zum Einsatz, die Eiweißhydrolysate enthalten. Dabei lassen sich die Produkte nach dem Grad der Hydrolyse unterscheiden⁸³. Nur Produkte, deren Proteinkörper bis zur Elimination antigener Eiweißstrukturen extensiv hydrolysiert wird, kommen als therapeutisches Mittel zur Ernährung von Kindern mit nachgewiesener Kuhmilchallergie zum Einsatz. Diese sogenannten Therapienahrungen dürfen weder *in vitro* noch bei Tierversuchen *in vivo* zu allergischen Reaktionen führen. Als hypoallergen oder hypoantigen bezeichnet man Formulae mit geringergradig hydrolysiertem Protein, welche als sogenannte HA-Nahrungen vertrieben werden. Solche Milchprodukte werden häufig prophylaktisch bei Kindern aus Atopikerfamilien gefüttert, um der Entwicklung einer Allergie gegen Kuhmilcheiweiß vorzubeugen.

Die Verwendung von Eiweißhydrolysaten ist nicht neu. So werden beispielsweise Produkte mit hochgradig hydrolysiertem Casein bereits mehr als 40 Jahre zu therapeutischen Zwecken

hergestellt. Auch Hydrolysate auf Molken-, Soja- und Kollagenbasis dienen schon seit vielen Jahren der Ernährung von Kindern mit Kuhmilchallergien. Verglichen dazu werden allerdings erst relativ kurz Produkte auf den Markt gebracht, die Molke oder Casein in geringergradig hydrolysiertes Form enthalten.

Bei Frühgeborenen werden Hydrolysate nicht alleine wegen ihrer verminderten Antigenität eingesetzt, sondern auch, weil man sie für leichter verdaulich hält⁸⁹.

Die Hydrolyse ist allerdings nicht nur als eine Maßnahme zu sehen, die lediglich dazu führt, daß das Nahrungseiweiß in Form von kleineren Peptidketten oder gar einzelnen Aminosäuren vorliegt, sondern sie beeinflusst in komplexer Weise die Resorption der Proteinkomponente an sich, als auch die anderer Nahrungsbestandteile und wirkt sich damit mannigfaltig auf die Verdauung aus.

Aufgrund von zahlreichen Untersuchungen ist die Verwendung von Hydrolysaten nicht unumstritten.

Ein für die tägliche Praxis sehr relevanter Nachteil von Nahrungen mit hydrolysiertem Eiweiß ist deren schlechter, teilweise äußerst bitterer Geschmack. Daher ist es auf vielen Stationen üblich, daß man den Milchprodukten Süßstoff hinzufügt, um die kleinen Patienten besser zum Trinken bewegen zu können. Eine Studie zur Untersuchung der Akzeptanz von Hydrolysatnahrungen von Hauser et al.⁴³ ergab, daß die mit Molkenprotein-Hydrolysaten durchschnittlich erzielten Füttermengen signifikant unter denen von molkedominanten Standardnahrungen lag, die beobachtete Gewichtszunahme hingegen in den beiden Gruppen nahezu identisch war. Auch fanden sich keine Unterschiede in der Dauer der Fütterung, der Anzahl der Trinkpausen, der Stuhlfrequenz oder Häufigkeit von beobachteten Regurgitationen.

Peptide scheinen wesentlich besser resorbiert zu werden als freie Aminosäuren. Studien zeigen, daß bei Hydrolysatnahrungen im Vergleich zu Standardpräparaten, eine deutlich höhere Aminosäurenlast nötig ist, um vergleichbare Plasmaamino säurespiegel zu erzielen. Dennoch bleiben dabei die Konzentrationen einzelner Aminosäuren im Blut unter denen bei Gabe von nicht hydrolysiertes Milch gesehenen. Gemäß einer Studie von Rigo et al.⁷⁷ sind insbesondere die Plasmaspiegel der Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin erniedrigt, bei einigen Hydrolysatnahrungen jedoch auch Histidin, Valin, Leucin, Cystein, Methionin und Tryptophan. Threonin hingegen lag in signifikant erhöhten Konzentrationen vor. Eine Hyperthreoninämie sollte allerdings unbedingt vermieden werden, da sie laut einigen

Studien^{15-17,44,78} zu einer Erhöhung von Glycin im Hirngewebe und damit zu einer Imbalance der Neurotransmitter führen kann, welche negative Auswirkung auf die Hirnentwicklung hat. Auch die Resorption von Elektrolyten bleibt nicht unbeeinflusst⁷⁹. Beispielsweise reduziert sich bei Verwendung von Hydrolysaten die intestinale Aufnahme von Calcium und Phosphat. Es wurde vermutet, daß Caseinphosphopeptide durch ihre Eigenart die Lösung von Calcium zu fördern, im Normalfall zu einer verbesserten Calciumresorption beitragen. Da die Phosphataufnahme mit der Retention von Stickstoff und Calcium korreliert, wurde bei Frühgeborenen, welche Hydrolysate erhielten auch eine deutliche Reduktion der Phosphatresorption beobachtet. Das ist zum einen problematisch, da gerade Calcium und Phosphat, wie bereits erwähnt, essentiell für den raschen Knochenaufbau beim Frühgeborenen sind. Zum anderen bewirkt eine erhöhte Calciumexkretion aber auch eine schlechtere klinische Toleranz, da sie positiv mit dem Gewicht der Stühle korreliert ist. Man weiß, daß sich Calcium und Fettsäuren als entscheidende Faktoren auf die resultierende Festigkeit der Stühle auswirken⁷⁵. Die Aufnahme von Magnesium hingegen scheint von der Hydrolyse unbeeinflusst zu bleiben, da hier keine bedeutende Bindung an lösliche Eiweiße beobachtet wird⁷⁹.

Die geschilderten qualitativen Unterschiede zwischen der Elektrolytaufnahme bei Standard- versus Hydrolysatnahrung sollen anhand Tabelle 3 auch noch quantitativ dargestellt werden. Die Daten entstammen einer Stoffwechselstudie von Rigo et al.⁷⁷ zur Evaluation von Hydrolysatformulæ bei Frühgeborenen der 34. Schwangerschaftswoche am Ende ihres ersten Lebensmonats.

<i>Beobachteter Parameter</i>	<i>Standardnahrung</i>	<i>Molkenproteinhydrolysat</i>
Stickstoff-Absorption	90 %	83 %
Stickstoff-Retention	70 %	64 %
Phosphat-Absorption	89 %	78 %
Kalzium-Retention	45 mg / kg / d	48 mg / kg / d
Kalzium-Aufnahme	91 mg / kg / d	120 mg / kg / d

Tabelle 3: Aufgelistet sind die unterschiedlichen Absorptions- und Retentionsraten von Standardnahrungen und Molkenproteinhydrolysaten.

Als weiteren Nachteil bringt die Hydrolyse des Eiweißkörpers mit sich, daß die typische Emulsion des Milchfettes schwieriger zu bewerkstelligen ist, da kleine Peptidketten nicht im selben Maße Lipidtröpfchen stabilisieren können, wie es größere Eiweißkomplexe vermögen.

Das Ausmaß der Hydrolyse ist freilich von entscheidender Bedeutung. Während niedriggradig hydrolysiertes Eiweiß immer noch beträchtliche Mengen an verbleibendem antigenen Material enthalten kann, führt eine exzessive Hydrolyse zu einer deutlich erhöhten Osmolarität der Milch, zu einer Störung der physikalischen Funktion des Proteins und zu einer vermehrten Verfügbarkeit von freien Aminosäuren für chemische Reaktionen⁵³.

Beispielsweise können bei der Hitzebehandlung, welche notwendig ist, um die zur Hydrolyse eingesetzten Enzyme zu inaktivieren und in ihrer Antigenität zu reduzieren, Maillard Reaktionen ablaufen. Die daraus hervorgehenden Verbindungen aus Aminosäuren mit Zuckern weisen eine schlechtere oder aufgehobene Bioverfügbarkeit auf.

Maillard Reaktionen kommen vor allem zwischen der NH₂-Gruppe der basischen Aminosäure Lysin und Zuckern zustande. Da diese Amino-Gruppe nur beim randständigen Lysin oder eben der Aminosäure in ihrer freien Form für Reaktionen zur Verfügung steht, bietet ein gespaltenes Eiweiß auch mehr Reaktionsgruppen an.

Neben den zahlreichen Nachteilen von Hydrolysatnahrungen scheint jedoch ebenso eine Menge an Vorteilen die Verwendung dieser Produkte zu rechtfertigen

Hierfür zeigen Studien sowie die klinische Erfahrung der Neonatologen zwei entscheidende Argumente auf. Einerseits soll der Einsatz von Milchnahrungen auf Hydrolysatbasis bei Frühgeborenen das Risiko für die Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung gegen Kuhmilcheiweiß senken. Andererseits läßt sich eine gute Verdaulichkeit der Hydrolysate feststellen. Die Reduktion der Allergieraten mag wohl mit ein Grund für die ursprüngliche Einführung von Nahrungen mit hydrolysiertem Eiweiß bei reifen Neugeborenen gewesen sein. Einige bisher durchgeführte Studien liefern Hinweise für einen protektiven Effekt der Ernährung dieser Kinder mit einem hydrolysierten Eiweiß, viele weitere Untersuchungen sind noch Gegenstand momentaner Forschung. Bei Frühgeborenen hingegen spielen einige für diese Patientengruppe spezifische Aspekte eine Rolle.

Die Permeabilität des Gastrointestinaltraktes eines frühgeborenen Kindes ist deutlich höher als die eines Reifgeborenen, nimmt jedoch in den ersten Wochen post natum rasch ab^{10,47}. Ob dieser Umstand von Vor- oder Nachteil ist, wird unterschiedlich beurteilt. Einige Autoren vermuten, daß eine frühe Exposition dieser Kinder gegenüber Allergenen, bedingt durch besagte erhöhte Permeabilität, eher von Vorteil sein könne, da sich bei den Frühgeborenen eine noch schwache Immunreaktion beobachten läßt und somit eine Toleranzentwicklung vorstellbar sei. Andere Autoren hingegen postulieren eine den reifen Neugeborenen ähnliche Allergiegefahr von etwa 5 %^{58,82}. Definitive Aussagen zu den pathophysiologischen

Grundlagen des komplexen Themas der Allergie-Entstehung sind wohl in diesem Bereich bisher schwer zu treffen, da die Nahrung als nur einer der zahlreichen Risikofaktoren lediglich mit großem Aufwand in seiner Bedeutung eingeschätzt werden kann. Eine Evaluierung des Risikos, das von der Nahrungsquelle ausgeht, bedarf eines aufwendigen Studienaufbaus zur korrekten Erfassung aller einflußnehmenden Faktoren, sowie einer ausreichenden Fallzahl und eines genügend langen Beobachtungszeitraumes. Dennoch liegen einige solcher Untersuchungen vor und untermauern die Hypothese, daß bereits eine frühe Exposition der Kinder gegenüber Kuhmilchprotein von entscheidender klinischer Relevanz ist. Bei der Durchsicht der Literatur stellt man allerdings fest, daß sich das Patientenkollektiv der meisten Studien aus reifen, zu Termin Geborenen zusammensetzt. Für Frühgeborene und SGA liegen derzeit relativ wenige Daten vor. Daher wird im Folgenden auch ein Überblick über den Erkenntnisstand bei Reifgeborenen mit aufgeführt werden.

Konsens besteht weitestgehend darüber, daß Stillen der Allergieentstehung bei Neugeborenen vorbeugt. Der Nutzen von Muttermilch zeigt sich hierbei vor allem bei Hochrisiko-Kindern aus Atopikerfamilien. Lucas et al.⁵⁸ zeigten in einer prospektiven, randomisierten Studie an 777 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1850 g, daß die Fütterung mit Milchmahlungen auf Kuhmilchbasis zwar nicht das Gesamtrisiko für das Auftreten einer Allergie erhöhte. In der Subgruppe der Kinder aus Atopikerfamilien allerdings lag die Inzidenz von allergischen Reaktionen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten bei nicht mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen deutlich höher; bemerkenswert war besonders auch die Häufigkeit von Ekzemen. Untersuchungen von Chandra²¹ lassen ebenfalls auf den schützenden Effekt des Stillens, aber auch der Gabe von teilhydrolysierten Molkeneiweißpräparaten schließen. An einer Gruppe von 216 Hochrisiko-Neugeborenen untersuchten sie über 5 Jahre die Auswirkungen der verwendeten Nahrung auf die Manifestation von allergischen Reaktionsmustern, wie Nahrungsmittelallergien, Asthma und Ekzemen. Letztere beide waren signifikant seltener in den Gruppen zu beobachten, welche Muttermilch oder Molkenhydrolysatnahrung erhielten, im Gegensatz zur Gruppe der mit herkömmlichen Kuhmilchpräparaten gefütterten Kinder. Gegenüber den beiden Vergleichsgruppen zeigten sich am wenigsten Nahrungsmittelallergien in der Hydrolysat-Gruppe.

Übereinstimmende Ergebnisse erbrachte auch eine Studie von Marini et al.⁶³. Da hier neben der Nahrungsquelle noch weitere Risikoparameter untersucht wurden, konnte auf deren Bedeutung für die Pathogenese allergischer Symptome geschlossen werden. Folgende

Faktoren nahmen in der Reihenfolge ihrer Aufzählung an Effizienz abnehmend Einfluß auf die Allergie-Inzidenz: Art der Nahrung, frühes Abstillen, Fütterung von Rindfleisch und frühzeitige Einführung von Kuhmilch. Des weiteren korrelierte das Rauchen der Mütter in Gegenwart des Kindes mit der Allergierate.

Der protektive Nutzen des Stillens hängt gemäß einer Veröffentlichung von Hampton⁴² aus dem Jahre 1999 in entscheidendem Maße auch von den Ernährungsgewohnheiten der Mutter ab. Demnach soll eine von der Mutter eingehaltene Diät das Auftreten allergischer Symptome beim Kind reduzieren können, wenn sie vor der 22. Schwangerschaftswoche begonnen und bis zum Abstillen eingehalten wird.

Daß dabei beispielsweise von der Mutter aufgenommene und in die Milch sezernierte Kuhmilcheiweiße eine Rolle spielen könnten, legt eine Studie von Host et al.⁴⁵ nahe, welche ergab, daß sich das für Kuhmilchproteinallergien als ursächlich diskutierte Beta-Lactoglobulin auch in Proben von Muttermilch nachweisen lies.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß sich in einzelnen Studien auch eine gleich große, bzw. sogar erhöhte Allergie-Inzidenz für gestillte gegenüber Formula gefütterten Kindern fand⁸².

Der durch die Wahl der Nahrungsquelle erzielbare Schutz vor Allergisierungen betrifft vor allem Nahrungsmittelallergien, wie Untersuchungen von Halken et al.⁴¹ zeigten.

Eine Vielzahl klinischer Studien beweist, daß eine Reduktion der Inzidenz allergischer Symptome nicht nur durch das Stillen, sondern auch den Einsatz von Hydrolysaten erzielt werden kann.

Halken et al.⁴⁰ stellten fest, daß bei Neugeborenen mit zweifach positiver Familienanamnese, bzw. einfach positiver Familienanamnese in Kombination mit einem Nabelschnurblut-IgE-Titer größer 0,5 kU/l, sowohl Kuhmilchproteinallergien, als auch Fälle einer Kuhmilchproteinintoleranz bei der Verwendung eines Casein-Hydrolysates (Nutramigen) oder eines ultrafiltrierten Molkenproteinhydrolysates, innerhalb von 18 Monaten selten zu beobachten waren und keine Reaktionen auf die verwendeten Nahrungen auftraten.

Auch die Ergebnisse einer komplexen Studie von Fukushima et al.³⁴ unterstreichen deutlich, daß die Verwendung von Hydrolysaten eine Allergieentwicklung verhindern hilft. Die besten Resultate beobachtete man bei einer Untergruppe von Kindern, deren Mütter unter der strengen Auflage standen, ebenfalls nur Hydrolysate zu konsumieren. In dieser Gruppe (n=102) fand sich dann allerdings auch kein Kind welches im RAST-Verfahren

kuhmilchspezifische IgE aufwies, im Vergleich zu 6 % bzw. 3 % bei Säuglingen deren Mutter respektive sie selbst in irgendeiner Form Kuhmilcheiweiß ausgesetzt waren.

Die schwedische Forschergruppe um Oldaeus⁷⁰ kommt hingegen zu der Schlußfolgerung, daß bei 155 Neugeborenen aus Atopikerfamilien zwar ein schützender Effekt beim Einsatz von stark hydrolysierten Formulae innerhalb der ersten 18 Monate zu bemerken war, die Verwendung teilhydrolysierter Formulae jedoch keine signifikante Wirkung zeigte.

Einen aktuellen Überblick zum Thema der Rolle von Hydrolysaten in der Prävention von Allergien liefert ein Review des bei der Firma Nestlé angestellten Teams von Exl et al.³³ aus dem Jahre 1997, welches auf einer ausführlichen Literaturrecherche basiert. Demnach sei, wenn auch endgültige Empfehlungen noch nicht auszugeben wären, die Verwendung von Milchprodukten auf Hydrolysatbasis eine geeignete Maßnahme zur Prophylaxe allergischer Reaktionen bei Kindern aus Hochrisikofamilien. Zur Therapie von Säuglingen mit manifester Kuhmilchallergie seien allerdings nur vollhydrolysierte semielementare Nahrungen geeignet und somit eine Unterscheidung der Formulae bezüglich des Hydrolysegrades zu beachten.

Wie oben bereits erwähnt, begründet sich der weit verbreitete Einsatz von Hydrolysatnahrungen bei Frühgeborenen aber neben der Idee der Allergie-Prävention noch auf einer weiteren Vorstellung: der vielerorts postulierten besseren klinischen Verträglichkeit von Hydrolysaten.

Beispielsweise erhofft man sich von der Gabe einer Hydrolysatnahrung positive Auswirkungen auf die Defäkation bei Frühgeborenen, welche häufig zu Obstipation neigen, da diese Nahrungen in einigen Untersuchungen zu einer Erhöhung der Stuhlfrequenz geführt hatten^{46,66}.

Entscheidende Aspekte scheinen auch die bei Hydrolysaten beobachtete kürzere Gastrointestinale Passagezeit der Nahrung, sowie eine reduzierte Magenverweildauer zu sein⁸¹.

Beim Nahrungsaufbau Frühgeborener auf den Intensivstationen spielt die Geschwindigkeit der Magenentleerung eine bedeutende Rolle. Frühgeborene weisen eine sehr geringe Magenkapazität auf und die Fütterungen erfolgen in kurzen Abständen von üblicherweise 3 Stunden. Zur Abstimmung der zu fütternden Mengen, wird häufig der vor der nächsten Fütterung noch verbliebene Mageninhalt mittels Aspiration über eine Magensonde

festgestellt. Nur bei geringen oder fehlenden Magenresten wird eine Nahrungssteigerung erwogen werden. Eine Nahrungsintoleranz spiegelt sich, wie Studien belegen, in vermehrten Magenresten wider⁴. Somit kann die Dauer der Magenentleerung bei Fütterung der jeweiligen Milchprodukte als einer der möglichen Parameter zur Beurteilung der Verträglichkeit dieser Nahrung gelten. In diesem Kontext sind unsere Untersuchungen zur Magenentleerungszeit zu sehen.

Wie in vielen weiteren Gesichtspunkten auch, kann Muttermilch bei der Betrachtung der Magenentleerung als Referenz dienen. Zahlreiche Studien demonstrieren, daß Muttermilch den Magen Frühgeborener etwa doppelt so schnell passiert, wie Formelnahrung. Dabei beobachtete Cavell¹⁸ bei Muttermilch eine biphasische Magenentleerung mit einer initialen schnellen Phase; industrielle Milchnahrungen zeigten einen eher linearen Verlauf.

Ob der Zusatz von Muttermilchverstärkern die Magenentleerung bei Frühgeborenen beeinflusst, ist umstritten. Während Ewer et al.³² bei verstärkter Muttermilch eine deutlich verzögerte Magenentleerung beobachteten, fanden Mc Clure und Newell⁶⁴ keine signifikanten Unterschiede zwischen Muttermilch mit und ohne Zugabe von Muttermilchverstärkern.

Kommerzielle Milchnahrungen, deren Proteinkörper sich vornehmlich aus Casein zusammensetzt, zeigen in etwa selbe Entleerungsmuster wie Formulae bei denen Molkeneiweiß dominiert⁸⁸. Allerdings ist die Verwendung von caseindominanten Nahrungen bei Frühgeborenen ungünstig, da sie mit einer erhöhten Inzidenz an Fällen von metabolischer Azidose korreliert⁸⁵.

Auch zum Einfluß einer Hydrolyse der Eiweißbestandteile auf die Verweildauer der Nahrung im Magen liegen Ergebnisse vor. Einige Autoren stellten fest, daß die Magenentleerungszeit bei Fütterung von Molkenproteinhydrolysatnahrung im Vergleich zu caseindominanter Milch deutlich verkürzt ist^{9,89}.

Weniger gut untersucht ist bisher hingegen, ob sich die Magenentleerungszeit bei Verwendung eines Molkenproteinhydrolysates gegenüber aktueller nicht caseindominanter Frühgeborenenmilch, unterscheidet. Diese Fragestellung war Gegenstand der Untersuchungen des zweiten Teiles der vorliegenden Arbeit.

Die aufgeführten Vor- und Nachteile der Verwendung von Frühgeborenenennahrungen mit hydrolysiertem Eiweißkörper machen deutlich, weshalb nach wie vor Uneinigkeit bei der

Beurteilung dieser Produkte besteht. Der Einsatz von Hydrolysaten für die Ernährung Frühgeborener ist zwar inzwischen weit verbreitet, die Einschätzung ihrer klinischen Verträglichkeit bedarf jedoch noch weiterer Erforschung.

Die vorliegende Arbeit soll hierzu einen Beitrag leisten, indem geprüft wurde, inwiefern sich während des anfänglichen Nahrungsaufbaus bei Frühgeborenen konkrete Unterschiede aus der Benutzung eines Hydrolysatpräparates im Vergleich zu einer herkömmlichen Frühgeborenenmilch ergeben.

Methodik

Überblick

Die vorliegende Arbeit setzt sich aus zwei eigenständigen Teilen zusammen, welche im Folgenden als Studie A und Studie B bezeichnet werden. Da die Untersuchungen dazu sowohl zeitlich versetzt als auch an separaten Patientenkollektiven durchgeführt wurden, erfolgen die Erläuterungen zur Methodik in getrennten Abschnitten.

Gemeinsames Ziel der Studien war ein Vergleich des enteralen Nahrungsaufbaus bei kleinsten Frühgeborenen unter Verwendung einer Frühgeborenenespezialmilch mit hydrolysiertem Eiweiß versus einer ansonsten identischen Milch mit intaktem Proteinkörper.

In Studie A wurden hierzu bei Frühgeborenen, welche randomisiert eine der beiden Milcharten erhielten, die zu beobachtenden Nahrungsmengen, Stuhlfrequenzen, Magenreste und weitere Parameter registriert. Als primäre Zielgrößen galten die in den zwei Prüfgruppen verabreichten Mengen an Studiennahrung am 5. und 10. Lebenstag.

Anhand von Studie B sollte untersucht werden, welchen Einfluß die Art der verwendeten Nahrung auf die Magenentleerungszeit beim Frühgeborenen hat. Sinn dieser Messungen war es, einen zusätzlichen Faktor der Verträglichkeit der Studiennahrungen zu erfassen, welcher die Eignung für einen zügigen Nahrungsaufbau entscheidend beeinflusst.

Die eingesetzten Prüfnahrungen waren in Studie A und B identisch, sodaß sich der nachfolgende Abschnitt auf beide Untersuchungen bezieht.

Beschreibung der Prüfnahrungen

Zum Einsatz kamen handelsübliche Milchpräparate der Firma Humana[®] Milchwerke Westfalen e.G., welche zur Blindung der Studie mit den Bezeichnungen „LB 3“ und „LB 6“ kodiert wurden. Beide Produkte sind für den Einsatz als ausschließliche Nahrungsquelle für Frühgeborene, untergewichtige Säuglinge und Mangelgeborene konzipiert und entsprechen in ihrer Zusammensetzung den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Sie weisen einen Gehalt an essentiellen und semiessentiellen Aminosäuren auf, der mindestens dem von

Frauenmilch entspricht. Als Kohlenhydrate finden ausschließlich Laktose und Maltodextrin Verwendung. Der Fettkörper besteht zu 25% aus mittelkettigen Fetten (MCT) und enthält einen Zusatz an langkettigen mehrfach ungesättigten Triglyceriden (LC-PUFA). Auch das Verhältnis Protein zu Energie von 2,7 g/100 kcal. und die Calcium-Phosphor-Relation von 2:1 liegen im derzeit für optimal erachteten Bereich.

Humana LB 6 enthält als Eiweißbestandteil hypoantigenes Molkenproteinhydrolysat; die bei der Hydrolyse zerstörten Aminosäuren Glycin, L-Argenin, L-Histidin und Tryptophan sind in entsprechenden Mengen substituiert.

Humana LB 3 beinhaltet nicht-hydrolysiertes Eiweiß mit einem Casein : Albuminverhältnis von 49 zu 51, unterscheidet sich jedoch hinsichtlich seiner Inhaltsstoffe ansonsten nicht von LB 6. Somit war eine selektive Beurteilung des Einflusses der Hydrolyse möglich.

Tabelle 4 gibt eine detaillierte Übersicht über die genaue Zusammensetzung der verwendeten Prüfnahrungen.

Es sind enthalten in:		100 ml	100 kcal	130 kcal * (173 ml)
Protein	g	2	2,7	3,5
LB3: adaptiertes Eiweiß mit Casein : Molke = 49 : 51		LB6: Molkenproteinhydrolysat		
Fett	g	4	5,3	6,9
davon 25% MCT	g	1	1,3	1,7
davon gesättigte Fettsäuren	g	2,4	3,2	4,2
davon 0,2% n 3				
davon 0,2% n 6				
n 3 : n 6		1 zu 1		
Linolsäure	g	0,74	1	1,3
alpha-Linolensäure	mg	75	100	130
Linolsäure : alpha-Linolensäure		10		
Cholesterin	mg	26	35	45
Kohlenhydrate	g	7,8	10,3	13,4
Lactose	g	5,5	7,3	9,5
Maltodextrin	g	2,3	3	3,9
Mineralstoffe				
Natrium	mg	33	44	57
Kalium	mg	94	125	163
Calcium	mg	80	107	140
Magnesium	mg	8	11	14
Phosphor	mg	40	53	69
Chlorid	mg	64	85	111
Spurenelemente				
Eisen	mg	1	1,3	1,7
Zink	mg	0,83	1,1	1,4
Kupfer	mg	0,1	0,13	0,17
Jod	µg	10,5	14	18
Chrom	µg	2,5	3,3	4,3
Fluorid	mg	0,03	0,04	0,05
Mangan **	mg	0,05	0,06	0,08
Molybdän	µg	7	9,3	12
Vitamine				
Vitamin A	mg	0,068	0,09	0,117
Vitamin D3	µg	1,65	2,2	2,86
Vitamin E	mg	1	1,3	1,7
Vitamin K1	µg	4,5	6	7,8
Vitamin B1	mg	0,07	0,09	0,117
Vitamin B2	mg	0,13	0,17	0,23
Vitamin B6	mg	0,1	0,13	0,17
Vitamin B12	µg	0,17	0,22	0,286
Vitamin C	mg	8,6	11,5	15
Nikotinsäureamid	mg	1,5	2	2,6
Pantothensäure	mg	0,6	0,8	1
Folsäure	µg	11	15	19,5
Biotin	µg	5	6,7	8,7
Taurin	mg	4,5	6	7,8
Cholin	mg	5,5	7,3	9,5
Carnitin	µmol	7,4	9,9	13
Inositol	mg	3,1	4,1	5,3
Energie	kcal	75		
	kJ	315		
Energierelation: Durchschnittliche Anteile am physiologischen Brennwert				
Eiweiß : Fett : Kohlenhydrate				11:48:41
Osmolarität	mOsmol / l			260
Osmolalität	mOsmol / kg			300
renale Molenlast	mOsmol / kg			136
Ca / P Relation		2 zu 1		
* bei einer Ernährung von 130 kcal / kg Körpergewicht und Tag				
** Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde, Sozialpädiatrie, 13 : 908 (3-30 µg Mn / g Protein)				

Tabelle 4: Analyse der Inhaltsstoffe von LB-3 und LB-6. Nur der Eiweißanteil unterscheidet sich.

Studie A

Patientenkollektiv

Es wurden Frühgeborene der Neonatologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern rekrutiert. Die Untersuchungen erstreckten sich über den Zeitraum von Mai 1996 bis September 1997.

Einschlußkriterien

In die Studie aufgenommen wurden alle Frühgeborenen beiderlei Geschlechts, welche in der Frauenklinik Großhadern zur Welt gekommenen waren und folgende Kriterien erfüllten:

- Geburtstermin vor Vollendung der dreißigsten Schwangerschaftswoche
- Elterliches Einverständnis
- Keine bei Aufnahme auf die Intensivstation ersichtlichen, schweren Erkrankungen, wie z.B. Mißbildungen, Traumata oder Sepsis.

Ausschlußkriterien

Von der Studie ausgenommen wurden die Patienten unter folgenden Bedingungen:

- Schwere Stoffwechselstörungen
- Bei Geburt bekannte Gastrointestinale Dysfunktion
- Lebensbedrohliche Infektionen

Des weiteren wurden Kinder ausgeschlossen, bei denen aufgrund der Familienanamnese ein erhöhtes Allergierisiko anzunehmen war.

Studienaufbau

Neu in die Intensivstation aufgenommene Patienten wurden nach Einwilligung innerhalb des ersten Lebensstages anhand einer offenen Randomliste einer der beiden Prüfgruppen zugeteilt. Dabei bestand der einzige Unterschied in der Behandlung der Gruppen in der Art der

gegebenen Nahrung. Die „Humana-LB 3“-Gruppe erhielt die Frühgeborenen-Spezialnahrung mit herkömmlichem Eiweißanteil, die „Humana-LB 6“-Gruppe wurde mit der Milch mit Molkenproteinhydrolysat gefüttert.

Ansonsten erfuhren die Studienkinder keine von den üblichen Maßnahmen abweichende Therapie oder Diagnostik. Die Fütterung erfolgte über eine Magensonde. Auf die Weise konnten vor Beginn der nächsten Mahlzeit bestehende Magenreste mittels Aspiration über eine Spritze festgestellt werden. Falls Magenreste vorhanden waren, wurden diese wiederum sondiert und die folgende Mahlzeit um den entsprechenden Betrag verringert. Standard sind bei uns für diese Patientengruppe Fütterungsabstände von 3 Stunden, d.h. es resultieren 8 Mahlzeiten pro 24 Stunden.

Anhand des klinischen Bildes der Kinder, sowie Frequenz und Ausmaß von Magenresten und Stühlen wurden im Rahmen der Visiten die zu veranschlagenden Nahrungsmengen festgelegt. Der Aufbau der enteralen Ernährung erfolgte dabei schrittweise in den in Tabelle 5 angegebenen Verdünnungsstufen nach folgendem Schema:

- 1. Lebenstag: Gabe von 1-2 ml Milch pro Mahlzeit Verdünnungsstufe 1
- 2. Lebenstag: Steigerung um je 1 ml pro Mahlzeit (= 8 ml / 24 h) Verdünnungsstufe 2
- Ab 5 ml gut tolerierter Nahrung pro Mahlzeit: Verdünnungsstufe 3

	Verdünnung	Humana:Wasser
Stufe 1	1 Drittel Studiennahrung und 2 Drittel Wasser	1:2
Stufe 2	2 Drittel Studiennahrung und 1 Drittel Wasser	2:1
Stufe 3	Prüfnahrung unverdünnt	Humana pur

Tabelle 5: Einteilung der vorgegebenen Verdünnungsstufen.

Sobald Muttermilch zur Verfügung stand, sollte diese bevorzugt gefüttert werden. Wenn die bestehenden Mengen nicht ausreichend waren, wurde Studiennahrung in entsprechenden Mengen aufaddiert. Einige Kinder erhielten in Ergänzung zu dieser Diät den Muttermilchverstärker Nestlé FM 85[©] in Portionen von 0,5 bis 1,5 Meßlöffeln pro Mahlzeit zur Erhöhung der nutritiven Dichte. Auf das Ausmaß dieser Nahrungsanreicherung wird im Ergebnisteil gesondert eingegangen.

Der beschriebene Nahrungsaufbau entspricht dem auf Station üblichen Vorgehen bei diesen kleinsten Frühgeborenen, sodaß der Umstand der Studienteilnahme vorwiegend eine wesentlich detailliertere Protokollierung der alimentären Situation zur Folge hatte.

Datenerfassung

Das primäre Interesse galt bei der Betrachtung der Unterschiede zwischen den beiden Prüfgruppen objektiven klinischen Parametern wie den täglichen Füttermengen an Studiennahrung und Muttermilch, Beschaffenheit und Häufigkeit der Stühle sowie Anzahl und Ausmaß von Magenresten.

Zur Ermittlung der Daten dienten Protokollbögen, in welche die Stationsschwester zu jeder Fütterung der Kinder die aktuellen Werte eintrugen. Ergänzt wurden diese Informationen durch Einzelheiten aus den Patientenakten.

Insgesamt registrierten wir folgende Daten:

- Tägliche Menge an Studiennahrung und Muttermilch in ml
- Jeweilige Stufe der Verdünnung
- Zugaben von Muttermilchverstärker
- Zeitpunkt der ersten Gabe von Muttermilch
- Gewichtsverlauf
- Anzahl und Menge von Magenresten
- Stuhlfrequenz und Konsistenz
- Häufigkeit rektaler Anspülungen
- Personenbezogene Daten wie Maßen, Gestationsalter und Geburtsmodus
- Klinische Daten wie Apgar, Diagnosen, Beatmung etc.
- Komplikationen während des gesamten stationären Aufenthaltes
- Die Protokollierung erfolgte über die ersten 30 Tage

Auswertung und Statistik

Im Sinne einer einfach-blinden prospektiven klinischen Studie war den Ärzten und dem Pflegepersonal nicht bekannt, bei welchem der beiden Humana-Produkte es sich um das Hydrolysat handelte. Die Blindung war durch eine entsprechende Etikettierung der Milchflaschen mit den kodierten Namen „LB 3“ und „LB 6“ gegeben.

Die Schätzung der benötigten Fallzahl basierte auf eigenen Daten früherer Studien, in denen vergleichbare Studienkollektive von Frühgeborenen unter der 30. SSW am 5. Lebenstag Nahrungsmengen von 60 ± 37 ml aufwiesen. Demnach mußten bei einer Power von 95% 50 Patienten randomisiert werden, um mit einem Unterschied von 3ml pro Mahlzeit, bzw. 27ml pro Tag einen signifikanten Unterschied nachzuweisen.

Für die elektronische Datenverarbeitung verwendeten wir einen PC mit Microsoft Windows 95. Die Dateneingabe und Organisation erfolgte mit Hilfe des Programms „Excel 97“ der Firma Microsoft. Statistische Berechnungen und Darstellungen wurden mit Hilfe der Programme „SPSS für Windows Version 7.5.2G“ der Firma SPSS Inc. und „GraphPad Prism Version 2.0“ von GraphPad Software Incorporated realisiert. Als Testverfahren wurde, wenn nicht näher beschrieben, der nichtparametrische Test für zwei unverbundene Stichproben nach Mann-Whitney-Wilcoxon (U-Test) eingesetzt.

Ethik

Ein Antrag zur Durchführung der Studie wurde bei der zuständigen Ethikkommission in München gestellt und bewilligt. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit ihrer Novellierung (Tokio 1975; Hongkong 1985) wurden eingehalten.

Ein Risiko bestand für die Kinder nicht, da handelsübliche Nahrungen in den bereits üblichen Verdünnungen und Steigerungsstufen gegeben wurden.

Studie B

Beim zweiten Teil dieser Arbeit handelt es sich um eine klinisch experimentelle Studie, welche wir im Anschluß an Studie A durchführten, um einen weiteren Parameter, der bei der Verdauung einer Nahrung eine Rolle spielt, zu untersuchen: Die Magenentleerungszeit.

Da aus mehreren Untersuchungen bekannt ist, daß unterschiedliche Säuglingsnahrungen teilweise eine deutlich differierende Magenverweildauer aufweisen, sollte geprüft werden, ob sich auch für die zu beurteilenden Prüfnahrungen Humana LB 3 und LB 6 ein signifikanter Unterschied zeigen läßt. Intention war dabei auch, der Frage nachzugehen, ob möglicherweise eine beschleunigte Magenentleerung bei Fütterung von Hydrolysaten, einer der Gründe für die vielerorts postulierte bessere Verträglichkeit dieser Nahrungen sein könnte.

Als Referenz wurde bei diesen Versuchen die Magenentleerung unter Gabe von Muttermilch betrachtet. Die Ermittlung der Magenentleerungszeiten erfolgte mit Hilfe des ^{13}C -Atemtestes, einer Methode, die sich in den vergangenen Jahren zunehmend etabliert hat und als nichtinvasives und nicht strahlenbelastendes Verfahren gerade in der Pädiatrie bevorzugt Anwendung findet. Diese Studie wurde vorzeitig beendet. Die Gründe dafür werden im Ergebnisteil aufgeführt.

Patientenkollektiv

Für Studie B wurden Frühgeborene der Neonatologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern und der Neonatologischen Intensivpflegestation (NIPS) des Dr. von Haunerschen Kinderspitals ausgewählt. Grund für die Einbeziehung von Kindern der NIPS war der, daß für die Testungen Kinder gesucht waren, welche bereits einen stabilen klinischen Zustand aufwiesen und bei denen der Nahrungsaufbau weitestgehend erfolgt war. Da ältere Patienten jedoch häufig von Großhadern zur weiteren Therapie auf die NIPS verlegt werden, bot sich dieses Vorgehen an. Insgesamt wurden Messungen an 12 Patienten, davon 9 in Großhadern und 3 im Dr. von Haunerschen Kinderspital durchgeführt.

Einschlußkriterien

Die Auswahl eines Kindes für den Test erfolgte nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Information und Einverständniserklärung der Eltern. Bedingungen für die Teilnahme an der Studie waren im Einzelnen:

- Stabiler klinischer Zustand
- Stabiles Trinkverhalten
- Vorhandensein von Mengen an Muttermilch, die wenigstens für 2 Fütterungen ausreichen
- Keine Einnahme von Medikamenten, die die gastrointestinale Motilität beeinflussen
- Verfügbarkeit des Kindes für den Test an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zu je 3 Stunden

Ausschlußkriterien

Patienten konnten nicht in die Studie einbezogen werden, wenn einer der folgenden Gründe vorlag:

- Ausgeprägte Unreife
- Beatmungspflichtigkeit oder klinische Instabilität
- Begründeter Verdacht auf atopische Veranlagung
- Fehlende Einwilligung
- Anstehende Untersuchungen, die den Versuchsablauf stören würden

Studiendesign

Anhand der Untersuchungen sollten Aussagen über die Magenentleerungszeiten in Abhängigkeit von der Fütterung der drei folgenden Milcharten gemacht werden:

- Muttermilch mit Muttermilchverstärker (Nestlé FM 85)
- Humana LB 3 (Frühgeborenennahrung mit intaktem Eiweiß)
- Humana LB 6 (Frühgeborenennahrung mit hydrolysiertem Eiweiß)

Die Bestimmung der Magenentleerungszeiten erfolgte mit Hilfe des ^{13}C -Acetat-Atemtestes, dessen Funktionsweise zunächst erläutert werden soll.

Prinzip des ^{13}C -Acetat-Atemtestes

Bei diesem Test handelt es sich um ein Meßverfahren, welches durch die Verwendung von stabilen Isotopen eine gezielte Analytik von Stoffwechselmetaboliten erlaubt. Derartige Isotope haben bereits breiten Einzug in die medizinische Diagnostik gefunden und kommen im Bereich der Kinderheilkunde vorzugsweise bei der Testung auf Besiedelung des Magens mit *Helicobacter pylori* routinemäßig zum Einsatz. Der große Nutzen solcher Isotope für die Medizin ergibt sich aus zahlreichen günstigen Eigenschaften. Im Gegensatz zu radioaktiven Elementen ermöglichen sie eine diagnostische Anwendung, die keine Strahlenbelastung des Patienten birgt und keinerlei spezifische Vorsichtsmaßnahmen erforderlich macht. Weiterhin weisen stabile Isotope eine einfache Handhabung auf, da sie nicht einem natürlichen Zerfall unterliegen, somit länger gelagert werden können und sich meist problemlos in die gewünschten Tracer-Moleküle integrieren lassen. Der menschliche Organismus verstoffwechselt derart markierte Moleküle in der selben Weise, wie nicht markierte Verbindungen. Für den hier angewendeten Atemtest kam ^{13}C -Acetat zum Einsatz. Dabei handelt es sich um Essigsäure (CH_3COOH), bei der das Kohlenstoffatom der COOH -Gruppe durch ein ^{13}C -Isotop substituiert ist.

Die Bestimmung der Magenentleerungszeit funktioniert nach folgendem Prinzip: ^{13}C -Acetat wird in Form eines Pulvers der zu untersuchenden Milch hinzugefügt und diese in gewohnter Weise gefüttert. Nach der Entleerung des Acetats aus dem Magen wird dieses als niedermolekulares Substrat rasch im oberen Dünndarm resorbiert und in der Leber in kürzester Zeit zu $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert. Dieses wiederum wird wie gewöhnliches Kohlendioxid abgeatmet und kann in Form von Atemgasproben gesammelt werden. Die Analyse dieser Proben erfolgt anschließend mit Hilfe der Isotopen-Verhältnis-Massenspektrometrie und gibt Auskunft über die Relation von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ in der Atemluft. Da bei dieser Methode die Magenentleerung der geschwindigkeitslimitierende Faktor bis zum Anfluten des $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft ist, kann aus dem Anstieg des markierten Kohlendioxids auf die Magenentleerung geschlossen werden. Aus vorausgegangenen Studien weiß man, daß der Zeitpunkt der maximalen $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration im Atemgas gut mit der Halbwertszeit der Magenentleerung korreliert^{12,61}, wengleich er auch nicht damit gleichzusetzen ist. In der Studie von Braden et al.¹² zeigte sich bei Versuchen mit flüssigen Nahrungen eine hervorragende Korrelation der ermittelten maximalen $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung mit der mittels Szintigraphie registrierten Magenentleerungshalbwertszeit. Allerdings konnte ein relativ

konstanter Zeitversatz der im Atemtest gefundenen maximalen Abatmung von ca. + 30 Minuten gezeigt werden, welcher sich auf die für die Resorption und Verstopfwechslung des Tracers benötigte Zeit zurückführen läßt. Mehrere Untersuchungen haben die Validität dieses Verfahrens unter zeitgleicher Anwendung invasiver Kontrollmessungen bestätigt^{12,68}. Die Eignung für den Einsatz bei Frühgeborenen ist ebenfalls bereits durch Studien belegt⁹³.

Im folgenden Abschnitt werden Einzelheiten des Aufbaus der Studie B beschrieben und Details der Meßmethodik erklärt.

Methodik der Messungen für Studie B

Bei der Konzeption dieser Studie wurde die Tatsache, daß die Magenentleerung eine sehr variable Größe darstellt, welche zahlreichen Einflußfaktoren unterliegt, mehrfach berücksichtigt. Da es Ziel unserer Untersuchungen war, die Magenentleerungszeit (MEZ) bei drei verschiedenen Milcharten zu ermitteln, wurden die Messungen nicht an getrennten Gruppen durchgeführt, sondern bei jedem Frühgeborenen die MEZ jeweils mit allen 3 Nahrungen getestet. Dadurch sollte der Einfluß von interindividuellen Unterschieden der Verdauungsleistung minimiert werden. Dieses Vorgehen fand auch bei der Auswahl der statistischen Testmethode Berücksichtigung (siehe unter Auswertung). Weiterhin erfolgten die Messungen je Individuum stets mit identischen Volumina an Milch und zur selben Tageszeit, um auszuschließen, daß die Nahrungsmenge oder etwaige tageszeitlich bedingte Differenzen der MEZ die Ergebnisse beeinträchtigen. Dabei waren die Milchmengen interindividuell allerdings je nach Fortschritt des Nahrungsaufbaus unterschiedlich. Gemäß Studienprotokoll wurden zudem Kinder ausgeschlossen, die Medikamente erhielten, welche nachweislich die Magen-Darmmotilität beeinflussen. Schließlich wurde auch besonderer Wert darauf gelegt, daß die Probanden während der Untersuchungen absolut ungestört von jeglichen weiteren Maßnahmen waren.

Ablauf der Messungen

Vorbereitungen:

Wir suchten bei jedem Studienteilnehmer einen Zeitpunkt, an dem die Messungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen zur gleichen Uhrzeit durchgeführt werden konnten, ohne daß diese durch anstehende weitere Diagnostik beeinträchtigt werden würden.

Da bei den gewählten Patienten jeweils nur Restbestände an Muttermilch zur Verfügung standen, stellten wir sicher, daß diese für mindestens 2 Fütterungsrunden ausreichend waren. Die Muttermilch gaben wir dann am ersten Prüftag, um die Nahrung nur so häufig wie nötig zu ändern. LB-3 und LB-6 wurden an den folgenden 2 Meßtagen in randomisierter Reihenfolge verabreicht. Dabei versuchten wir die Auswirkungen des Nahrungswechsels zu minimieren, indem die jeweilige Prüfnahrung bereits zu mindestens einer Fütterungsrunde vor dem Test gegeben wurde.

Durchführung des Atemtests:

Die zu untersuchende Milchsorte wurde vor Beginn der Messungen in der üblichen Weise erwärmt und danach mit dem Tracer markiert. Dazu mengten wir der Milch 15 mg reinen ^{13}C -Natriumacetats in Form eines wasserlöslichen Pulvers bei. Wir verwendeten dafür ein Produkt der Firma Euriso-Top (CEA Gruppe; Saarbrücken / Saint Aubin Cedex, Frankreich), welches eine chemische Reinheit von über 98% aufweist.

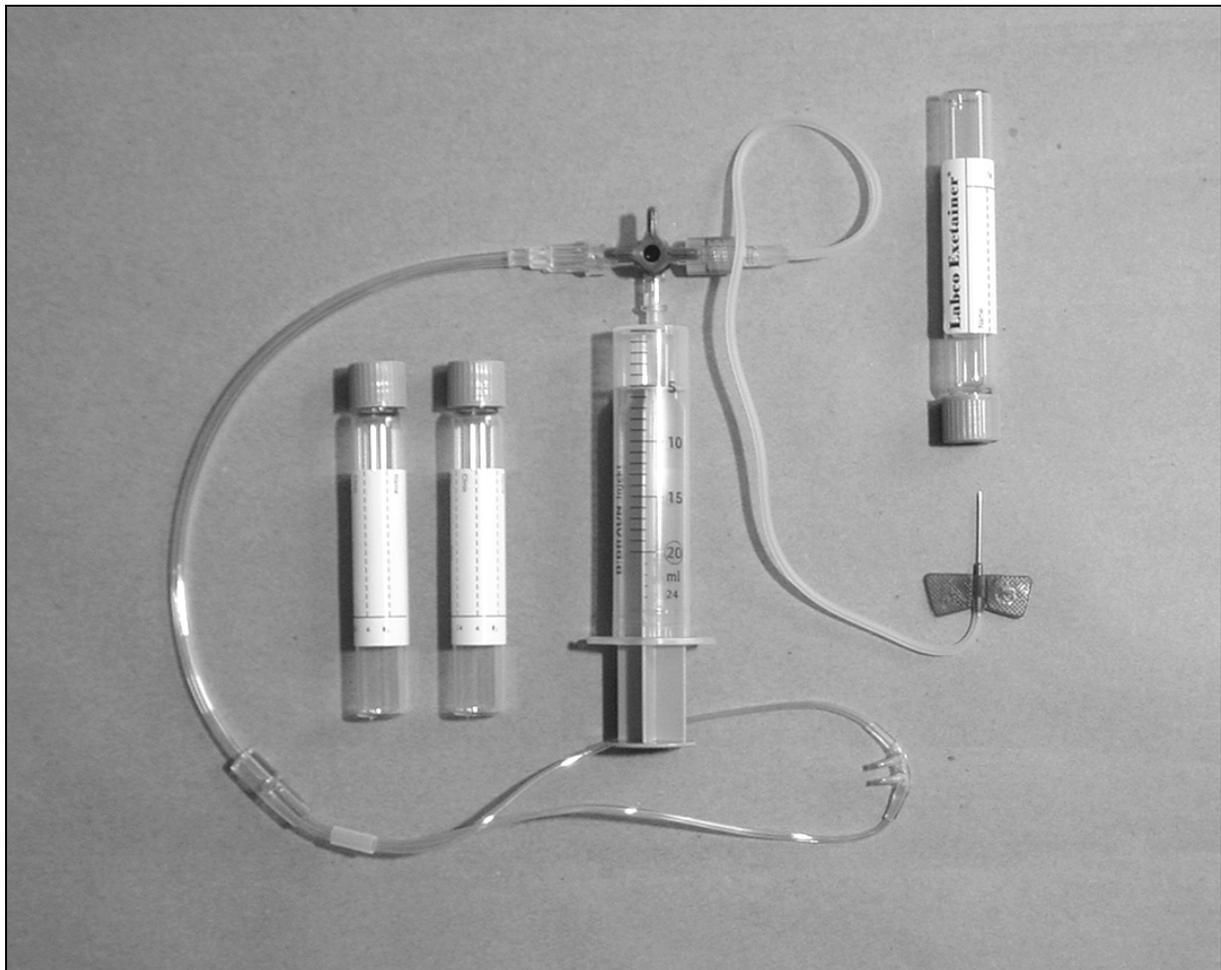
Jeweils vor Verfütterung der markierten Nahrung an das Kind wurden drei Atemgasproben gewonnen, welche zur Bestimmung des Basiswertes dienten. Danach erfolgte die Fütterung des Kindes je nach Trinkvermögen wahlweise über die Gabe als Fläschchen, oder via Magensonde. Minute 0 der Messung wurde als Ende der Nahrungsgabe definiert. Es schlossen sich nun Abnahmen der Atemluft in Abständen von 5 Minuten während der ersten halben Stunde, danach zu jeder 10. Minute an. Gemessen wurde insgesamt bis kurz vor Beginn der nächsten Fütterungsrunde, also über eine Zeitdauer von 160-180 Minuten. Während des Tests befand sich das Kind in seiner gewohnten Umgebung, also im Inkubator bzw. Kinderbett.

Zur Gewinnung der Atemproben bedienten wir uns der nachfolgend geschilderten Methodik: Zum Zeitpunkt der Abnahme der Atemluft hielten wir dem Frühgeborenen die kleinen Zylinderstücke einer Sauerstoffbrille direkt an die Nasenlöcher. Der gekürzte Schlauch dieser Sauerstoffbrille war mit einem Dreiwegehahn verbunden, über den das Atemgas in eine 20 ml Spritze gesogen werden konnte (siehe Graphik 1). Bei Frühgeborenen ist es freilich nicht wie bei kooperativen Erwachsenen möglich, hierbei ausschließlich Luft der Expirationsphase zu gewinnen. Auch eine atemsynchrone Abnahme der Ausatemluft scheint bei der hohen Atemfrequenz dieser Kinder nicht praktikabel. Vielmehr wurde bei uns genauestens darauf geachtet, daß der Mund des Patienten während der Abnahme komplett geschlossen war, das

Schlauchsystem möglichst gut im Naseneingang lag, das Kind ruhig atmete und die Aspiration der Atemluft in der selben und konstanten Geschwindigkeit erfolgte. Diese Vorgehensweise hat sich in der Regel gut bewährt, wie uns die Auswertungen der Proben bestätigten. Die Abnahme der Gasproben über eine Sauerstoffbrille wurde von den Patienten gut toleriert.

Die somit gewonnenen Atemproben mußten zur weiteren Analyse in Vakuümröhrchen, welche mit dem entsprechenden Abnahmezeitpunkt beschriftet waren, gebracht werden.

Dazu wurde nach Umstellung des Dreiwegehahnes der Gummiverschluß des Vakuümröhrchens mit der „Butterfly“-Nadel durchstoßen und der Inhalt der Plastikspritze in das Glasröhrchen transferiert. Nach Ende einer Messung lagen schließlich 24 mit Atemgas gefüllte Röhrchen vor.



Graphik 1: Materialien zur Gewinnung der Atemproben (Sauerstoffbrille für Frühgeborene, Dreiwegehahn, 20 ml Spritze, „Butterfly“-Nadelsystem, Vakuümröhrchen)

Wir benutzten die Glasröhrchen des Labco Exetainer Systems der Firma Labco Limited (in High Wycombe, Buckinghamshire, England), welche speziell für Atemtests mit ^{13}C gefertigt werden.

Die Analyse der Atemgase erfolgte im Stoffwechsellabor der damaligen Kinderpoliklinik Innenstadt (jetzt zum Dr. von Haunerschen Kinderspital gehörend) des Universitätsklinikums München. Dort wurde mit Hilfe eines Isotopen-Verhältnis-Massenspektrometers die Ratio von ^{13}C zu ^{12}C in jedem Teströhrchen bestimmt. Die ermittelten Quotienten setzte man dabei in Relation zum $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis des Pee Dee Belemnite Standards⁵⁶, einem international anerkannten Referenzgehalt für ^{13}C . Die so errechneten delta-Werte relativ zu PDB wurden als Anstieg über den jeweiligen Basiswert als sogenannte DOB-Werte (delta over baseline) angegeben, also als Differenzen zum Deltawert zu Zeitpunkt Null.

Als Resultat lagen schließlich Datenreihen in folgendem Format vor (Tabelle 6).

Sample Time	Sample Name	Amplitude	Delta-18/16	Delta-13/12
0	Patient Name + Tag	1,14	24,58	-21,00
0	Patient Name + Tag	0,68	24,47	-20,91
5	Patient Name + Tag	1,75	25,60	-2,94
10	Patient Name + Tag	1,98	25,59	18,98
15	Patient Name + Tag	2,64	25,06	28,68
20	Patient Name + Tag	1,88	24,57	40,83
25	Patient Name + Tag	2,10	24,78	48,33
30	Patient Name + Tag	1,79	24,93	56,43
40	Patient Name + Tag	1,92	25,18	61,08
50	Patient Name + Tag	2,32	25,00	68,52
60	Patient Name + Tag	1,94	24,94	62,30
70	Patient Name + Tag	2,27	25,13	55,18
80	Patient Name + Tag	2,49	25,29	46,71
90	Patient Name + Tag	3,50	25,09	43,86
100	Patient Name + Tag	1,31	24,87	34,99
110	Patient Name + Tag	2,88	24,82	34,72
120	Patient Name + Tag	2,39	24,78	31,18
130	Patient Name + Tag	1,89	24,75	28,46
140	Patient Name + Tag	2,12	25,01	24,84
150	Patient Name + Tag	2,70	24,93	17,70
160	Patient Name + Tag	2,34	25,16	13,31

Tabelle 6: Exemplarische Darstellung der Ergebnisse einer Meßreihe

Zur Erstellung der Kurven der Anflutung von $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft wurden nun die vorliegenden DOB-Werte (hier Delta-13/12) der drei Meßtage gegen die Zeitachse aufgetragen, sodaß sich eine Graphik wie in Abbildung 1 ergab.

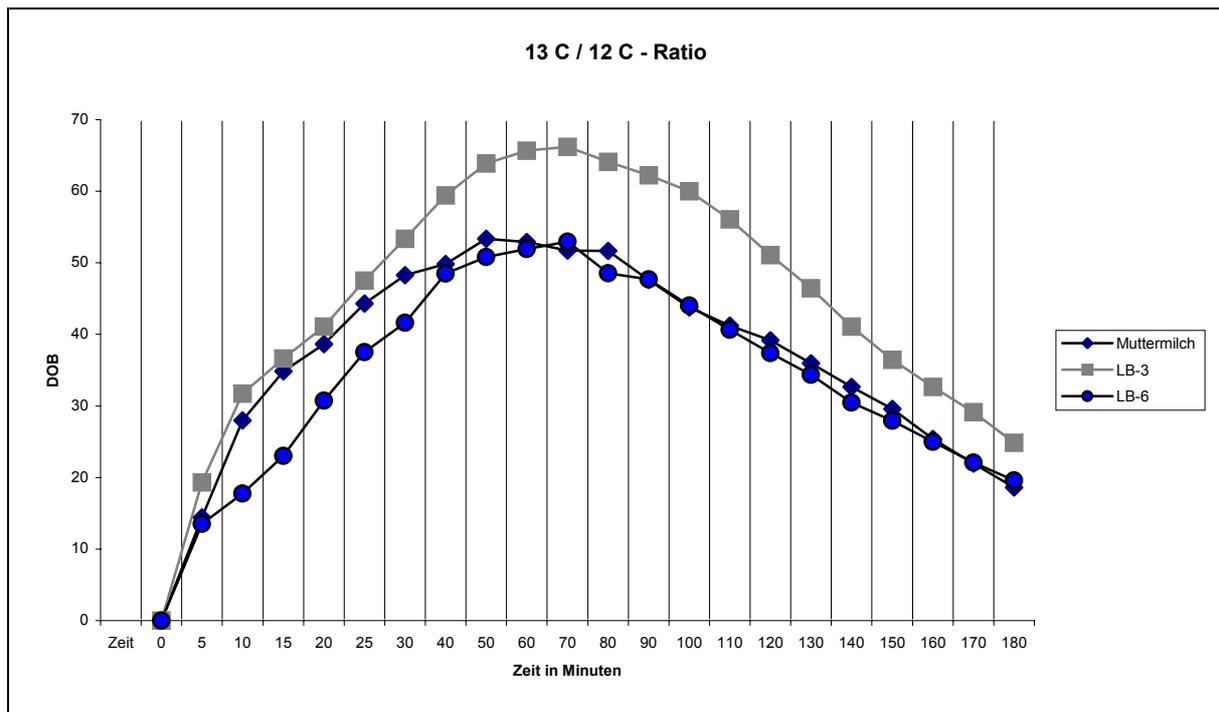


Abbildung 1: Graphische Darstellung des Anflutens $^{13}\text{CO}_2$ -haltiger Ausatemluft nach Fütterung des Tracers

Mathematische Kurvenanpassung

Es zeigt sich der Anstieg und nachfolgende Abfall $^{13}\text{CO}_2$ -haltiger Ausatemluft im zeitlichen Verlauf. Der Zeitpunkt der maximalen $^{13}\text{CO}_2$ -Expiration läßt sich graphisch abschätzen, indem man den jeweiligen Höhepunkt einer Datenreihe aufsucht und den entsprechenden Zeitwert abliest. Grundlage der statistischen Auswertung bildeten jedoch Zeitwerte, die nach einem von Ghoo et al.⁶¹ beschriebenen mathematischen Verfahren ermittelt wurden. Dieses Verfahren setzte Ghoo erstmalig für einen ^{13}C -Octansäure-Atemtest ein, es bewährte sich bei Braden et al.¹² jedoch auch für den ^{13}C -Acetat-Atemtest.

Es konnte gezeigt werden, daß sich die prozentuale kumulative Abatmung der gegebenen ^{13}C -Dosis durch die Formel

$$y = m(1 - e^{-\kappa t})^\beta$$

beschreiben läßt. Dabei bezeichnet y den Prozentwert der kumulativen Menge an abgeatmetem ^{13}C , t die Zeit in Stunden sowie m , κ und β Konstanten, wobei m die absolute kumulative Menge an gemessenem ^{13}C nach unendlich langer Meßdauer beziffert. Diese Formel basiert auf der Beobachtung, daß die Atemgaskurve das inverse Analogon zur szintigraphischen Magenentleerungskurve darstellt.

Als Zielgröße unserer Studie wurde die Halbwertszeit der Abatmung, also der Zeitpunkt zu dem sich 50% der verabreichten ^{13}C -Dosis in den Atemproben wiederfindet, gewählt. Diese leitet sich wie folgt aus oben genannter Formel ab:

$$t_{1/2} = (-1/\kappa) * \ln(1 - 2^{-1/\beta}).$$

Die Berechnung der gesuchten Halbwertszeiten erfolgte auf Grundlage der angegebenen Gleichungen in 2 Schritten. Im ersten Schritt wurden unsere Meßwerte einer mathematischen Kurvenanpassung mittels der erstgenannten Formel unterzogen. Wir verwendeten dazu das Programm Origin der Microcal Software Incorporation. Die daraus resultierenden Konstanten m , κ und β ermöglichten in einem zweiten Schritt durch Einsetzen in die zweitgenannte Formel die Berechnung der $t_{1/2}$.

Die somit bestimmten Halbwertszeiten wurden der jeweiligen Prüfnahrung zugeordnet und schließlich für die statistische Auswertung registriert. Es gilt hierbei nochmals daraufhinzuweisen, daß diese im Atemtest gefundenen Halbwertszeiten nicht mit den szintigraphisch gemessenen Magenentleerungshalbwertszeiten identisch sind, sondern dazu eine zeitliche Latenz aufweisen (siehe Seite 28-29).

Datenerfassung

Für Studie B erhoben wir, wie unten im Detail aufgeführt, sowohl allgemeine Angaben zu den Probanden, als auch spezielle Daten zu den am jeweiligen Prüftag gegebenen Meßbedingungen.

Allgemeine Patientenangaben:

- Gestationsalter
- Geschlecht
- Körpermaßen
- Apgar und Nabelschnurblut-pH
- Gründe der Frühgeburtlichkeit, Entbindungsmodus
- Diagnosen

Angaben zur Messung:

- Art der Fütterung

- Dauer der Fütterung
- Magenreste nach dem Test
- Zeitpunkt der Messung
- Lebenstag des Kindes
- derzeitige Nahrungsmenge
- Medikamente
- eventuelle Sauerstoffzufuhr

Die eigentliche Datengrundlage für die Bestimmung der Magenentleerungszeit bildeten die oben beschriebenen DOB-Werte des markierten Kohlendioxids zu den entsprechenden Meßzeitpunkten.

Auswertung und Statistik

Wie im Ergebnisteil beschrieben wird, brachen wir die Studie vorzeitig ab. Die Auswertung der gesammelten Daten hatte daher eher abschätzenden Charakter.

Zur Ermittlung der Halbwertszeiten bedienten wir uns der oben beschriebenen Methodik.

Als Hilfsmittel zur Auswertung kamen wie in Studienteil A ein PC mit Microsoft Windows 95 und die Programme Excel, SPSS und GraphPad zum Einsatz. Zusätzlich benützten wir die Programme SigmaStat (Version 1.0) der Jandel Corporation und Origin, Version 5 der Microcal Software Incorporation.

Für die statistische Auswertung wählten wir den Friedmantest, einen nichtparametrischen Mehr-Stichprobentest für verbundene Stichproben. Dieser Test eignet sich für unsere Studie insbesondere aus zwei Gründen. Erstens ist es möglich, mehr als 2 Einflußgrößen (in unserem Fall waren es die 3 unterschiedlichen Nahrungen) zu berücksichtigen. Zweitens ist es für den Friedmantest ohne Belang, ob beispielsweise die ermittelten Halbwertszeiten der einzelnen Kinder relativ zueinander verschoben sind, da durch die Bildung von Rangwerten ausschließlich die Prüfnahrungen untereinander verglichen werden.

Ergebnisse

Ergebnisse der Studie A

Grunddaten zu den Patienten

Insgesamt wurden 51 Frühgeborene der Neonatologischen Intensivstation Großhadern in die Studie einbezogen. Die Zufallsverteilung auf die beiden Prüfgruppen erfolgte mittels einer zu Beginn der Studie erstellten Randomliste.

Von diesen 51 Patienten verstarb ein Kind am zweiten Lebenstag. Bei weiteren 8 Patienten konnte keine vollständige Datenerhebung erfolgen, da nicht alle Teile der Protokollbögen vorhanden waren. Somit kamen die Daten von 42 Studienkindern zur Auswertung.

18 der Patienten verteilten sich dabei auf die fortan als „LB 3“ bezeichnete Gruppe, welche die Milch mit nicht hydrolysiertem Eiweiß gefüttert bekam. 24 Kinder wurden der Gruppe zugeteilt, die in Form von „Humana LB 6“ das Molkenproteinhydrolysat erhielt. Diese Prüfgruppe wird im Folgenden verkürzt „LB 6“ genannt.

Die vollständige Erfassung der Daten aller 42 Kinder war bis zum 5. Lebenstag möglich. Im Zeitraum zwischen dem 5. und 10. Lebenstag schieden 2 Kinder in LB 3 und 4 in LB 6 aus, da sie in andere Kliniken verlegt wurden. Die Verlegungen erfolgten in 5 Fällen aus organisatorischen Gründen, ein Kind der Gruppe LB 6 mußte mit der Diagnose einer NEC in eine kinderchirurgische Einrichtung überwiesen werden. Zusätzlich war bei einem Patienten der LB 3 Gruppe wegen unzureichend protokollierter Daten eine Beurteilung des Nahrungsaufbaus nur bis zum 5. Lebenstag möglich.

Somit ergeben sich für die statistische Auswertung des 10. Lebenstages reduzierte Gruppengrößen von 15 (LB 3) und 20 (LB 6) (siehe Tabelle 7).

Gruppe	Gruppengröße Tag 5	Gruppengröße Tag 10
LB 3	n = 18	n = 15
LB 6	n = 24	n = 20

Tabelle 7: Die Gruppengröße reduzierte sich bis Tag 10 in LB-3 um 3, in LB-6 um 4 Patienten.

Hinsichtlich ihrer Grunddaten sind die Patienten der beiden Kollektive weitestgehend ähnlich. So unterscheiden sie sich nicht signifikant im Bezug auf die Geburtsgewichte, die Geschlechtsverteilung, die Dauer der Schwangerschaft, den pH-Wert des Nabelschnurblutes, oder die Höhe der Apgar-Werte. Alle Basisdaten der beiden Prüfgruppen sind normalverteilt und in den folgenden Tabellen 8 - 12 gegenübergestellt.

Geburtsgewichte in g

Gruppe	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LB 3	18	530	1290	992,5	235,1
LB 6	24	590	1500	994,6	277,8

Tabelle 8

Geschlechtsverteilung

Gruppe	n	♀	♂	Prozent Mädchen	Prozent Jungen
LB 3	18	7	11	38,9	61,1
LB 6	24	9	15	37,5	62,5

Tabelle 9

Dauer der Schwangerschaft

Gruppe	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LB 3	18	24	30	27,31	1,92
LB 6	24	24	30	27,23	1,87

Tabelle 10: Gestationsalter in Wochen

pH-Wert des Nabelschnurblutes

Gruppe	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LB 3	16	7,25	7,40	7,31	0,039
LB 6	20	7,03	7,38	7,28	0,090

Tabelle 11: Insgesamt waren bei 6 Kindern keine Angaben zum pH-Wert vorhanden (siehe Tab. 13).

Mittlere Höhe der Apgar-Scores

Gruppe	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LB 3	18	2	9	6,51	1,52
LB 6	24	1	10	6,91	1,48

Tabelle 12: Es wurden je Kind die Apgar-Werte der Minuten 1,2,5 und 10 registriert.

Die Aufstellung läßt erkennen, daß die Jungen mit rund 60 % in der Überzahl waren, sich diese Ungleichheit jedoch in LB 3 wie in LB 6 widerspiegelt.

Auch die unterschiedlichen Arten der Entbindung kamen in den Prüfgruppen mit ähnlicher Häufigkeit zur Anwendung. Mehrheitlich wurde per Sectio oder vaginal entbunden; in beiden Gruppen waren zwei Not-Sektionen zu verzeichnen (Tabelle 13).

Entbindungsmodus			
Gruppe	Sectio	Spontan	Not-Sectio
LB-3	12	4	2
LB-6	18	4	2

Tabelle 13

Da das Gestationsalter wesentlichen Einfluß auf die Reife und damit den klinischen Zustand der Kinder hat, wird dessen Verteilung anhand Abbildung 2 nochmals eingehender illustriert.

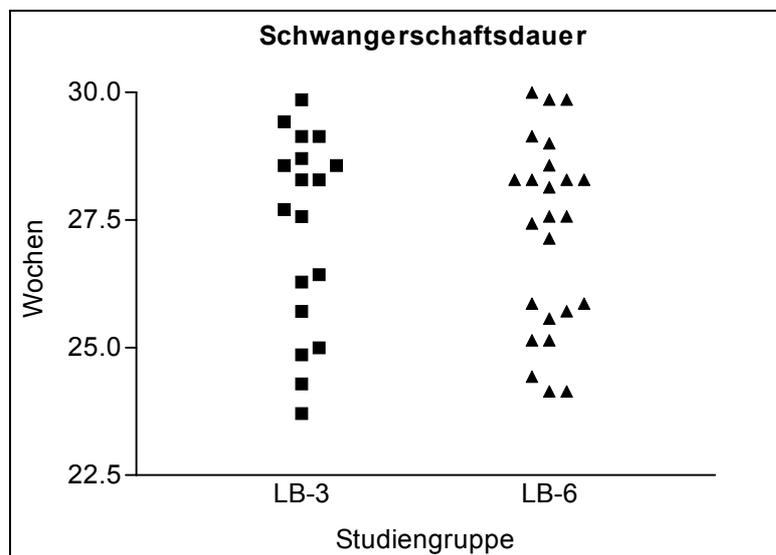


Abbildung 2

Die Graphik verdeutlicht, daß in keiner Prüfgruppe vermehrt Patienten mit besonders niedrigem oder hohem Gestationsalter vertreten waren.

Weiterhin bestanden zwischen den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Gründe für die Frühgeburtlichkeit, der pränatal erfolgten therapeutischen Maßnahmen oder der diagnostizierten Erkrankungen bzw. Komplikationen. Ein Kind der Gruppe LB-6 mußte wegen einer Nekrotisierenden Enterokolitis verlegt werden und schied somit nachträglich aus der Studie aus.

In Anhang B findet sich eine Übersicht über die wichtigsten Grunddaten zu den einzelnen Patienten.

Enteraler Nahrungsaufbau

In den nun folgenden Darstellungen werden die Mengen an enteral zugeführter Nahrung beschrieben. Wie bereits erwähnt, waren neben der reinen Studiennahrung auch Muttermilch und Muttermilchverstärker Bestandteile der Diät und die Steigerung der Nahrungsmengen erfolgte in definierten Verdünnungsstufen. Um der Tatsache, daß die Patienten unterschiedlich viel wogen, Rechnung zu tragen, sind alle Werte auf das jeweilige Körpergewicht in Kilogramm bezogen worden. Die Berechnungen basieren dabei auf den entsprechenden aktuellen Tageswerten.

Für statistische Vergleiche der beiden Prüfgruppen wurden die kumulativen Beträge der jeweiligen Nahrungskomponente bis zum 5. und 10. Lebenstag herangezogen. Diese Aufsummierung der jeweiligen Tagesmengen entspricht einem Vergleich der integrierten Nahrungsmengen, also der „area under curve“.

Gesamt mengen enteraler Nahrung

Ein Vergleich der registrierten Gesamt mengen an enteraler Nahrung macht deutlich, daß der Nahrungsaufbau in den beiden Gruppen mit einer sehr ähnlichen Steigerungsrate, jedoch großer interindividueller Varianz erfolgte. Für den Verlauf der täglich zugeführten Mengen an Studienmilch plus Muttermilch ergibt sich für die ersten 10 Lebenstage folgendes Bild (siehe Abbildung 3):

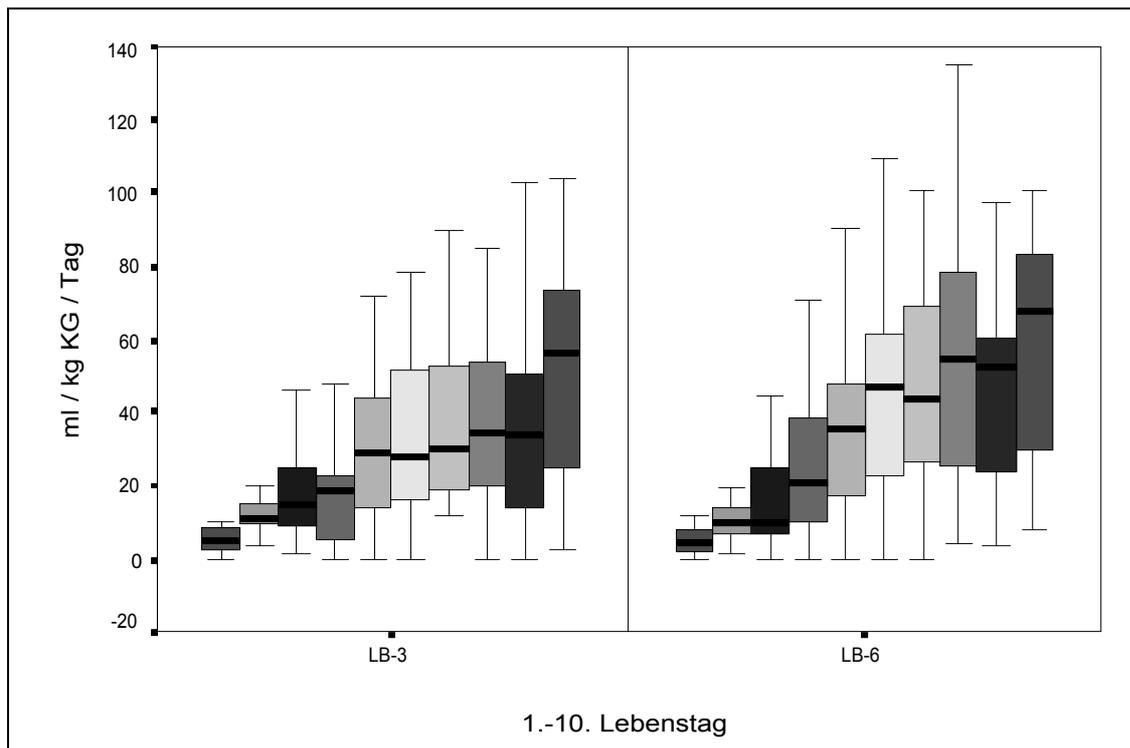


Abbildung 3: Vergleich der verabreichten Gesamtmengen enteraler Nahrung über die Tage 1-10. Gezeigt sind die Mediane, 25. und 75. Quartil sowie kleinste und größte Werte je Gruppe.

Während bis etwa zum dritten Lebenstag die Nahrung annähernd gleich gesteigert werden konnte, überwiegen nach dem fünften Lebenstag die mittleren Füttermengen in der LB 6-Gruppe. Tabelle 14 stellt die am 5. und 10. Lebenstag in den beiden Gruppen registrierten Nahrungsmengen in ml pro kg Körpergewicht und Tag dar.

Gesamtmengen enteraler Nahrung an den Tagen 5 und 10							
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Tag 5	LB-3	18	29,1	0,0	71,4	14,0	44,6
	LB-6	24	35,2	0,0	107,4	16,8	47,3
Tag 10	LB-3	15	56,7	2,7	103,4	20,8	73,6
	LB-6	20	67,7	7,8	100,0	29,0	84,3

Tabelle 14

Demnach bekamen die Patienten der LB-6 Gruppe am 10. Lebenstag mit 68 ml gegenüber 57 ml in der LB-3 Gruppe im Median rund 19 % mehr Milch gefüttert. Bedingt durch die große Streuung der Werte weist dieser Unterschied keine statistische Signifikanz auf. Als Testverfahren wurde, da die Daten nicht normalverteilt sind, der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test) mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt.

Um eine Aussage über die insgesamt verabreichten Nahrungsmengen treffen zu können, wurden die erzielten Tageswerte bis zu den Lebenstagen 5 und 10 aufaddiert und miteinander verglichen (Tabelle 15).

Gesamt mengen enteraler Nahrung von Tag 1-5 und 1-10							
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Summe Tag 1-5	LB-3	18	74,1	20,3	198,6	50,0	116,5
	LB-6	24	79,4	8,0	253,4	43,5	124,1
Summe Tag 1-10	LB-3	15	236,9	142,4	577,1	148,3	283,8
	LB-6	20	314,6	83,0	640,8	214,1	438,4

Tabelle 15: Gezeigt sind die kumulativen Werte über die Tage 1-5 bzw. 1-10.

Kinder der LB-6 Gruppe hatten bis Tag 10 im Median ein enterales Nahrungsvolumen von 315 ml pro kg Körpergewicht konsumiert, in LB-3 waren es 237 ml. Wiederum fallen die großen Standardabweichungen auf. Die Differenzen zwischen den Studiengruppen waren weder für die Summe Tag 1-5 noch für Summe Tag 1-10 statistisch signifikant (U-Test; $p < 0,05$).

Verfügbarkeit von Muttermilch

Gemäß Studienprotokoll wurde dem Kind, sobald Muttermilch der eigenen Mutter zur Verfügung stand, diese bevorzugt gefüttert. Der Zeitpunkt, ab dem dies der Fall war, lag in beiden Studiengruppen übereinstimmend um den dritten bis vierten Lebenstag (Tabelle 16):

Beginn der Gabe von Muttermilch

Gruppe	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
LB 3	1	6	3	3,4	1,3
LB 6	2	8	3	3,6	1,6

Tabelle 16: Alle Zahlenangaben stehen für die Anzahl verstrichener Tage ab der Geburt.

Auch die Betrachtung der nachfolgenden Zeit läßt erkennen, daß sich die Verfügbarkeit von Muttermilch in den Prüfgruppen nicht unterschied (Abbildung 4).

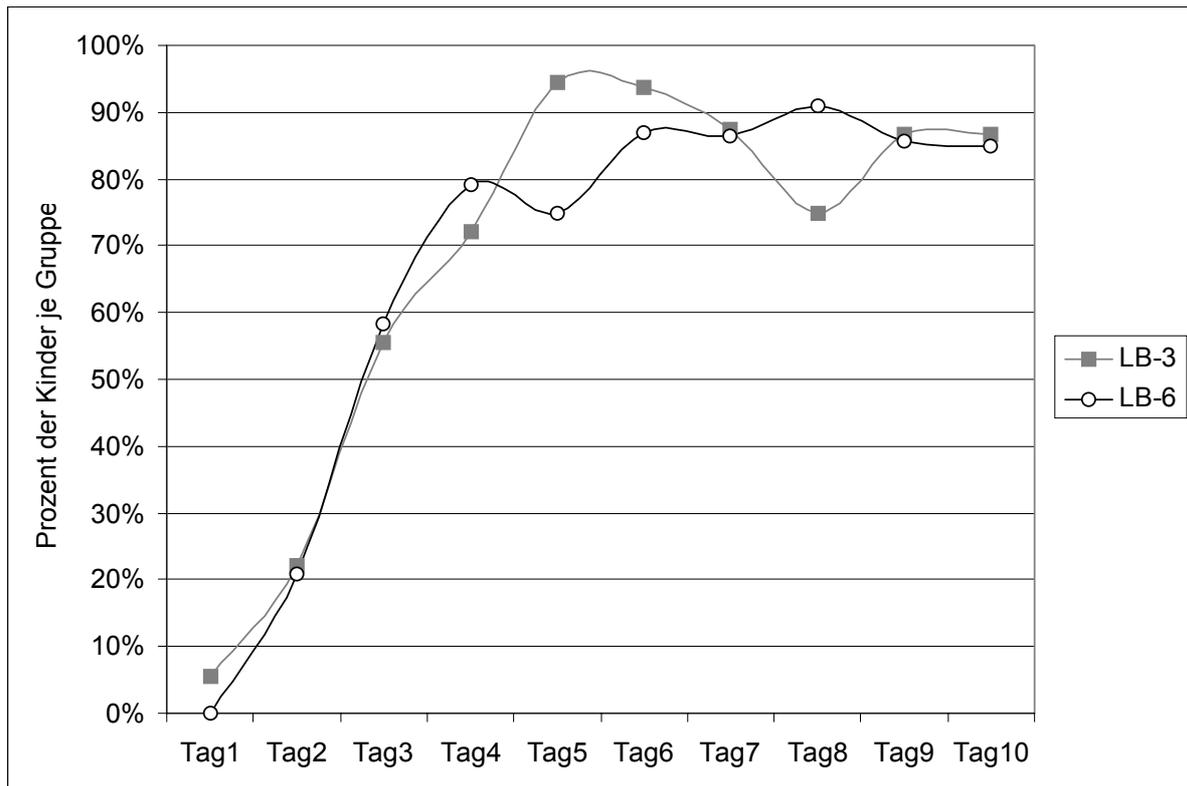


Abbildung 4 zeigt den Prozentsatz der Kinder einer Gruppe, die am jeweiligen Lebenstag Muttermilch erhielten.

Ab dem fünften bis sechsten Lebenstag erhielt die Mehrheit der Frühgeborenen beider Gruppen zumindest anteilig Muttermilch. Bereits am dritten Lebenstag war dies für circa die Hälfte, am vierten Lebenstag für etwa Dreiviertel der Kinder der Fall. Lediglich ein Patient der LB 6-Gruppe bekam während des ganzen Erfassungszeitraumes ausschließlich Studiennahrung gefüttert.

Als Bedingung für das deutliche Übereinstimmen der Verfügbarkeit von Muttermilch kann die Tatsache gesehen werden, daß sich die beiden Patientenkollektive bezüglich des Gestationsalters, sowie der Gründe für die Frühgeburtlichkeit kaum unterschieden.

Gegebene Mengen Muttermilch

Eine separate Betrachtung der verabreichten Mengen an reiner Muttermilch zeigt die weitgehende Übereinstimmung der beiden Gruppen. Abbildung 5 stellt die in LB-3 und LB-6 an den ersten 10 Lebenstagen beobachteten Muttermilchmengen gegenüber.

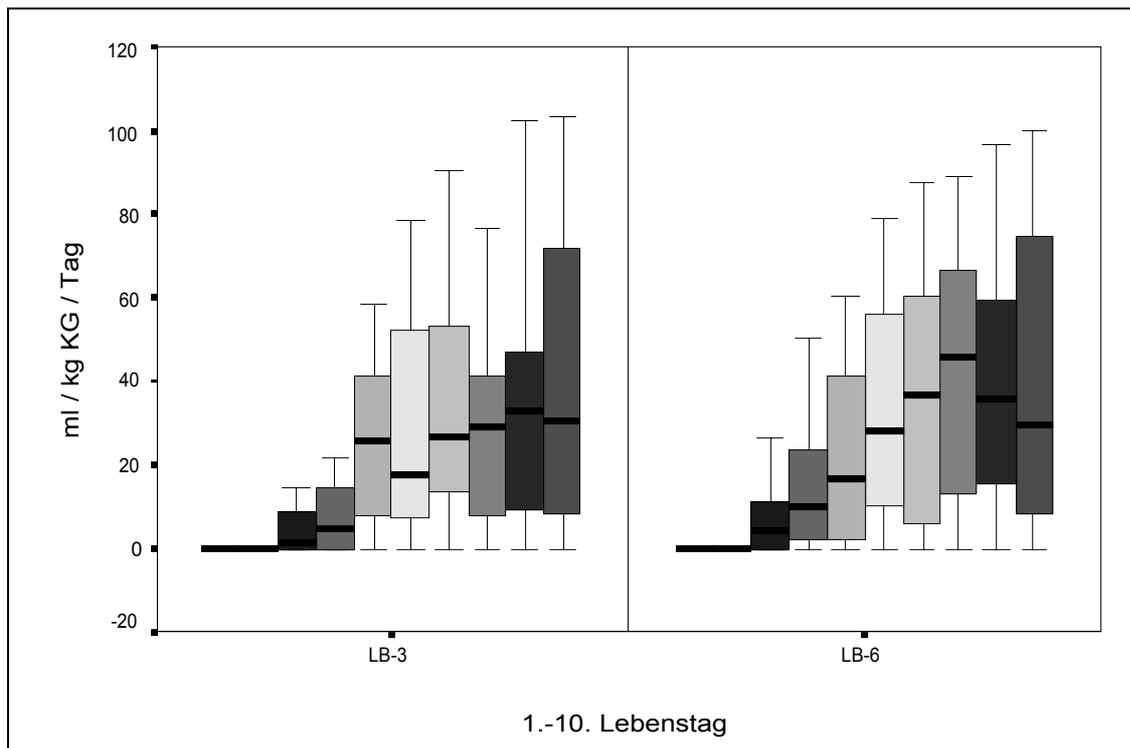


Abbildung 5: Vergleich der verabreichten Gesamtmengen an Muttermilch über die Tage 1-10 je Gruppe (Median, 25. und 75. Quartil, Min- und Max-Werte).

Wie man sieht, unterschied sich die Zufuhr von Muttermilch weder im zeitlichen Verlauf, noch quantitativ nennenswert. Auch die kumulativen Nahrungsmengen der Patienten in LB 3 und LB 6 über die Zeiträume Tag 1 bis 5 und Tag 1 bis 10 wichen nicht signifikant (U-Test, $p < 0,05$) voneinander ab (Tabelle 17).

Gesamtmengen Muttermilch von Tag 1-5 und 1-10							
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Summe Tag 1-5	LB-3	18	38,4	0,0	143,0	11,2	58,9
	LB-6	24	36,9	0,0	125,3	10,5	80,0
Summe tag 1-10	LB-3	15	176,3	2,3	567,9	106,1	252,7
	LB-6	20	250,3	0,0	481,7	61,4	363,2

Tabelle 17

Anteil der Muttermilch an den Gesamtmengen

Schlüsselt man die absoluten Mengen der insgesamt verabreichten Nahrung auf, so wird deutlich, daß diese in der LB-3 Gruppe zu 79 % aus Muttermilch und nur zu 21 % aus

Studiennahrung bestand, während sich diese Anteile in LB-6 wie 70 zu 30 verhielten (Tabelle 18).

Gegenüberstellung der absoluten Nahrungsmengen in ml			
Nahrungskomponente	Gesamt enteral	Muttermilch	Studiennahrung verdünnt
Summe Tag 1-10 LB-3	3885 (100%)	3085 (79%)	800 (21%)
Summe Tag 1-10 LB-6	6476 (100%)	4537 (70%)	1939 (30%)

Tabelle 18: Die Gegenüberstellung erlaubt nur einen Vergleich der Nahrungsanteile innerhalb der Gruppe. Ein direkter Vergleich der Gruppen ist aufgrund der variierenden Gruppengrößen nicht möglich.

Gegebene Mengen an verdünnter Studiennahrung

Die Steigerungsraten an Studiennahrung alleine sind Abbildung 6 zu entnehmen. Im Mittel wurde ab dem vierten Lebenstag tendenziell mehr Hydrolysat gefüttert, als Milch mit intaktem Eiweiß; die individuell tolerierten Mengen je Kind variierten jedoch sehr.

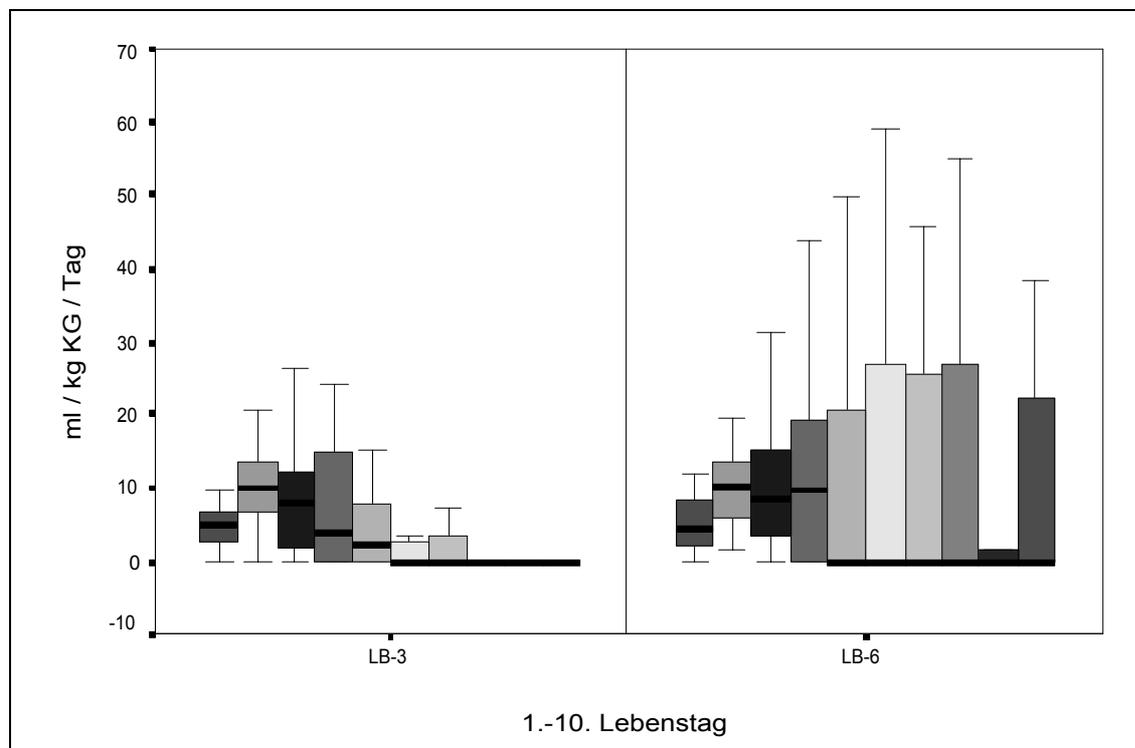


Abbildung 6: Vergleich der verabreichten Gesamtmengen an Studiennahrung über die Tage 1-10 (Median, 25. und 75. Quartil, Min- und Max-Werte). Die Volumina beziehen sich auf die verdünnten Nahrungslösungen.

Tabelle 19 gibt die kumulativen Mengen verdünnter Humana Prüfnahrung der ersten 5 bzw. 10 Lebenstage wieder. Alle Angaben sind in ml / kg KG / Tag.

Gesamt mengen Studiennahrung verdünnt von Tag 1-5 und 1-10							
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Summe Tag 1-5	LB-3	18	35,3	5,2	142,4	18,1	48,5
	LB-6	24	40,7	4,2	171,5	20,8	69,8
Summe Tag 1-10	LB-3	15	33,5	5,2	234,6	11,3	57,8
	LB-6	20	36,7	4,2	385,2	24,0	148,5

Tabelle 19

LB-3 unterschied sich auch in dieser Prüfgröße nicht signifikant (U-Test, $p < 0,05$) von LB-6.

Gegebene Mengen unverdünnter Studiennahrung

Die oben aufgeführten Angaben zur Studiennahrung beziehen sich auf die Milchvolumina in der mit Wasser verdünnten Form. Es folgt zusätzlich ein Vergleich der gefütterten Mengen an reiner Prüfnahrung unter Berücksichtigung der jeweiligen Verdünnungsstufe. Da mit diesen Stufen ein klar definiertes Verhältnis aus dem jeweiligen Humana-Produkt und Wasser vorgegeben war, konnte die jeweils pro Tag gefütterte Menge an reiner LB-Nahrung, d.h. abzüglich des Wasseranteiles, einfach ermittelt werden.

Die Verwendung dieser Werte bietet den Vorteil, daß hiermit genauere Aussagen über die tatsächliche Nährstoffzufuhr möglich sind und der Aspekt des Nahrungsvolumens in den Hintergrund rückt. Da eine gewisse Menge unverdünnter Studiennahrung freilich direkt proportional mit der hierüber verabreichten Summe an Eiweiß korreliert, konnte somit auch diese Größe problemlos bestimmt werden.

Abbildung 7 veranschaulicht die Steigerungsraten der ausschließlichen Mengen an Studiennahrung nach Abzug des jeweiligen Wasseranteils.

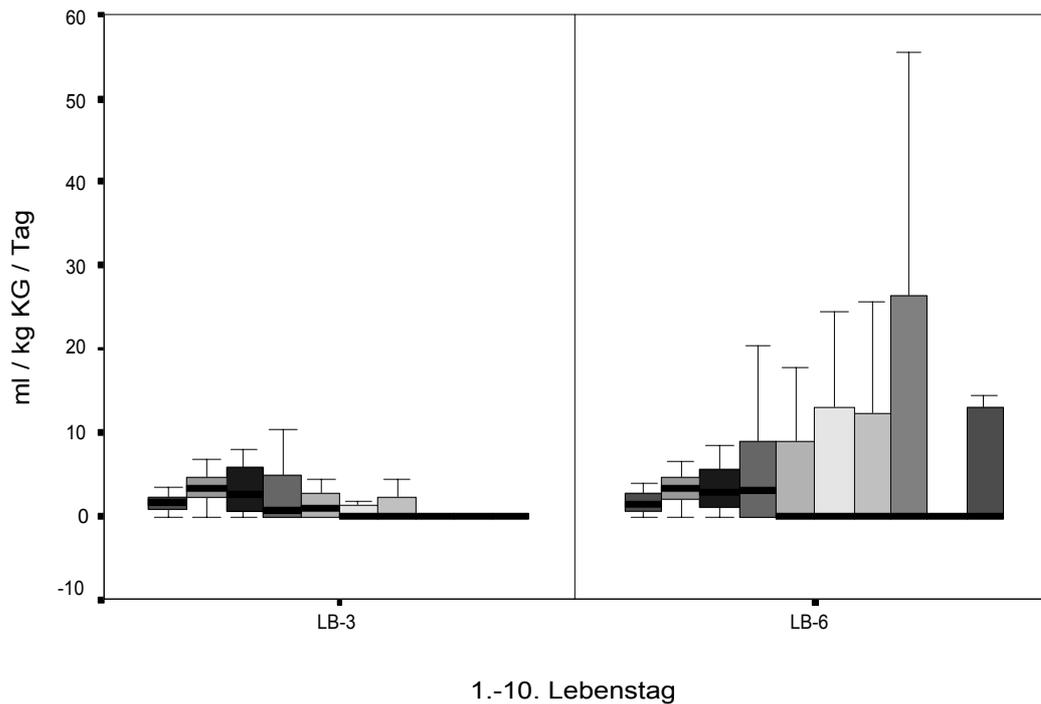


Abbildung 7: Volumina der gefütterten Studiennahrungen abzüglich des zur Verdünnung verwendeten Wasseranteiles (Median, 25. und 75. Quartil, Min- und Max-Werte).

Es wird ersichtlich, daß die Streubreite der gefundenen Werte abermals sehr groß ist, die erzielten Summen an Prüfnahrung in der LB-6 Gruppe im Durchschnitt jedoch stets über denen der LB-3 Gruppe liegen. Die Gesamtmengen, die sich über die ersten 5 bzw. 10 Lebenstage ergaben, sind der Tabelle 20 zu entnehmen.

Gesamtmengen Studiennahrung unverdünnt von Tag 1-5 und 1-10							
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Summe Tag 1-5	LB-3	18	11,8	1,7	67,7	4,9	21,7
	LB-6	24	11,8	0,8	152,9	6,9	29,9
Summe Tag 1-10	LB-3	15	12,3	1,7	104,8	3,8	29,7
	LB-6	20	12,2	0,8	347,4	8,0	73,4

Tabelle 20

Die statistische Testung der vorliegenden Daten mittels Mann-Whitney-Test und einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ergibt, daß zwischen den Studiengruppen bezüglich der zugeführten Mengen an unverdünnter Studiennahrung kein signifikanter Unterschied besteht.

Gesamtmenge an Protein

Die direkte Korrelation mit der Summe an unverdünnter Studiennahrung bedingt, daß auch die über die Prüfnahrungen zugeführten Eiweißmengen nicht signifikant differierten. Deren Größe ergibt sich aus der Multiplikation der Menge unverdünnter Studiennahrung mit 20, da 1 ml Studiennahrung genau 20 mg Eiweiß enthält (Tabelle 21).

Gesamt mengen Protein in mg von Tag 1-5 und 1-10							
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Summe Tag 1-5	LB-3	18	235,4	34,4	1354,4	97,6	434,7
	LB-6	24	235,6	16,9	3057,3	138,4	597,9
Summe Tag 1-10	LB-3	15	246,4	34,4	2096,9	75,5	594,3
	LB-6	20	244,7	16,9	6947,3	160,2	1468,4

Tabelle 21: LB-3 und LB-6 weisen den selben Proteingehalt von 20 mg / ml auf. Die gegebenen Eiweißmengen resultieren daher direkt aus der Multiplikation der gefundenen Mengen an unverdünnter Studiennahrung mit dem Wert 20.

Bemerkenswert ist, daß die über den Zeitraum von 10 Tagen maximal verabreichte Eiweißmenge pro Patient in der LB-6 Gruppe mit rund 6,9 g deutlich über der in LB-3 (~ 2,1 g) lag. Diese Zahlenangaben berücksichtigen nicht die Proteinzufuhr aus Muttermilch. Doch auch die Betrachtung der gleichzeitig gefütterten Muttermilchmengen ändert nichts an dieser Tendenz, denn hier waren in der Hydrolysatgruppe ebenfalls höhere durchschnittliche Mengen bis Tag 10 zu verzeichnen, wenn auch der Maximalwert von einem Kind der LB-3 Gruppe erreicht wurde (siehe Tabelle 17).

Zugaben an Muttermilchverstärker

Wie bereits beschrieben, sah der Nahrungsaufbau neben der Gabe von Studiennahrung und Muttermilch im Bedarfsfall auch noch die Zugabe von Muttermilchverstärker, bei uns Nestlé FM 85[®], vor.

Die Verwendung dieses Zusatzes erfolgte bei Kindern, welche die bestehende Nahrung bereits gut vertrugen und bei denen eine Supplementation des Muttermilchanteiles erreicht werden sollte. Eine Analyse von FM 85[®] findet sich in Anhang A.

Abbildung 8 zeigt den Anteil der Studienkinder in Prozent, welche an einem bestimmten Lebenstag FM 85 erhielten.

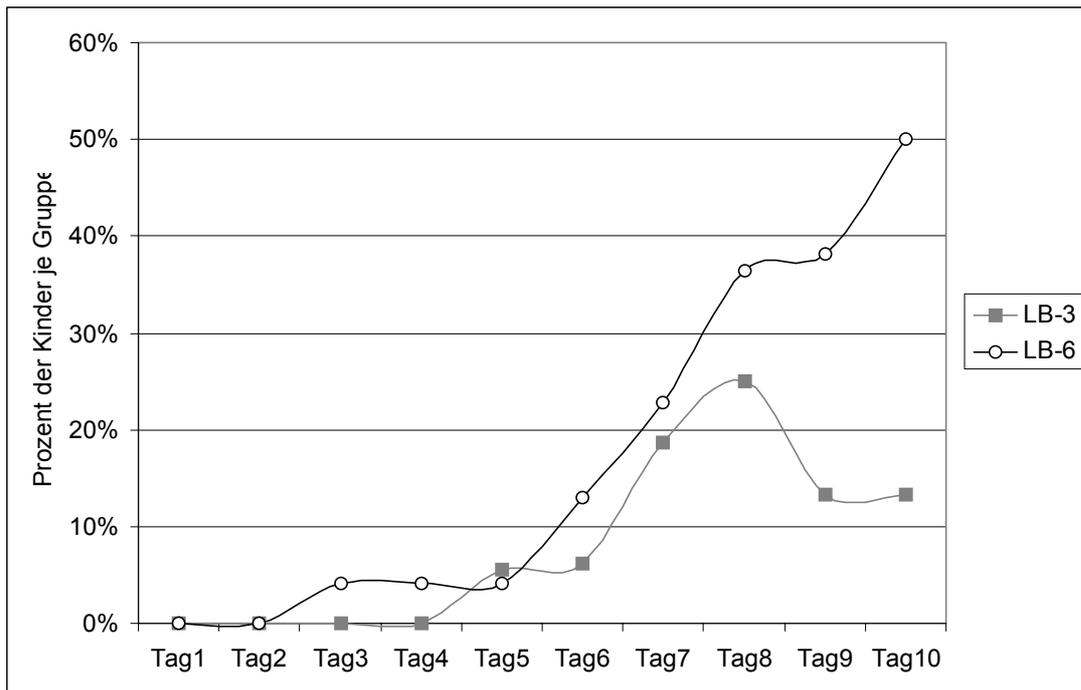


Abbildung 8: In die Zählung einbezogen sind alle Patienten, die am jeweiligen Lebenstag zu mindestens einer Mahlzeit FM 85 erhalten hatten.

Wie ersichtlich, nimmt die Verwendung des Muttermilchverstärkers nach dem 5. Lebenstag rasch zu. Während in LB-6 bis zum 10. Tag beinahe die Hälfte aller Kinder FM 85 erhielt, bekam in LB-3 nur etwa jedes zehnte Kind angereicherte Nahrung. Insgesamt bewegen sich die verzeichneten Zugaben jedoch in verhältnismäßig geringen Dimensionen, betrachtet man die effektive Summe an gegeben Meßlöffeln in den beiden Gruppen.

Es folgt dazu eine Gegenüberstellung der pro Lebenstag durchschnittlich verabreichten Anzahl an Meßlöffeln FM 85 (Abbildung 9). Die tatsächliche Zahl pro Mahlzeit beträgt davon wiederum nur ein Achtel.

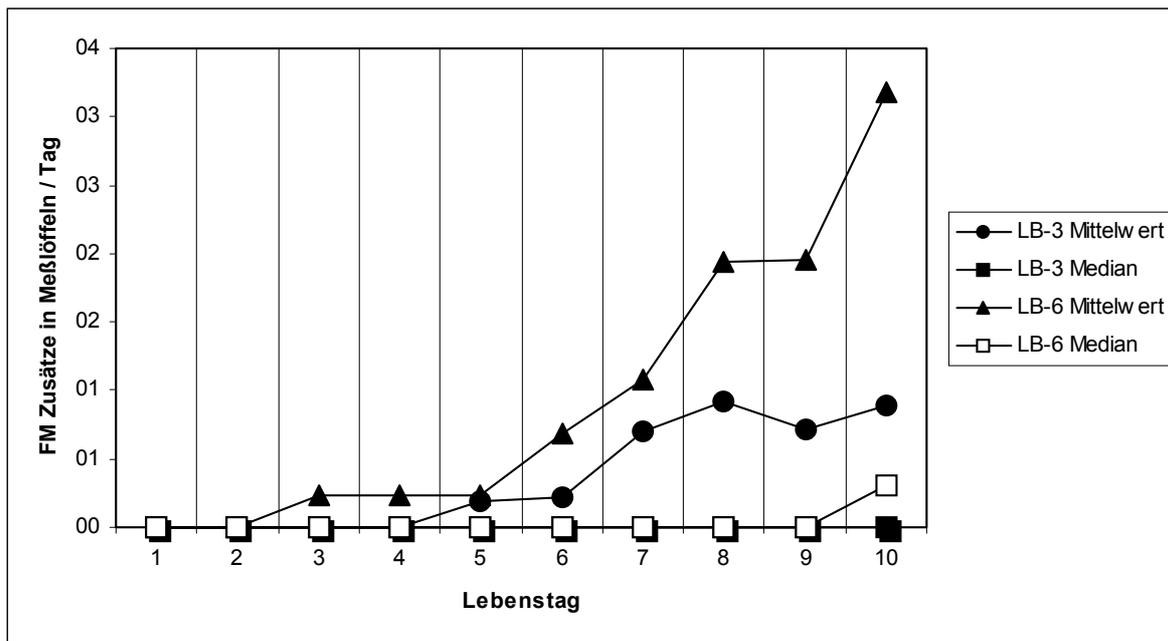


Abbildung 9: Vergleich der Menge an zugesetztem Muttermilchverstärker in Meßlöffeln pro Tag (Mediane und Mittelwerte).

Ab dem 6. Lebenstag lagen die in LB-6 zugegebenen Mengen an Muttermilchverstärker im Schnitt über denen in LB-3. Wie bei den anderen Prüfgrößen ist auch hier eine sehr inhomogene Verteilung auffällig, die große Standardabweichungen mit sich bringt (siehe Tabelle 22). Einige Kinder bekamen nach wenigen Tagen teilweise zu jeder Mahlzeit FM 85 gefüttert, andere hingegen erhielten im Zeitraum der Datenerhebung nie angereicherte Milch.

Gesamtmenge FM-Zugaben in Meßlöffeln von Tag 1-5 und 1-10							
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Summe Tag 1-5	LB-3	18	0,00	0,00	3,51	0,00	0,00
	LB-6	24	0,00	0,00	16,67	0,00	0,00
Summe Tag 1-10	LB-3	15	0,00	0,00	21,79	0,00	5,41
	LB-6	20	0,31	0,00	28,70	0,00	19,27

Tabelle 22

Die Unterschiede zwischen LB-3 und LB-6 bezüglich des Ausmaßes der Zufütterung von Muttermilchverstärker über die Zeiträume Tag 1-5 und 1-10 sind nicht statistisch signifikant (U-Test, $p < 0,05$).

Zusätzlich beobachtete Parameter

Neben den primär untersuchten Größen der erzielten Nahrungsmengen wurden weitere Parameter erfaßt, die für die Beurteilung unterschiedlicher Frühgeborenenernahrungen von Bedeutung sind. Diese werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Häufigkeit der Stuhlgänge

Die Anzahl der Stuhlentleerungen in den Prüfgruppen unterschied sich kaum. Dies wird besonders deutlich, wenn man die mittlere kumulative Anzahl der Stuhlgänge pro Gruppe über die ersten 10 Tage vergleicht (Abbildung 10).

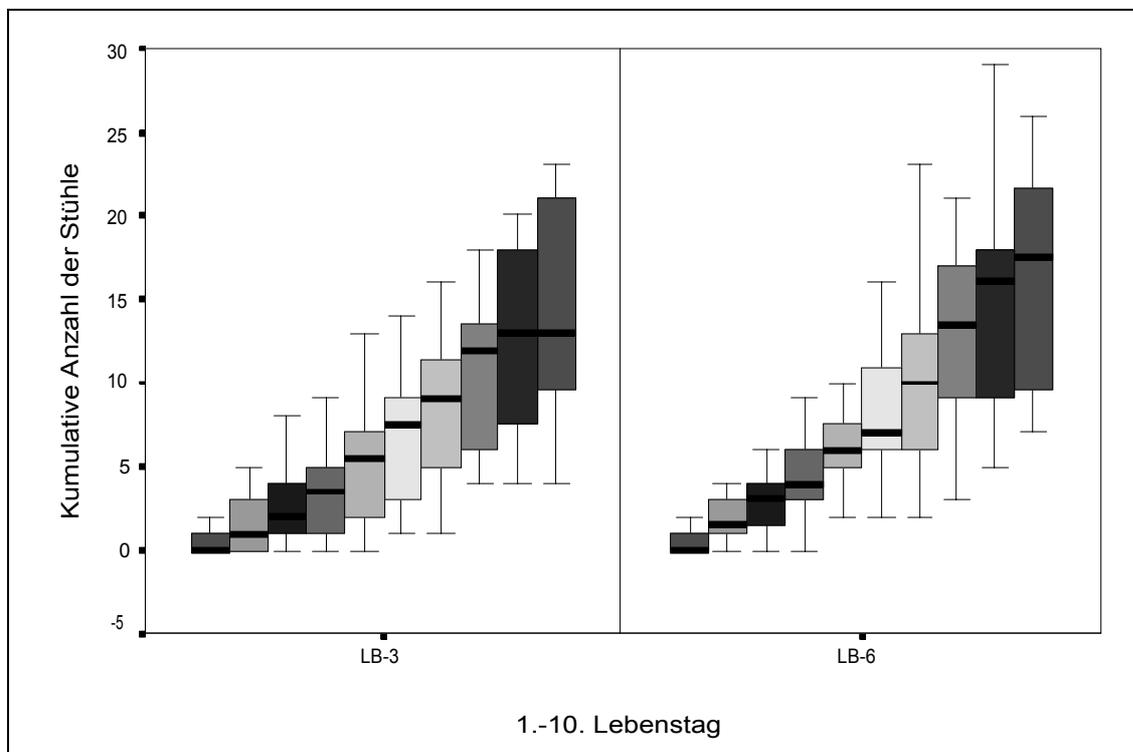


Abbildung 10: Anzahl der in 3-stündlichen Abständen (zu den Fütterungen) registrierten Stuhlentleerungen. Es sind wieder Median, 25. und 75. Quartil, sowie kleinste und größte Anzahl der aufsummierten Werte angegeben.

In Gruppe LB 3 wurden über die Gesamtzeit der ersten 10 Lebenstage 246 Stuhlgänge registriert, in LB 6 waren es 390. Berücksichtigt man ausschließlich die 35 Patienten, die vollständig bis zum 10. Lebenstag erfaßt wurden, so beträgt die Gesamtzahl der Stühle 217 in LB-3 und 322 in LB-6. Bezogen auf die jeweilige Gruppengröße ergibt das im Median 13 Stühle pro Kind in LB-3 und 17,5 in LB-6 (Tabelle 23).

Kumulative Anzahl der Stühle bis Tag 10								
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	Summe	1. Quartil	3. Quartil
Tag 1-10	LB-3	15	13	4	23	217	9	22
	LB-6	20	17,5	7	26	322	9,25	21,75

Tabelle 23

Auch die Verteilung der Stuhlentleerungen über die einzelnen Tage weist keine bedeutsamen Unterschiede zwischen LB-3 und LB-6 auf. Abbildung 11 stellt die mittleren Stuhlfrequenzen je Gruppe an den Tagen 1-10 gegenüber.

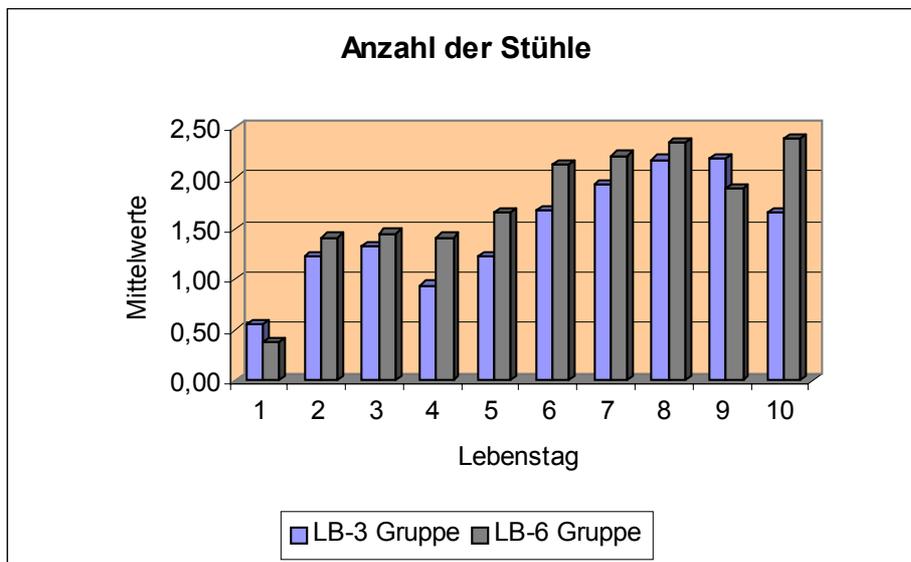


Abbildung 11 gibt die durchschnittliche Stuhlfrequenz je Gruppe am entsprechenden Lebenstag wieder.

Tendenziell setzten die Kinder in LB 6 geringfügig häufiger Stuhl ab.

Beschaffenheit der Faeces

Anhand der Prüfbögen wurden zusätzlich zur Frequenz der Stühle auch deren Menge, Farbe und Konsistenz registriert. Die Klassifizierung dieser deskriptiven, rein qualitativen Parameter erfolgte mit Hilfe der in Tabelle 24-26 angegebenen Schlüssel.

Stuhlmenge	
1	wenig
2	normal
3	viel

Tabelle 24

Stuhlfarbe	
0	Mekonium
1	dunkel / schwarz
2	grünlich
3	normal
4	gelblich
5	aufgehell

Tabelle 25

Stuhlkonsistenz	
-2	flüssig, wässrig, spritzend
-1	dünn, weich, breiig
0	normal bzw. Mekonium
+1	fest
+2	zerhackt, gekornt, knollig

Tabelle 26

Diese Einteilung ermöglicht natürlich nur grob die Erfassung der Vielzahl an möglichen Variationen der Stuhlbeschaffenheit, beinhaltet jedoch die am häufigsten zu beobachtenden Merkmale.

Stuhlmenge

LB 3 unterschied sich nicht von LB 6 bezüglich der festgestellten Stuhlvolumina. Es war weder das Auftreten besonders voluminöser noch besonders geringer Exkretionen in einer der Gruppen zu verzeichnen (siehe Abbildungen 12 und 13).

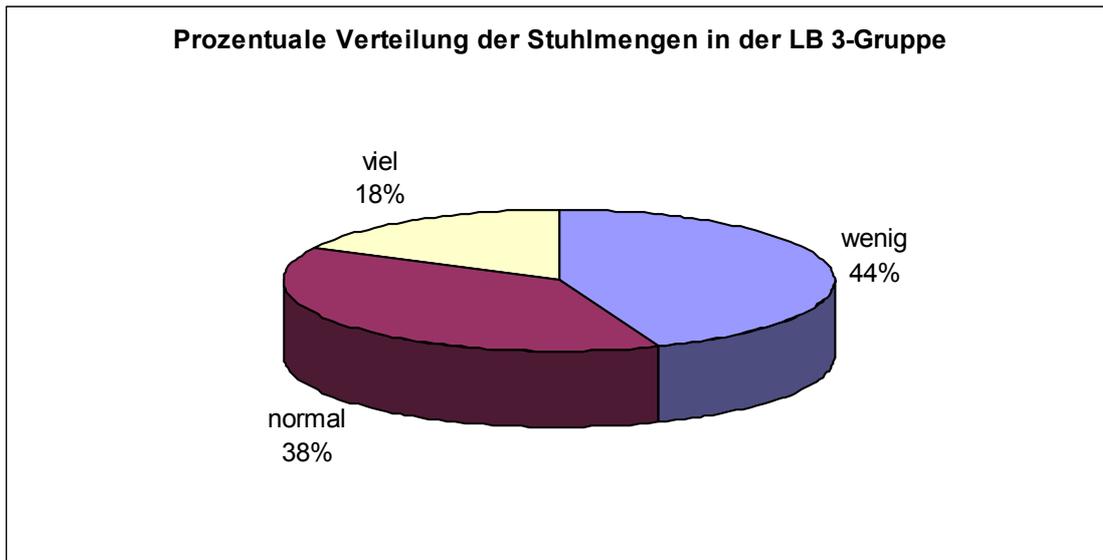


Abbildung 12

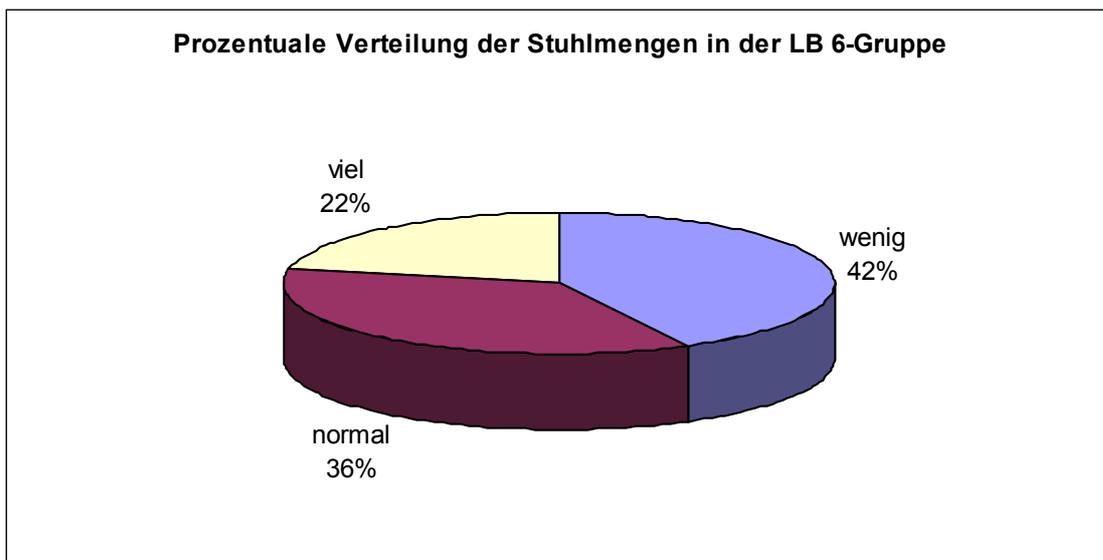


Abbildung 13

Die Kreisdiagramme veranschaulichen die Übereinstimmung der Prüfgruppen hinsichtlich des Parameters der Stuhlmenge.

Stuhlfarbe

Im Bezug auf die gefundenen Farbwerte glichen sich die Stühle der Patienten in den beiden Studiengruppen ebenfalls weitestgehend. Nachfolgende Abbildungen 14 und 15 geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der gefundenen Stuhlfarben.

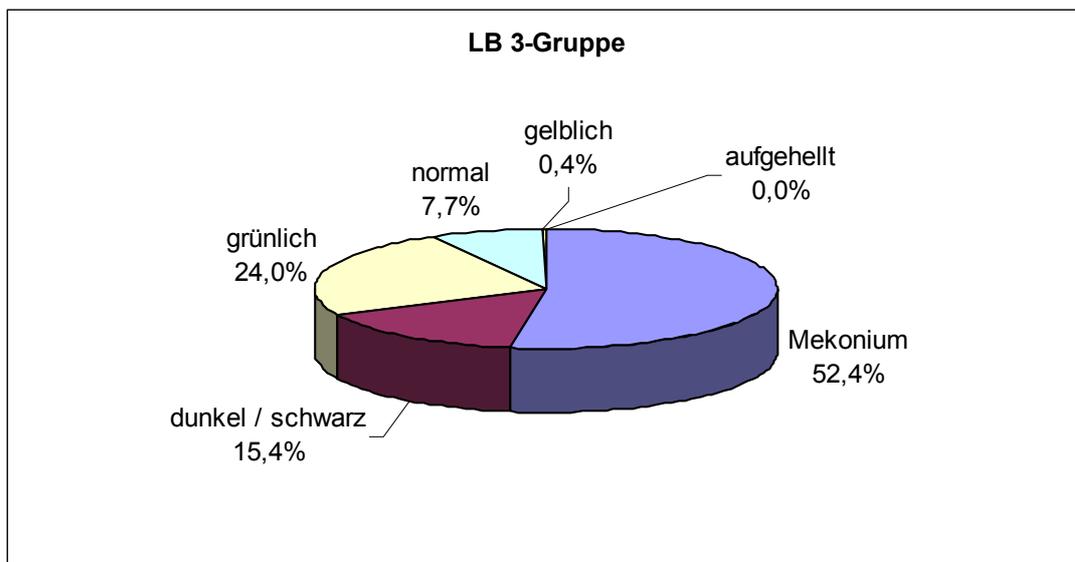


Abbildung 14

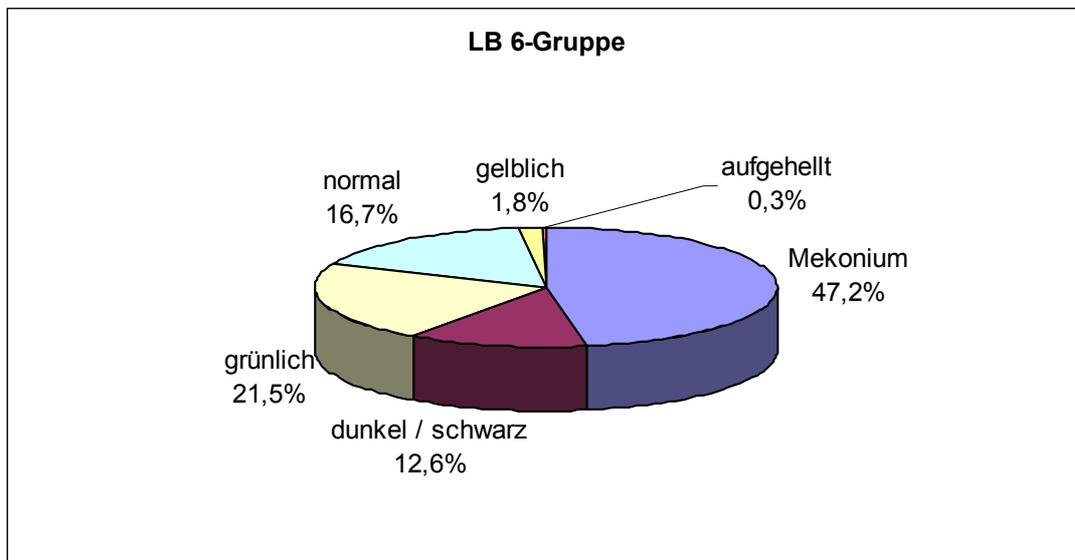


Abbildung 15

Es ist ersichtlich, daß LB 3 und LB 6 vorwiegend in den Anteilen „normal“ und „Mekonium“ differieren, zwei Benennungen die in Abhängigkeit vom Lebensstag beidemal im weitesten

Sinn regulären Stuhl beschreiben. Weitere Variationen der Farbe des Stuhls wurden in beiden Gruppen mit sehr ähnlicher Häufigkeit angetroffen.

Stuhlkonsistenz

Schließlich fand sich auch für den Parameter der Stuhlkonsistenz größtenteils eine Übereinstimmung der Hydrolysatgruppe mit der Gruppe, die intaktes Eiweiß erhielt. Die Stuhlgänge der Patienten beider Gruppen wurden in mehr als der Hälfte als „normal“ bzw. als Mekonium eingestuft. Entsprechend der Stuhl nicht der üblichen Festigkeit, so überwiegen mit rund 25% als „dünn“ und weiteren 8% respektive 16% als „wäßrig“ bezeichneten Stühlen letztlich solche mit verminderter Konsistenz gegenüber denen mit erhöhter Konsistenz (Abbildungen 16 und 17).

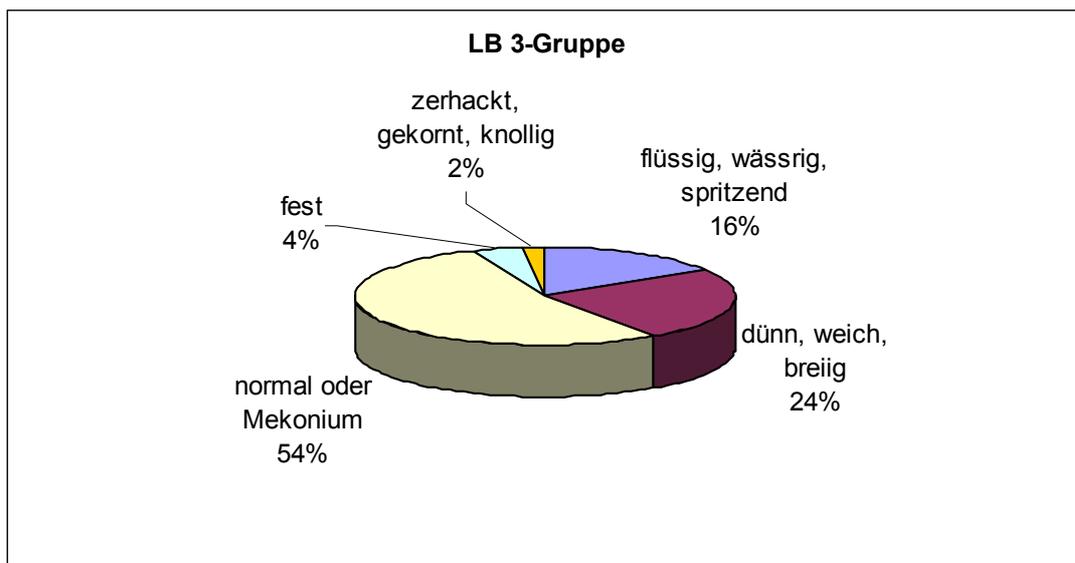


Abbildung 16

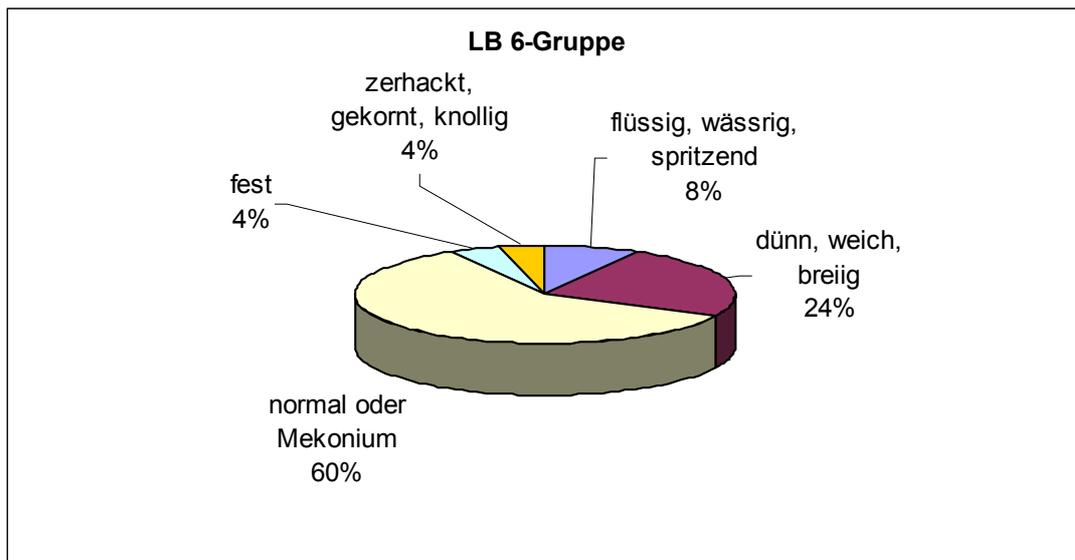


Abbildung 17

Häufigkeit und Ausmaß von Magenresten

Neben Frequenz und Beschaffenheit der Faeces waren die zu jeder Mahlzeit geprüften Magenreste von zentralem Interesse. Da das Gelingen eines zügigen Nahrungsaufbaus in entscheidendem Maße auch vom Ausmaß an gefundenen Magenresten abhängt, ist dieser Parameter als bedeutungsvoll anzusehen.

Mit Hilfe der Protokollbögen ließen sich sowohl die Anzahl der Magenreste, als auch die entsprechenden Mengen in ml ermitteln. Abermals zeigte sich auch hier eine überwiegende Kongruenz der beiden Studiengruppen. In LB 3 fanden sich geringfügig häufiger Magenreste als in LB 6. Nachstehende Abbildung 18 zeigt die kumulative Anzahl an Magenresten in den Prüfgruppen von Tag 1 bis 10.

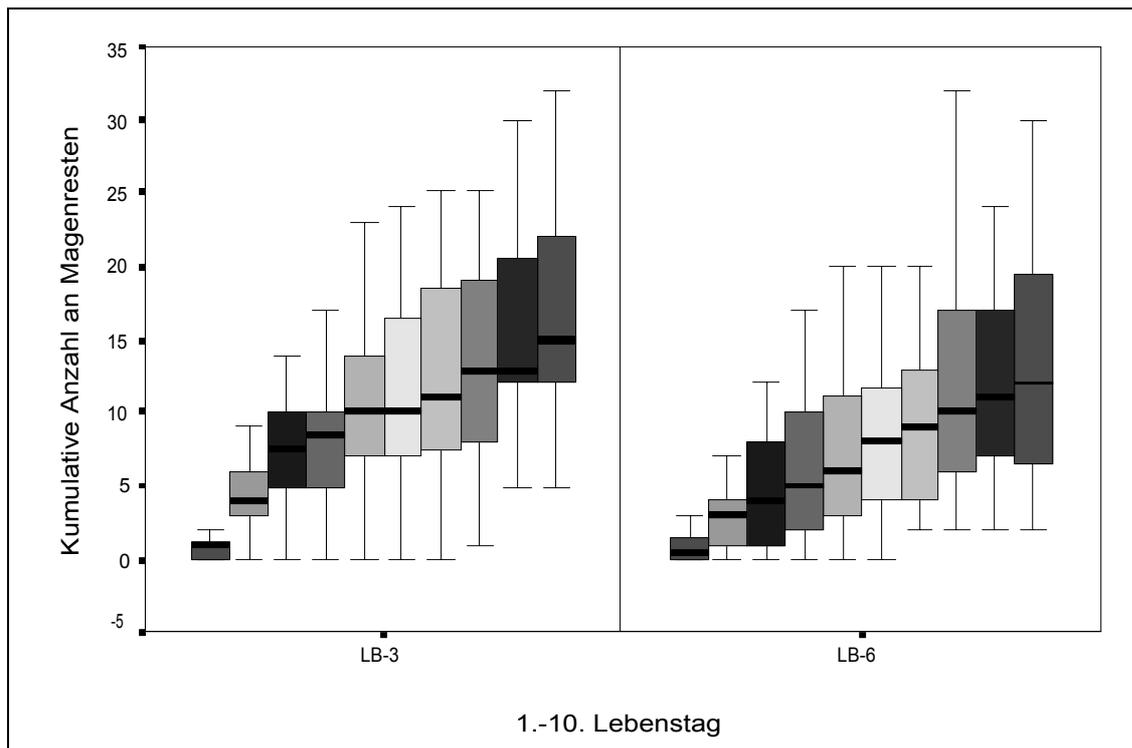


Abbildung 18: Kumulative Anzahl der in den Gruppen über Tag 1 bis 10 registrierten Magenreste, dargestellt als Median, 25. und 75. Quartil, Min- und Max-Werte.

Auch mengenmäßig waren in LB 3 minimal mehr Magenreste zu verzeichnen (Abbildung 19). So wiesen die verbleibenden 15 Patienten dieser Gruppe mit insgesamt ~ 311 ml bis zum 10. Lebenstag im Median knapp 18 ml Magenreste auf, in der LB 6-Gruppe (n = 20) waren es bei einem Gesamtvolumen von 341 ml etwa 14 ml (Tabelle 27).

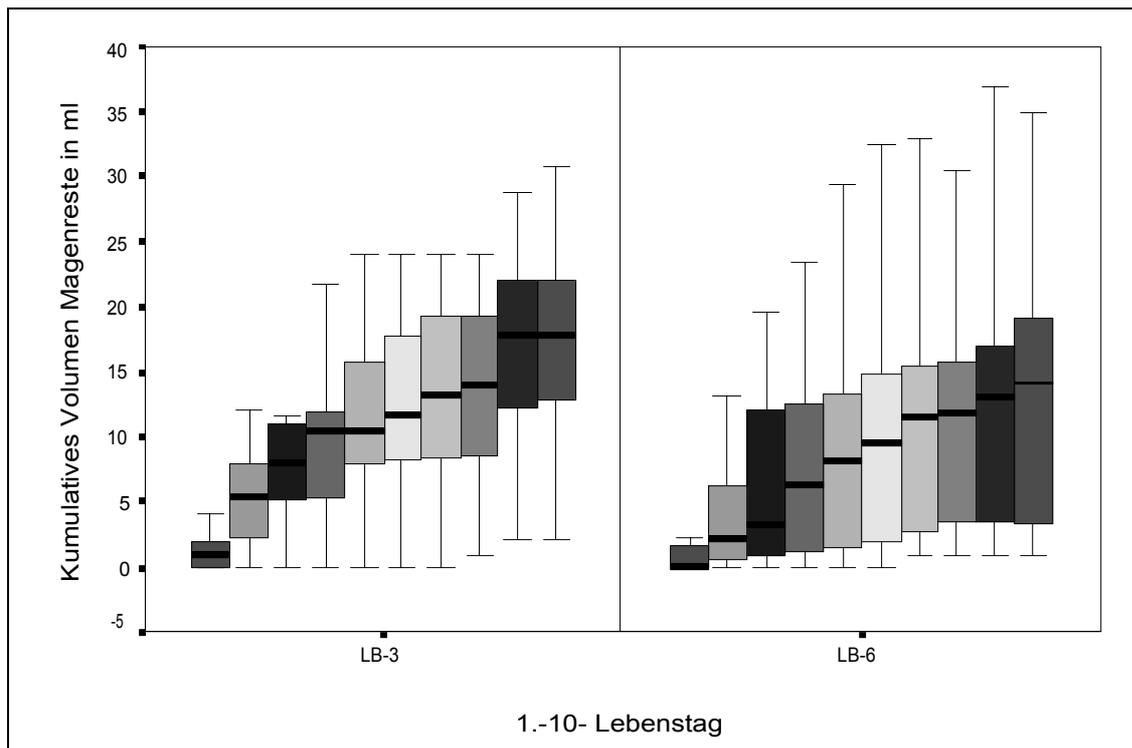


Abbildung 19: Kumulatives Volumen der in den Gruppen von Tag 1 bis 10 registrierten Magenreste (Median, 25. und 75. Quartil, Min- und Max-Werte).

Kumulatives Volumen der Magenreste in ml bis Tag 10								
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	Summe	1. Quartil	3. Quartil
Tag 1-10	LB-3	15	17,8	2,1	65,3	310,6	12,7	24
	LB-6	20	14,2	0,9	49,4	341,1	3,35	19,25

Tabelle 27

Die Unterschiede in Anzahl und Volumen der Magenreste sind nicht statistisch signifikant. Auffallend ist weiterhin die Übereinstimmung des Auftretens von Magenresten im zeitlichen Verlauf. Beim Nahrungsaufbau fielen in dieser Hinsicht vor allem die Lebenstage 2 bis 5 als problematisch auf. Hier wurden am häufigsten Magenreste vor der nächsten Fütterung gefunden (siehe Abbildung 20).

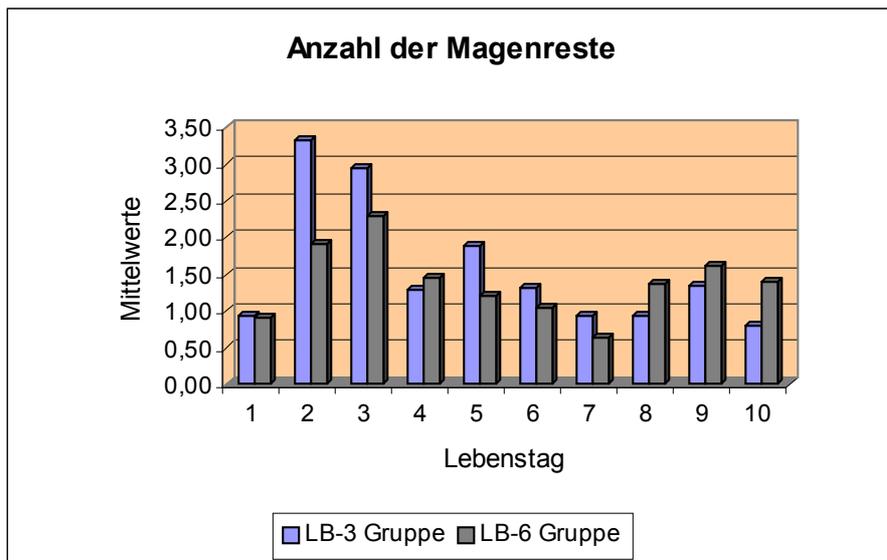


Abbildung 20 zeigt die tagesabhängigen Unterschiede in der Häufigkeit gefundener Magenreste.

Rektale Anspülungen

Es ist bei gegebener Indikation üblich, daß bei Frühgeborenen, die nicht in zufriedenstellender Weise Stuhl absetzen, neben anderen Maßnahmen auch vorsichtige rektale Anspülungen des Darmes mit Kochsalzlösung erfolgen. Damit soll einer Obstipation entgegengewirkt und eine erleichterte Defäkation erzielt werden.

Auch bezüglich dieser Maßnahme ließen sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Patienten aus LB 3 und LB 6 erkennen. Der Verlauf der subsumierten Anzahl an Anspülungen über die Tage 1 bis 10 in den Studiengruppen wird in Abbildung 21 dargestellt.

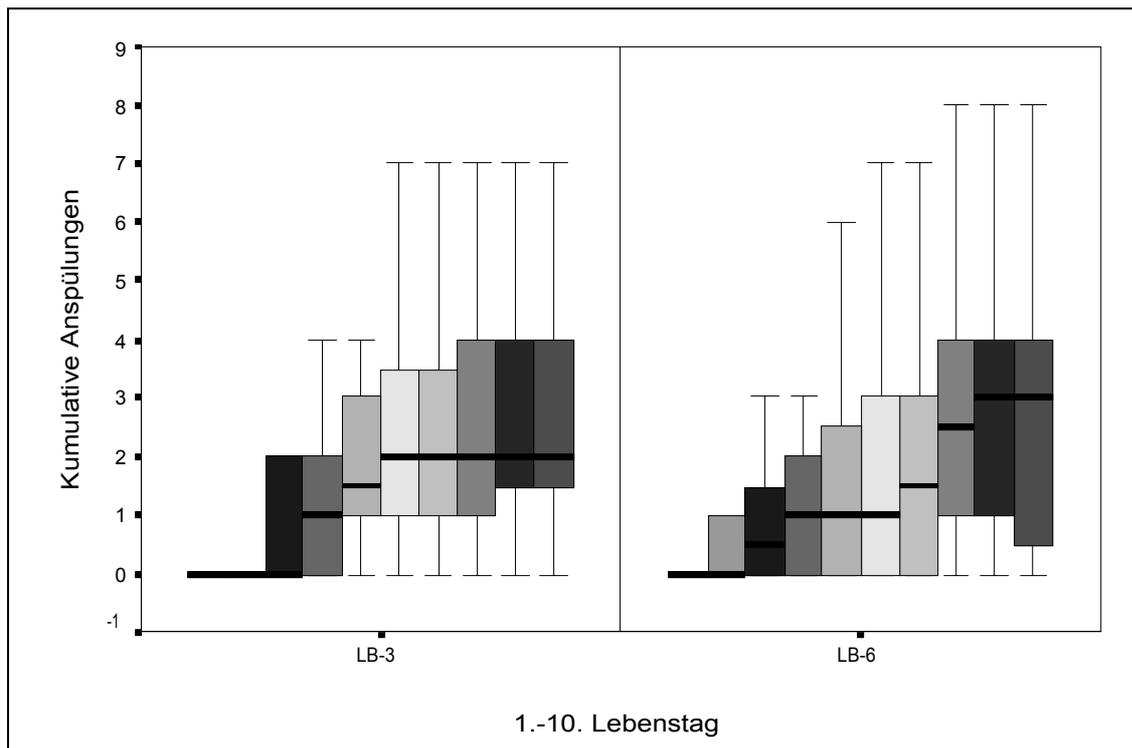


Abbildung 21: Kumulative Anzahl der in LB-3 und LB-6 durchgeführten rektalen Anspülungen (Median, 25. und 75. Quartil, Min- und Max-Werte).

Insgesamt wurden 44 Anspülungen bei den Kindern aus LB-3 und 63 bei den Kindern aus LB-6 durchgeführt. Bei den 35 bis zum 10. Lebenstag erfaßten Patienten, waren es 42 (LB-3) und 58 (LB-6) Anspülungen. Bezogen auf die Gruppengrößen ergibt das im Median über den Gesamtzeitraum der ersten 10 Tage in LB-3 2 und in LB-6 3 Anspülungen (Tabelle 28).

Kumulative Anzahl der Anspülungen bis Tag 10								
	Gruppe	N	Median	Minimum	Maximum	Summe	1. Quartil	3. Quartil
Tag 1-10	LB-3	15	2	0	7	42	1	4
	LB-6	20	3	0	8	58	0,25	4

Tabelle 28

Abbildung 22 zeigt ergänzend den prozentualen Anteil der Patienten einer Gruppe, die am jeweiligen Lebenstag rektal angespült wurden. Man sieht, daß diese Maßnahme an einigen Tagen ein Drittel bis die Hälfte der Kinder betraf. Nennenswerte Unterschiede zwischen den Studiengruppen sind nicht zu erkennen.

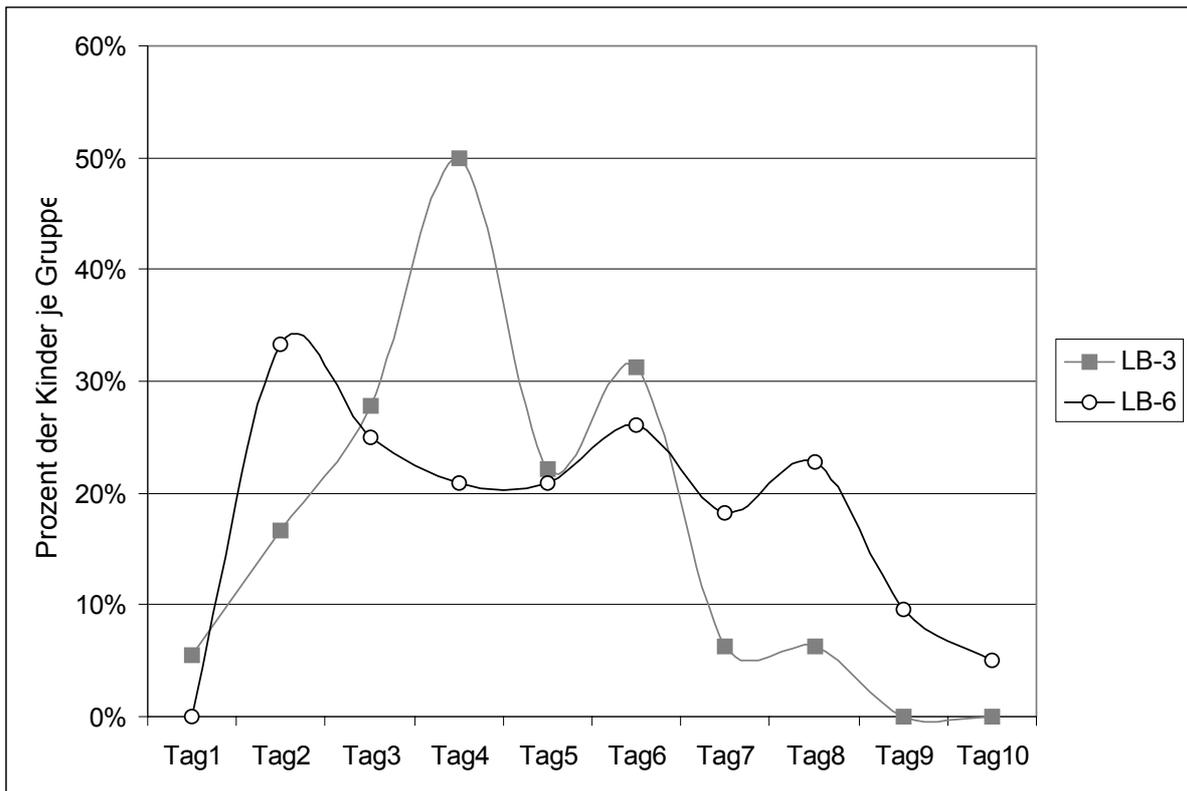


Abbildung 22: Anteil der Patienten pro Gruppe, die am jeweiligen Tag mindestens eine Anspülung erhielten.

Ergebnisse der Studie B

Grunddaten zu den Patienten

Gemäß Studienprotokoll waren 60 Messungen an 20 Kindern geplant, wir beendeten die Studie jedoch vorzeitig nach den Untersuchungen an 9 Patienten der Neonatologischen Intensivstation in Großhadern und 3 Patienten der NIPS im Dr. von Haunerschen Kinderspital.

Da es für den Einschluß in die Studie keine limitierenden Bedingungen bezüglich der Geburtsdaten gab, variierten die Frühgeborenen in diesen Parametern teils deutlich. Tabelle 29 zeigt die große Spannweite der klinischen Daten.

Geburtsdaten der Patienten					
	Minimum	Maximum	Median	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	
				Untergrenze	Obergrenze
Gestationsalter	23,7	31,7	28,3	25,8	29,5
Geburtsgewicht	550	1530	800	656	1090
Länge	29,0	43,5	34,0	31,6	37,3
Kopfumfang	21,0	29,0	24,2	22,9	26,3
Apgarmittelwert	3,0	9,3	7,8	5,3	8,1
Nabelschnur-pH	7,20	7,35	7,29	7,26	7,32

Tabelle 29

Mit 9 von 12 waren Dreiviertel der gemessenen Frühgeborenen weiblichen Geschlechts. Alle Kinder wiesen zum Zeitpunkt der Messung einen ausreichend stabilen klinischen Zustand auf. Einige Kinder benötigten jedoch noch zusätzlichen Sauerstoff, welchen sie durch eine Anreicherung der Inkubatorluft oder mittels Sauerstoffvorlage erhielten. Tabelle 30 gibt einen Überblick über die klinischen Grunddaten am ersten Tag des Atemtests.

Grunddaten am ersten Meßtag						
	N	Minimum	Maximum	Median	95% Konfidenzintervall des MW	
					Untergrenze	Obergrenze
Lebenstag bei Messung	12	22	107	54	43	74
SSW bei Messung	12	31	40,0	34,9	33,7	37,4
Meßgewicht	12	1075	2420	1580	1384	1838
Aktuelle ent. Tagesmenge	12	144	360	212	191	269
ml enteral pro kg KG	12	127	166	137	134	151
O ₂ -Anreicherung (Konz.)	6	22	36	29	23	34

Tabelle 30

Fütterungsart und Dauer

Die Prüfkinder tranken in etwas weniger als der Hälfte der Fälle ihre Nahrung selbst, die Nahrung wurde ansonsten sondiert bzw. teilsondiert. In Tabelle 31 finden sich die Häufigkeiten der unterschiedlichen Fütterungsarten an den jeweiligen Prüftagen.

Fütterungsart	via oralis	über Magensonde	teilsondiert	N
Tag 1	4	7	1	12
Tag 2	4	4	4	12
Tag 3	5	5	-	10
Summe	13	16	5	

Tabelle 31

Die Dauer der Nahrungsaufnahme hing verständlicher Weise deutlich von der Art der Fütterung ab. Während die Gabe via oralis am meisten Zeit benötigte, erfolgte die Sondierung wesentlich rascher. Die Nahrung wurde teilsondiert, wenn die Kinder zwar ein gewisses Trinkvermögen aufwiesen, jedoch nicht selbständig die angeordneten Mengen aufnehmen konnten. Die Zeitdauer dieser Fütterungsart variierte sehr, überschritt jedoch stets die Dauer einer ausschließlichen Sondierung.

In Tabelle 32 sind die Fütterungszeiten in Minuten nach den Prüftagen sortiert.

Fütterungsdauer	N	Minimum	Maximum	Median	95% Konfidenzintervall des MW	
					Untergrenze	Obergrenze
Tag 1	12	2	22	7	5,2	12,7
Tag 2	12	1	30	9,5	5,7	15,1
Tag 3	10	1	20	11	5,4	14,4

Tabelle 32

Die obige Aufstellung verdeutlicht den kritischsten Punkt dieser Studie, die große Varianz der Fütterungszeiten. Aufgrund der Tatsache, daß im Prüfprotokoll nicht vorgegeben war, daß die Kinder sondiert werden mußten, ergaben sich extreme Unterschiede für die Dauer der Nahrungsgabe. Da sich die Fütterungsdauer nur schwer bei der Auswertung der Atemgaskurven berücksichtigen läßt, führt dieser Umstand zu einer Beeinflussung der ermittelten Magenentleerungszeiten, die kaum noch eine statistische Beurteilung zuläßt. Die Einsicht in die ausgeprägte Varianz der Fütterungszeiten ergab sich leider erst im Verlauf der Messungen, hatte aber neben anderen Gründen zur Folge, daß die Studie vorzeitig beendet wurde. Diese Einflußgröße hätte sich am besten kontrollieren lassen, wenn eine Sondierung

der Kinder Grundbedingung der Studie gewesen wäre. Diese war jedoch nicht im Studienprotokoll vorgegeben und hätte überdies eine neue Zulassung dieses Studiendesigns notwendig gemacht, da sich durch die generelle Sondierung der Kinder veränderte ethische Aspekte ergeben würden. Weitere Problempunkte der Studie B werden im Diskussionsteil dargestellt.

Betrachtet man die Fütterungsdauer in Abhängigkeit von der gegebenen Nahrung so zeigen sich im Durchschnitt keine großen Unterschiede (siehe Tabelle 33).

Fütterungsdauer in Abhängigkeit von der Nahrung						
Fütterungsdauer	N	Minimum	Maximum	Median	95% Konfidenzintervall des MW	
					Untergrenze	Obergrenze
LB-3	12	1	30	11	6,6	16,6
LB-6	12	1	14	11	6,3	11,9
Muttermilch	10	2	22	6,5	3,8	13,4

Tabelle 33

Dabei bleiben allerdings interindividuelle Differenzen unberücksichtigt, da die Fütterungszeiten von sehr unterschiedlichen Patienten zusammengefaßt werden. Bildet man hingegen Rangwerte der je Kind gemessenen Zeiten so ergibt sich folgende Staffelung der Fütterungszeiten:

<i>kürzer</i> → Muttermilch → Humana LB-6 → Humana LB-3 → <i>länger</i>

Dieser Vergleich kann nur rein deskriptiv sein, da zum einen die Nahrung in mehr als der Hälfte der Fälle sondiert wurde und zum anderen nur sehr wenige Daten vorliegen.

Auftreten von Magenresten

Lediglich bei zwei der insgesamt 12 Probanden fanden sich vor der nächsten Nahrungsgabe noch Reste der Prüfnahrung. Alle anderen Kinder hatten ihren Magen vollständig entleert, wie die Kontrollen durch Aspiration über eine Magensonde ergaben.

Magenentleerungszeiten

Mit Hilfe des im Methodikteil beschriebenen Verfahrens wurden für jeden Atemtest Kurven erstellt, welche das Anfluten des ¹³CO₂ in der Ausatemluft repräsentieren. Im Allgemeinen

erbrachte auch bei uns diese Methode gute Resultate und nachvollziehbare Kurvenverläufe. Bei drei Messungen jedoch wiesen einzelne Proben unterschwellige Konzentrationen auf, die für das Massenspektrometer nicht mehr erfassbar waren. Die dadurch fehlenden Werte führten bei einem Probanden dazu, daß ein Meßtag nicht ausgewertet werden konnte. In den anderen Fällen war eine Beurteilung der Atemgaskurven weiterhin möglich.

Zudem wurden bei zwei weiteren Kindern ausschließlich mit den Prüfnahrungen Messungen durchgeführt, da keine Muttermilch verfügbar war. Auch hier lagen dann entsprechend nur 2 Atemgaskurven vor. Schließlich zeigte sich nach Auswertung der Daten, daß die Messung bei einem Kind an Prüftag 1 keine plausiblen Werte lieferte. Somit blieben für die statistische Auswertung mittels Friedmantest die Ergebnisse von 8 Patienten, bei denen die Halbwertszeiten für alle drei Nahrungen verfügbar waren.

Bei den folgenden Ausführungen zu den Magenentleerungszeiten gilt zu bedenken, daß die jeweilige Fütterungsdauer nicht berücksichtigt wurde, sondern Punkt Null der Zeitskala stets auf das Ende der Nahrungsgabe gelegt wurde. Zwar wären prinzipiell zahlreiche Korrekturansätze vorstellbar, jedoch gibt es hierzu keine Studien, die die Validität eines solchen Vorgehens belegen.

Die errechneten Halbwertszeiten der kumulativen ¹³C-Abatmung lagen im Bereich von minimal 45 Minuten bis maximal 145 Minuten. Die Zeitdauer betrug bei LB-6 und Muttermilch im Median übereinstimmend rund 90 Minuten, bei LB-3 waren es ca. 102 Minuten (Tabelle 34).

Halbwertszeiten der ¹³ C-Abatmung						
	N	Minimum	Maximum	1. Quartil	Median	3. Quartil
LB-3	8	44,6	144,9	80,8	102,4	116,0
LB-6	8	56,8	122,9	74,1	90,9	105,5
Muttermilch	8	67,8	129,3	71,1	89,1	100,5

Tabelle 34

Wie die Rangbildung der ermittelten Daten zeigt, scheint LB-3 tendenziell etwas langsamer als LB-6 oder Muttermilch aus dem Magen entleert worden zu sein:

Mittlerer Rang	
HWZ Muttermilch	1,75
HWZ Humana LB-3	2,63
HWZ Humana LB-6	1,63

Tabelle 35

Statistik für Friedman-Test	
N	8
Chi-Quadrat	4,75
df	2
Exakte Signifikanz	0,12
Punkt-Wahrscheinlichkeit	0,04

Tabelle 36

Es besteht jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den bei den drei Nahrungen beobachteten Halbwertszeiten (Friedmantest, $p = 0,1$). Aus den vorliegenden Daten kann somit nicht auf eine unterschiedliche Magenverweildauer der geprüften Nahrungen geschlossen werden.

Geht man davon aus, daß die errechneten Halbwertszeiten der kumulativen ^{13}C -Abatmung wie in der Studie von Braden et al.¹² eine Differenz von +30 Minuten zur szintigraphisch ermittelten Halbwertszeit aufweisen, so ergeben sich für die Magenentleerungshalbwertszeiten unserer Studie Werte von etwa 60 min. für LB-6 und Muttermilch und 72 min. für LB-3.

Diskussion

Diskussion der Prüfbedingungen von Studie A

Beurteilung der Prüfnahrungen

Die verwendeten Studiennahrungen LB-3 und LB-6 der Firma Humana boten ideale Voraussetzungen für das gesetzte Studienziel, den Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen unter Verwendung einer Hydrolysatnahrung im Vergleich zu einer Spezialnahrung mit intaktem Eiweißkörper zu untersuchen. Zum einen sind beide Produkte speziell für die Ernährung von Frühgeborenen konzipiert und können daher ohne weitere Zusätze gefüttert werden. Zum anderen unterscheiden sie sich ausschließlich in der Zusammensetzung der Proteinkomponente, wodurch eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Differenzen anderer Inhaltsstoffe ausgeschlossen wurde. Weiterhin ist der Unterschied der Eiweißfraktionen rein qualitativer Art, da auch ihr absoluter Gewichtsanteil übereinstimmt.

Diesen günstigen Bedingungen stand der Umstand gegenüber, daß man sich bei der enteralen Ernährung der Frühgeborenen nicht alleine auf die Verwendung der Studiennahrung beschränken konnte. Bei fast allen Studienkindern stand Muttermilch zur Verfügung und wurde somit auch gefüttert. Ein andersartiges Vorgehen hätte wenig Akzeptanz gefunden. Zusätzlich erhielten viele Patienten den Muttermilchverstärker FM 85. Daher war die Prüfnahrung nicht der einzige alimentäre Einflußfaktor.

Dadurch daß die Studiennahrung in vorgegebenen Verdünnungsstufen gefüttert wurde, ließ sich auf einfache Weise die exakte Steigerungsrate der Nährstoffzufuhr aus den Humanaprodukten ermitteln.

Eine ausreichende Blindung der Studie war durch die Verwendung von eigens angefertigten Fläschchen und die Etikettierung mit verschlüsselten Namen (Humana „LB-3“ bzw. „LB-6“) gewährleistet.

Da es sich bei den Studiennahrungen um Produkte handelte, die in dieser Form schon längere Zeit auf der Station verwendet wurden, konnte der Aufbau der enteralen Ernährung in der üblichen Vorgehensweise erfolgen.

Probleme der Datenerhebung

Mit Hilfe der verwendeten Protokollbögen war prinzipiell eine sehr detaillierte Erfassung der gewünschten Daten möglich, welche jedoch nicht in allen Fällen fehlerlos funktionierte. So gingen einige Bögen verloren, andere wurden nicht über den kompletten Zeitraum der Erhebung ausgefüllt. Durch das Ausscheiden von 8 randomisierten Patienten aufgrund von unauffindbaren Prüfbögen sowie das Versterben eines weiteren Kindes, reduzierte sich die Fallzahl wesentlich. Bis zum zweiten Stichtag der Datenauswertung, dem 10. Lebenstag, verringerte sich diese Zahl nochmals um weitere 6 Patienten wegen Verlegungen in andere Kliniken. Da die meisten der erhobenen Daten jedoch eine breite Streuung aufwiesen, wäre eine größere Fallzahl wünschenswert gewesen. Etwaige Unterschiede zwischen den Gruppen wären dadurch leichter auszumachen gewesen.

Eine schwer vermeidbare Fehlerquelle bei der Datenerhebung bestand darin, daß die Beurteilung der nicht nominalen Parameter, wie z.B. die Beschaffenheit der Faeces, der subjektiven Einschätzung durch die jeweilige Krankenschwester unterlag. Das hat beispielsweise zur Folge, daß ein Stuhlgang im einen Fall als „normal“ im anderen als „viel“ eingestuft worden sein kann.

Bei den quantitativen Prüfgrößen hingegen, wie den Nahrungsmengen und der Anzahl der Stühle und Magenreste, sind keine Ungenauigkeiten anzunehmen, da diese Werte engmaschig zu jeder Fütterungsrunde erfaßt wurden.

Diskussion der Ergebnisse von Studie A

Eigenschaften der Patientenkollektive

Die Patienten der beiden Prüfgruppen bildeten sehr gut vergleichbare Studienkollektive, da sie, wie bereits beschrieben, in ihren Grunddaten sehr eng übereinstimmten. Auch erfolgte die klinische Versorgung der Frühgeborenen auf der selben Station, wodurch gleiche Umgebungsbedingungen gesichert waren.

Als nachteilig ist die Tatsache anzusehen, daß durch das Ausscheiden einiger der rekrutierten Kinder ungleiche Gruppengrößen von 18 und 24 entstanden.

Diese Relation von 3 zu 4 änderte sich auch zum 10. Lebenstag nicht, da die Patientenzahl in beiden Gruppen bis zu diesem Tag um jeweils 16,7 % (um 3 in LB-3 und um 4 in LB-6) abnahm. Für die hier angewendeten Testverfahren war allerdings eine Ungleichheit der Stichprobengrößen ohne Belang.

Vergleich des Nahrungsaufbaus in LB-3 und LB-6

Wie dem Ergebnisteil zu entnehmen ist, ließen sich die enteral zugeführten Nahrungsmengen in den Studiengruppen ähnlich rasch steigern. Insbesondere bis zum fünften Lebenstag unterscheiden sich LB-3 und LB-6 kaum in einem der registrierten Parameter. In den darauffolgenden Tagen nimmt allerdings Muttermilch einen hohen Anteil an der Gesamtmenge enteraler Nahrung ein, sodaß ein Rückschluß auf den Einfluß der Studiennahrung erschwert wird.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Prüfgruppen besteht weder in den erzielten Mengen an Studiennahrung, noch den kumulativen Mengen an enteraler Gesamtnahrung oder Muttermilch. Dennoch sind Tendenzen zu verzeichnen, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Die in der Hydrolysatgruppe über den Zeitraum der ersten 10 Lebenstage gefütterten totalen Milchmengen liegen im Mittelwert rund 25 % über den in LB-3 erzielten Gesamtmengen. Dabei zeigt sich bei Betrachtung der einzelnen Nahrungskomponenten, daß dieser Unterschied insbesondere auf einem Überwiegen der Mengen an Studiennahrung basiert. Dies soll anschaulich gemacht werden, indem die Differenzen der Mittelwerte aus LB-6 und LB-3 für die jeweilige Nahrung berechnet werden (Tabelle 37).

Nahrungskomponente	Gesamt enteral	Muttermilch	Studiennahrung verdünnt	Studiennahrung unverdünnt
Mittelwert LB-6	324	227	97	65
Mittelwert LB-3	259	206	53	25
Differenz: LB-6 - LB-3	65	21	44	40

Tabelle 37: Aufschlüsselung der erzielten mittleren Mengen enteraler Gesamtnahrung in die einzelnen Anteile.

Die Kinder der LB-6 Gruppe tolerierten während der ersten 10 Lebenstage insgesamt durchschnittlich 65 ml mehr enterale Gesamtnahrung als die der Gruppe LB-3. Dieser Wert

setzt sich zusammen aus einem im Mittel um 21 ml höheren Betrag an Muttermilch, sowie 44 ml an Studiennahrung. Der Anteil der unverdünnten Studiennahrung unterschied sich um ca. 40 ml. Demnach differierten die Muttermilchmengen geringfügiger, als die Summen durchschnittlich verfütterter Studiennahrung. Die größere Gesamtnahrungsmenge der Hydrolysatgruppe resultierte also zu etwa zwei Dritteln aus höheren Anteilen an Studiennahrung.

Diese Beobachtung ist insofern interessant, als daß Studiennahrung in LB-3 mit nur 21 % und in LB-6 mit 30 % in die Gesamtmenge einging und Muttermilch den Hauptanteil der über diesen Zeitraum verabreichten Nahrung ausmachte (siehe Tabelle 18).

Wie im Ergebnisteil beschrieben, äußern sich die größeren Nahrungsmengen der LB-6 Gruppe auch deutlich in den erzielten Proteinmengen, sowohl den Anteil aus Studiennahrung als auch den aus Muttermilch betreffend.

Bei den hier aufgeführten Beobachtungen handelt es sich um Trends, die über die Gruppen gemittelt zu verzeichnen sind. Die interindividuelle Varianz der erzielten Nahrungsmengen ist jedoch in beiden Gruppen sehr groß. Aufgrund der enormen Streuung der gefundenen Werte, ergibt sich keine statistische Signifikanz für die festgestellten Unterschiede. Daher läßt sich anhand der gegebenen Datenlage nicht rückschließen, ob die gesehenen Differenzen auf die vielfach postulierte bessere Verträglichkeit von Hydrolysatnahrungen zurückzuführen ist.

Die Frage nach einer möglichen Signifikanz der beobachteten Unterschiede unter der Voraussetzung einer größeren Stichprobenzahl ist nicht einfach zu beantworten. Da sich zeigte, daß die hier vorliegenden Daten keiner Normalverteilung folgen, kam ein nicht-parametrisches Testverfahren zum Einsatz. Eine Abschätzung von benötigten Fallzahlen wird durch diesen Umstand wesentlich erschwert.

In dem Zusammenhang ist zu berichten, daß bei der Kalkulation der für diese Studie benötigten Fallzahlen (siehe Seite 25), durchschnittliche Nahrungsmengen für den fünften Lebenstag herangezogen wurden, die aus vorausgegangenen Untersuchungen auf der selben Station gewonnen wurden. Aus bisher nicht zu ermittelnden Gründen erreichten die Patienten der jetzigen Studie am fünften Lebenstag nur geringere Nahrungsmengen. Während auf unserer Intensivstation in früheren Erhebungen bei vergleichbaren Kollektiven am 5. Lebenstag Beträge von 60 ± 37 ml ermittelt wurden, lagen diese hier bei 30 ± 20 (LB-3) respektive 34 ± 26 ml (LB-6).

Zwei Bedingungen lassen den Aufwand für eine Wiederholung der Untersuchungen mit größeren Fallzahlen unverhältnismäßig hoch erscheinen. Erstens liegen die am 5. Lebenstag erzielten Nahrungsmengen niedriger als erwartet und weisen eine sehr breite Streuung auf. Die alternative Betrachtung der Füttermengen am 10. Lebenstag bietet hier keinen Vorteil, da sich zwar die Gesamtmengen insgesamt auf höherem Niveau befinden, die Streuung hingegen noch größeren Ausmaßes ist und zu diesem Zeitpunkt bereits Muttermilch den Hauptanteil der enteralen Nahrung einnimmt. Zweitens wird bereits aus unseren Daten ersichtlich, daß sich ein etwaiger Unterschied zwischen den Prüfnahrungen hinsichtlich ihrer Eignung für den raschen Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen unter den gegebenen Studienbedingungen, welche die Gabe von Muttermilch einschließen, statistisch nur schwer aufzeigen läßt. Wenn ein signifikanter Unterschied allerdings erst durch erheblich größere Stichprobenumfänge belegt werden kann, so ist auch die Aussagekraft der gefundenen Unterschiede gering. Wünschenswert wäre ein Vergleich zweier Prüfgruppen, welche ausschließlich mit Studiennahrung gefüttert werden. Dies ist jedoch auf den meisten Stationen nicht zu realisieren, da der Anteil an Kindern, die keine Muttermilch erhalten, verschwindend gering ist. Eine verzögerte Gabe von Muttermilch würde zu einer geringen Akzeptanz der Studie führen.

Ausmaß von Magenresten

Wie beschrieben zeigte sich bei den Kindern der zwei Studiengruppen eine weitestgehende Übereinstimmung in Frequenz und Ausmaß von Magenresten. Auch hier ist wiederum der hohe Anteil an gefütterter Muttermilch zu berücksichtigen. Insgesamt beobachteten wir in LB-3 geringfügig mehr Magenreste als in LB-6. Besonders am 2. und 3. Lebenstag lag die registrierte Anzahl über der in LB-6. Da zu diesem Zeitpunkt Muttermilch einen noch eher geringen Anteil an der gesamten enteralen Nahrung ausmachte, drängt sich hier die Frage auf, ob diese Differenz auf eine unterschiedlich gute Verträglichkeit der Prüfnahrungen zurückzuführen ist. Hierüber läßt sich anhand unserer Ergebnisse keine Aussage treffen. Da es sich bei den Magenresten jedoch um einen bedeutsamen Aspekt der Verdauung handelt, wäre eine Studie wünschenswert, die diese Zielgröße näher untersucht.

Vergleich der Stuhlbeschaffenheiten

Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigten sich zwischen den beiden Prüfgruppen keine entscheidenden Unterschiede hinsichtlich der Frequenz oder Beschaffenheit der Stühle, wobei die meisten von uns gewählten Kriterien eher beschreibenden Charakter haben und keine weitergehenden laborchemischen Analysen der Stuhlproben erfolgten.

Eine besonders gute Übereinstimmung der in den beiden Gruppen gefundenen Werte zeigte sich für die Anzahl und Menge der Stuhlentleerungen. Soweit es die Genauigkeit unserer Erhebungen zuläßt, kann ein Einfluß der Verwendung von Hydrolysatnahrung auf diese Parameter verneint werden. Die von einigen Autoren^{46,66} beschriebenen häufigeren Stuhlentleerungen bei Gabe von Proteinhydrolysatnahrung wurden bei uns somit nicht beobachtet. Allerdings ergibt sich hierbei die Einschränkung, daß die meisten Patienten bereits nach wenigen Lebenstagen Muttermilch erhielten.

Bezüglich der Stuhlfarbe fanden wir als einzigen Unterschied einen höheren Anteil an mit „Mekonium“ bezeichneten Stühlen in der LB-3-Gruppe. Aus dieser Beobachtung lassen sich allerdings keine Schlußfolgerungen ziehen, da die Fallzahlen zu gering waren und dieser Parameter der subjektiven Beurteilung unterschiedlicher Krankenschwestern unterlag.

Häufigkeit der Anspülungen

Insgesamt waren in beiden Kollektiven die Stühle zumeist als normal oder eher dünn beschrieben. Aufgrund der annähernd gleich großen Häufigkeit rektaler Anspülungen mit Kochsalzlösungen in den Studiengruppen kann davon ausgegangen werden, daß sich das Problem einer Obstipation in den Studiengruppen mit ähnlicher Häufigkeit ergab.

Diskussion der Prüfbedingungen von Studie B

Anmerkungen zu den getesteten Nahrungen

Da im zweiten Studienteil die gleichen Nahrungen wie im ersten getestet wurden, kamen im Prinzip auch hier die bereits aufgeführten günstigen Eigenschaften dieser Präparate zum tragen. Im Gegensatz zu Studie A mußten jedoch die Auswirkungen eines mehrfachen Nahrungswechsels in Kauf genommen werden, da jedes Kind mit allen drei Milcharten getestet werden sollte. Es wurde versucht, eine Beeinflussung der Magenentleerungszeiten

durch den Nahrungswechsel gering zu halten, indem die zu testende Nahrung bereits ein bis zwei Mahlzeiten zuvor geändert wurde. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Magenentleerung bei Gabe einer neuen Nahrung eine andere ist als bei einer bereits seit Tagen gewohnten Milchart. Nach der Testung mit bestehenden Resten an Muttermilch wurden daher die beiden Prüfnahrungen in randomisierter Reihenfolge gefüttert.

Fütterungszeiten

Im Ergebnisteil ist die ausgeprägte Varianz der Fütterungsdauer bereits als ein wesentlicher Kritikpunkt an Studie B aufgeführt. Dieser Parameter war in unseren bisherigen Untersuchungen nicht erfaßt worden, sodaß sich der Einfluß dieser Größe auf die Ermittlung der Magenentleerungszeiten erst bei der Durchführung der Messungen als schwerwiegendes Problem darstellte. Bei der Durchsicht der Literatur zu ¹³C-Atemtesten in Vorbereitung zur Studie fiel diese Problematik in keiner der Veröffentlichungen auf. Das mag daran liegen, daß dieses Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerungszeit relativ neu ist und sich die meisten Veröffentlichungen auf Untersuchungen an Erwachsenen beziehen. Aber auch in der als Referenz herangezogenen Studie von Veereman-Wauters et al.⁹³ finden sich keine Angaben zu den registrierten Fütterungszeiten, obwohl es sich hier um ein vergleichbares Patientenkollektiv von Frühgeborenen handelte.

Wir verzichteten darauf, die beobachteten Fütterungszeiten in irgendeiner Form in die Berechnung der Halbwertszeiten einzubeziehen, da es hierzu keine Untersuchungen gab und jede Art von Interpretationsversuch rein spekulativer Art gewesen wäre. Beispielsweise ist es nicht auszuschließen, daß sich die Magenperistaltik während der Nahrungszufuhr von der Motilität nach erfolgter Aufnahme deutlich unterscheidet.

Die erwähnten Probleme, die sich aus einer Fütterung via oralis ergeben, wären am einfachsten zu umgehen, indem man eine Sondierung der Mahlzeiten als Studienbedingung vorgeben würde. Dadurch könnte die Dauer der Gabe der Nahrung festgelegt werden und zeitlich in eine zu vernachlässigende Größenordnung gebracht werden.

Doch ganz ohne Nachteil ist eine kategorische Sondierung der Mahlzeiten bei einer Studie über die Magenentleerungszeit von Prüfnahrungen möglicherweise nicht. So ist zum Beispiel vorstellbar, daß sich Geschmack und Konsistenz einer Nahrung bei oraler Aufnahme ebenso

auf die Magenentleerung auswirken wie deren alleinige chemische Beschaffenheit. Daher vernachlässigt die Sondierung der Mahlzeit eventuelle Auswirkungen unterschiedlicher Nahrungen, die sich aus anderen Eigenschaften als der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe ergeben. Diese Charakteristika sind jedoch für den klinischen Einsatz bei Kindern, die ebenso auch über Fläschchen gefüttert werden, durchaus von Bedeutung.

Letztlich wäre es aus genannten Gründen wohl günstig, eine Atemteststudie bei diesem Patientenkollektiv derart zu gestalten, daß lediglich Kinder, die ein gutes und rasches Trinkvermögen aufweisen, die Nahrung als Fläschchen erhalten und alle anderen Studienteilnehmer sondiert werden.

Evaluierung des Atemtestes

Bei der Verwendung eines ^{13}C -Atemtestes zur Bestimmung der Magenentleerungszeit gilt es einige Problempunkte zu berücksichtigen, die insbesondere bei Frühgeborenen von Bedeutung sind. Einerseits stellt dieses Meßverfahren eine nicht invasive, nicht belastende Methode dar, welche sich ohne Bedenken auch bei unreifen Kindern für Studien anwenden läßt. Andererseits verlangt dieses Patientenkollektiv Vorgehensweisen, die sich deutlich von denen bei Erwachsenen unterscheiden.

Da es im Rahmen einer breiten Anwendung schwer realisierbar erscheint, Atemgasproben der ausschließlichen Expirationsphase zu gewinnen, geht man hier den Kompromiß einer Auswertung von Atemgasproben der In- und Expirationsphase ein. Dies bedingt, daß die Abnahmetechnik eine entscheidende Rolle spielt. Die von uns durchgeführte Methode, die Atemluft langsam und gleichmäßig über eine in beiden Nasenlöchern liegende O_2 -Brille zu aspirieren, erzielte diesbezüglich gute Ergebnisse. Dabei muß man sich vergegenwärtigen, daß die gewonnenen Proben neben Atemgas auch Anteile an Raumluft enthalten können. Für die Bestimmung der CO_2 -Werte scheint dies unerheblich, da der prozentuale Anteil von Kohlendioxid in Raumluft mit ca. 0,03 Prozent verschwindend gering ist. Eine Verdünnung der Proben wird demnach den Quotienten aus $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ nur unwesentlich beeinflussen. Vielmehr ergibt sich aus einer zu starken Verdünnung ein technisches Problem, da das Massenspektrometer unterhalb einer gewissen Grenze keine zuverlässige Analyse mehr ermöglicht.

Ein weiterer Aspekt, der Fragen aufwirft, betrifft die Wahl des Tracermoleküls. In der Literatur sind für die Durchführung von Atemtests zur Bestimmung der Magenentleerungszeit vorwiegend zwei stabile Isotope beschrieben: ^{13}C -Octansäure (Caprylsäure, $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$) für die

Anwendung bei festen Nahrungen und ^{13}C -Acetat (Essigsäure, $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$) für Untersuchungen mit flüssigen Nahrungsmitteln^{5,50,54,61,62,91}. Letzteres hat sich in zahlreichen Studien^{12,35,73,90,92} bewährt und wurde von uns zur Markierung der Milchprodukte gewählt.

Die Verwendung von Acetat scheint geeignet, da sich in Parallelbestimmungen eine gute Korrelation zu den anhand von szintigraphischen Methoden ermittelten Halbwertszeiten der Magenentleerung gezeigt hat. Dennoch ist ungeklärt, inwieweit das zugegebene Acetat während der Magenpassage homogen über die angedaute Nahrung verteilt bleibt. Beispielsweise ist es vorstellbar, daß der Tracer zu größeren Teilen mit den rein wäßrigen Bestandteilen der Milch als erstes aus dem Magen entleert wird und nicht mit übrigen Fraktionen wie ausgeflocktem Eiweiß etc. im Magen verweilt.

Sicherlich ergäben sich auch unter diesen Umständen noch sinnvolle Indikationen für den Acetat-Atemtest, jedoch könnte dann nicht mehr davon ausgegangen werden, daß tatsächlich erfaßt wird, zu welchem Zeitpunkt sich die Hälfte der ganzen gegebenen Nahrung aus dem Magen entleert hat. Zu diesem Kritikpunkt fanden sich in der Literatur bis zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit keine Bemerkungen.

Für unsere Studie begründete sich die Wahl des ^{13}C -Acetat als Marker darauf, daß es sich um ein kleines, rasch zu verstoffwechselndes Molekül handelt, welches wegen seiner Wasserlöslichkeit einfach der Milch hinzugefügt werden kann und nicht eine aufwendige Integration in die Nahrung erfordert, wie es bei anderen Tracern der Fall ist. Weiterhin ist positiv anzumerken, daß eine unerwünschte Resorption des Moleküls im Magen nur verschwindend gering erfolgt. Gemäß Mossi et al.⁶⁸ wird davon ausgegangen, daß dieser Aufnahmeweg (beim Erwachsenen) nur ca. 5 Prozent ausmacht.

Bewertung der ermittelten Magenentleerungszeiten

Sieht man von einzelnen Ausreißern und den großen Standardabweichungen ab, so weisen die gefundenen Halbwertszeiten der Magenentleerung glaubwürdige Dimensionen auf und decken sich gut mit den Ergebnissen bisheriger Studien bei Frühgeborenen. Mit im Median rund 60 bzw. 72 Minuten sind die Magenentleerungshalbwertszeiten unserer Untersuchungen (S. 66) denen des Kollektives Frühgeborener von Veereman-Wauters et al.⁹³ (~ 57 min.; 17-100) sehr ähnlich und wenigstens vergleichbar mit denen von Barnett et al.⁵ (44 vs. 41 min).

Wie bereits beschrieben, lassen sich aufgrund der sehr begrenzten Datenmenge und der enormen Breite der registrierten Fütterungszeiten keine signifikanten Unterschiede der Magenentleerung bei den drei Nahrungen finden.

Andererseits deckt sich unsere Beobachtung, daß Muttermilch den Magen tendenziell rascher als nicht hydrolysierte Formulanahrung passierte, gut mit bisher veröffentlichten Studien. Bereits in den achtziger Jahren konnten beispielsweise Cavell¹⁹, oder später Ewer³¹ et al. zeigen, daß Muttermilch schneller aus dem Magen entleert wurde, als adaptierte Formulanahrung. Doch auch bei heutigen Milchpräparaten zeigten sich diese Unterschiede⁹¹. In unserer Studie fanden wir zudem eine etwas schnellere Magenpassage der Hydrolysatnahrung gegenüber der nicht hydrolysierten Milch, wenngleich auch diese Unterschiede nicht signifikant waren.

Die Frage nach einem Einfluß der Hydrolyse von Frühgeborenennahrung auf die Magenentleerungszeit bleibt nach Abbruch unserer Studie weiterhin ungeklärt, da sich dazu keine anderweitigen Veröffentlichungen finden. Die Suche nach Faktoren, welche die Magenentleerung beeinflussen, wird in der Neonatologie jedoch stets von Bedeutung sein, da Verdauungsstörungen ein zentrales Problem besonders von Frühgeborenen darstellen. Dabei werden ¹³C-Atemtests in Zukunft sicherlich vermehrt eine Rolle spielen. Es gilt bei solchen Studien jedoch zu berücksichtigen, daß neben der Art der Nahrung eine Vielzahl von Einflußgrößen zu tragen kommen. Beispielsweise wirken sich die Körperlage der Kinder oder respiratorische Erkrankungen signifikant auf die Magenentleerung aus^{23,94}, während andere, wie die Milchtemperatur² wiederum, vernachlässigt werden können.

Ob die von uns befürchteten interindividuellen Unterschiede der Magenentleerung tatsächlich so entscheidend sind, daß sie einen Versuchsaufbau mit Testung aller drei Nahrungen bei jedem Individuum verlangen, steht offen. Die damit verbundene Wahl eines nicht parametrischen Testverfahrens sowie der zeitliche Mehraufwand bringt einige Nachteile mit sich. Ziel dieser Vorgehensweise war es, Parameter wie Größe, Gewicht, Alter in Lebenstagen oder Gestationsalter des Patienten, welche neben der Art der gefütterten Nahrung ebenfalls die Magenentleerung beeinflussen könnten, zu umgehen. Andererseits wird dadurch der statistische Nachweis von Unterschieden erschwert und die Beurteilung der gefundenen Daten reduziert sich von mittleren Meßzeiten auf Rangwerte.

Eine Schätzung der Fallzahl, welche notwendig wäre, um unter den gegebenen Studienbedingungen signifikante Ergebnisse erwarten zu können, ergibt eine Größe von 77 Probanden. Der Aufwand für die Durchführung einer Studie mit dieser Kollektivgröße erscheint erheblich, da sich hieraus 231 Messungen zu jeweils 3 Stunden ergeben würden. Bei dieser Kalkulation wurden noch weitestgehend unkritische Testparameter vorgegeben: Power = 0,8; α -Fehler = 0,05; die geringste in unserer Studie errechnete Standardabweichung von 20 sowie eine Mindestdifferenz der Prüfgrößen von 10 Minuten.

Sicherlich ist für Magenentleerungsstudien die Berücksichtigung der oben genannten Einflußgrößen essentiell. Es steht jedoch zur Diskussion, ob das von uns gewählte statistische Verfahren notwendig ist, oder sich die Erfassung der interindividuellen Unterschiede nicht auch durch eine gezielte Gruppierung der zu messenden Patienten bewerkstelligen läßt. Beispielsweise könnten in einer erneuten Studie, die Kinder einer Prüfgruppe lediglich eine Milchart erhalten und die Auswertung getrennt nach zusätzlichen Einflußgrößen, wie Nahrungsmenge, Gewicht oder Gestationsalter mit Hilfe eines parametrischen Testverfahrens durchgeführt werden. Hierbei entfielen auch der Aspekt des notwendigen Nahrungswechsels.

Ausblick

Anhand der beiden vorliegenden Studien läßt sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer Hydrolysatnahrung und einer Spezialnahrung mit intaktem Eiweiß bezüglich der Eignung für den enteralen Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen belegen.

Inhaltlich klar abzugrenzen ist diese Arbeit von Untersuchungen zu andersartigen Unterschieden zwischen diesen beiden Milcharten wie beispielsweise ihrer Indikationen unter dem Aspekt der Allergieprävention. Hierzu dienen große Langzeiterhebungen wie etwa die in Deutschland laufende GINI-Studie (German Infant Nutritional Intervention), deren erste Ergebnisse für etwa Mai 2001 erwartet werden können.

Auch wenn HA-Nahrungen von zahlreichen Herstellern und medizinischen Institutionen zum Teil unter Berufung auf aussagekräftige Studien propagiert werden, so bleiben doch noch viele Fragen hinsichtlich der Auswirkungen dieser Nahrungen ungeklärt. Unsere Untersuchungen zu Parametern des Nahrungsaufbaus mit diesen Spezialnahrungen beleuchten sicherlich nur einen kleinen Ausschnitt der möglichen Differenzen. Wesentlich lückenhafter untersucht sind indes zusätzliche Einflüsse von HA-Nahrungen auf die Verdauung wie exemplarisch folgend genannte (in Anlehnung an „Ernährung und Diätetik in Pädiatrie und Jugendmedizin, Band I, von Ursula Wachtel und Rosemarie Hilgarth⁹⁶):

- Ändert sich die Aktivität von Verdauungsenzymen?
- Wird die Sekretion von regulatorischen Peptiden beeinträchtigt?
- Wirkt sich der andersartige Eiweißkörper auf die intestinale Mikroflora aus?
- Führt die Hydrolyse des Eiweißes letztlich zu einer geänderten Bioverfügbarkeit der Nährstoffe?

Die genannten Punkte sollen die zahlreichen, teils durch Studien belegten Vorteile von Hydrolysatnahrungen nicht in Frage stellen, sondern aufzeigen, daß weiterführende Untersuchungen zu HA-Nahrungen sinnvoll erscheinen.

Obwohl sich mit Hilfe unserer Ergebnisse die bessere Eignung von Hydrolysaten nicht statistisch signifikant bestätigen lies, so sprechen doch die tendenziell etwas größeren erzielten Nahrungsmengen in der Hydrolysatgruppe für eine gute Verträglichkeit dieser Produkte. Somit sind die vielfach postulierten Vorteile der HA-Nahrung mit unseren Daten zwar nicht zu untermauern, jedoch gut zu vereinbaren.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den enteralen Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen unter Verwendung einer Hydrolysatnahrung (LB-6) mit dem unter Gabe einer Frühgeborenen-nahrung mit intaktem Eiweiß (LB-3) zu vergleichen.

In Studie A wurden dazu in zwei Studiengruppen, welchen die Patienten in randomisierter Reihenfolge zugeteilt wurden, neben Muttermilch und Muttermilchverstärker (FM-85) ausschließlich eine der beiden Spezialnahrungen gefüttert und über einen Zeitraum von mindestens 10 Tagen die erzielten Nahrungsmengen, Häufigkeit und Beschaffenheit der Stühle sowie Magenreste registriert. Das Studienkollektiv bestand aus 42 Frühgeborenen, die vor der vollendeten 30. Schwangerschaftswoche geboren waren. 18 Kinder waren der Gruppe, die nicht hydrolysierte Frühgeborenen-nahrung erhielt, zugeteilt, die übrigen 24 Patienten erhielten Frühgeborenen-nahrung mit partiell hydrolysiertem Eiweiß.

Inhalt der Studie B war ein Vergleich der Auswirkung der Fütterung der Studiennahrungen und Muttermilch auf die Magenentleerungszeit, welche mit Hilfe des ^{13}C -Acetat-Atemtestes bestimmt wurde. Jeder der Probanden wurde mit allen drei Nahrungen getestet und die Halbwertszeit der Magenentleerung aus dem Zeitpunkt der maximalen Ausatmung von $^{13}\text{CO}_2$ ermittelt. In dieser Studie wurden Messungen bei 12 Frühgeborenen durchgeführt, wovon nur die Daten von 8 Patienten der statistischen Auswertung zugeführt werden konnten.

Die Studien erbrachten folgende Ergebnisse:

Studie A

- Zwischen den beiden Prüfgruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der erzielten Nahrungsmengen am 5. und 10. Lebenstag.
- Ergänzend zur Studiennahrung wurde Muttermilch und Muttermilchverstärker in den beiden Gruppen zu ähnlichen Anteilen gefüttert.
- Die Summenwerte der bis zum 5. und 10. Lebenstag erzielten Nahrungsmengen unterschieden sich von Patient zu Patient sehr stark, sodaß große Standardabweichungen der errechneten Mittelwerte resultierten.
- Im Mittel lagen die Nahrungsmengen am 10. Lebenstag in der Gruppe, die mit Hydrolysatnahrung gefüttert wurde, um rund 25% über denen in der Gruppe, welche die

Formula mit intaktem Eiweiß erhielt. Diese Differenz ergab sich anteilig zu ca. 2/3 aus Studiennahrung und nur zu rund 1/3 aus größeren Mengen an Muttermilch.

- Die über den Zeitraum der ersten 10 Lebenstage gefütterte Gesamtmenge an Eiweiß aus Studiennahrung war bei Patienten der Hydrolysatgruppe durchschnittlich um das ca. 2,6-fache größer, als bei Kindern der LB-3 Gruppe (nicht statistisch signifikant).
- Soweit sich dies aus der Protokollierung durch die Krankenschwestern beurteilen läßt, hatte die Art der angewendeten Nahrung keinen Einfluß auf Häufigkeit, Farbe oder Konsistenz der Stühle.
- Komplikationen beim enteralen Nahrungsaufbau, wie Magenreste und rektale Anspülungen wegen Obstipation wurden in den Studiengruppen mit gleicher Häufigkeit beobachtet.

Studie B

- Der ^{13}C -Acetat-Atemtest läßt sich prinzipiell auch bei Frühgeborenen anwenden. Ob er für die Untersuchung von Magenentleerungszeiten bei diesen Patienten geeignet ist, konnte anhand unserer Studie nicht letztlich geklärt werden.
- Durch unsere Studie wurden die Patienten nicht belastet. Auch die Abnahme der Atemgasproben über eine vorgehaltene Sauerstoffbrille führte zu keiner nennenswerten Irritation der Kinder.
- Mit der angewandten Methodik lies sich im überwiegenden Teil der Fälle die Konzentration von markiertem Kohlendioxid in der Ausatemluft verlässlich analysieren. Das Anfluten des $^{13}\text{CO}_2$ in den Atemproben konnte somit gut nachgewiesen und graphisch dargestellt werden.
- Der größte systematische Fehler der Studie B ergab sich aus den extrem unterschiedlichen Zeiten, die für die Fütterung nicht sondierter Frühgeborener benötigt wurde. Diese machten einen statistischen Vergleich der Prüfnahrungen unmöglich und veranlaßten uns zur vorzeitigen Beendigung der Studie.
- Tendenziell zeigte sich, daß die durchschnittlichen Magenentleerungshalbwertszeiten gut mit Ergebnissen anderer Studien übereinstimmten.
- Muttermilch und die Hydrolysatnahrung wurden etwas rascher aus dem Magen entleert als die nicht hydrolysierte Nahrung. Signifikante Ergebnisse konnten aufgrund der geringen Fallzahlen nicht ermittelt werden.

- Es ist von entscheidender Bedeutung bei der Gewinnung der Ausatemluft eine allzu starke Verdünnung durch Raumlufte zu vermeiden, da ansonsten die CO₂-Konzentrationen in der Atemprobe so niedrige Werte annehmen können, daß eine Analyse durch das Isotopenverhältnismassenspektrometer unmöglich wird.

Anhang

A. Zusammensetzung von Muttermilchverstärkern

Produkt	<i>FM 85</i>	<i>Eoprotin</i>
Hersteller	Nestlé	Milupa
Inhaltsangaben pro	5 g Pulver	3 g Pulver
Protein	0,8 g	0,6 g
Proteinart	Enzymatisches Hydrolysat von ultrafiltriertem Molkeprotein mit 80 % Peptiden und 20% freien Aminosäuren	Kumilcheiweißfraktionen und freie Aminosäuren
Kohlenhydrate	3,6 g	2,1 g
Mineralstoffe	~ 0,2 g	~ 0,15 g
- Natrium	27 mg	20 mg
- Kalium	11,5 mg	2,4 mg
- Calcium	51 mg	137,5 mg
- Phosphor	34 mg	25,5 mg
- Chlorid	19 mg	15 mg
- Magnesium	2 mg	2,1 mg
Eisen		15 ug
Vitamin A		0,03 mg
Vitamin E		0,3 mg
Vitamin K		0,2 ug
Vitamin C		15 mg
Energie	11 kcal 47 kJ	18 kcal 75 kJ
Osmolarität mit Muttermilch	393 mosmol / l	330-340 mosmol / l

Tabelle 38: Zusammensetzung der Muttermilchverstärker FM 85 und Eoprotin; Quellen: Wissenschaftlicher Dienst Nestlé, D-81662 München und Checkliste Neonatologie / Das Neo ABC, Roos R., Proquitté H., Genzel-Boroviczény O., Georg Thieme Verlag Stuttgart

B. Grunddaten der Patienten in Studie A

Gruppe	Patient	Geburtstag	Geschlecht	MM ab Tag	SSW	Apgar 1'	Apgar 2'	Apgar 5'	Apgar 10'	pH	Geburts- Gewicht in g
LB 3	# 01	19.06.96	männlich	3	28 4/7	2	3	4	8	7,36	1100
LB 3	# 02	19.06.96	weiblich	3	28 4/7	4	4	6	7	7,28	900
LB 3	# 03	19.06.96	männlich	3	26 3/7	5	6	7	8	7,33	1110
LB 3	# 04	08.07.96	männlich	6	23 5/7	5	6	7	7	7,29	630
LB 3	# 05	31.07.96	männlich	5	26 2/7	5	6	8	8	7,36	870
LB 3	# 06	07.08.96	männlich	2	28 2/7	7	7	8	8	7,33	1190
LB 3	# 07	07.08.96	weiblich	1	28 5/7	6	6	8	8	7,27	970
LB 3	# 08	28.08.96	männlich	4	29 3/7	7	7	9	9	7,31	1150
LB 3	# 09	04.09.96	männlich	3	28 2/7	7	8	8	9	7,3	1150
LB 3	# 10	08.10.96	weiblich	4	25	3	3	4	7	7,4	530
LB 3	# 11	09.10.96	männlich	3	27 4/7	2	5	9	9	7,25	1010
LB 3	# 12	11.10.96	weiblich	2	24 2/7	7	8	9	9	7,32	650
LB 3	# 13	07.12.96	männlich	5	29 6/7	8	9	9	9	7,3	1180
LB 3	# 14	14.12.96	männlich	2	25 5/7	3		7	8	7,29	870
LB 3	# 15	21.01.97	weiblich	4	29 1/7	4	7	7	8	7,34	1280
LB 3	# 16	21.01.97	weiblich	4	29 1/7	4	4	3	8		1235
LB 3	# 17	12.04.97	weiblich	3	27 5/7	8	9	9	9		1290
LB 3	# 18	23.06.97	männlich	5	24 6/7	2	2	6	7	7,28	750
LB 6	# 01	17.05.96	weiblich	4	25 6/7	8	8	9	9		960
LB 6	# 02	23.05.96	männlich	2	25 6/7	7	8	9	9	7,32	966
LB 6	# 03	08.06.96	männlich	5	27 3/7	4	4	7	7		600
LB 6	# 04	19.06.96	weiblich	3	28 4/7	6	6	7	7	7,34	1020
LB 6	# 05	07.08.96	männlich	2	28 2/7	6	8	8	8	7,38	1200
LB 6	# 06	16.08.96	weiblich	3	25 4/7	5	5	7	7	7,18	750
LB 6	# 07	04.09.96	männlich	3	28 2/7	7	8	8	9	7,3	1240
LB 6	# 08	09.10.96	weiblich	4	27 4/7	6	7	8	8	7,35	970
LB 6	# 09	09.10.96	weiblich	4	27 4/7	7		9	9	7,25	1105
LB 6	# 10	16.10.96	männlich	3	28 2/7	4	4	7	8	7,35	1150
LB 6	# 11	16.10.96	männlich	2	28 2/7	7	8	4	8	7,33	1140
LB 6	# 12	16.12.96	männlich	2	29	9	10	10	10		1500
LB 6	# 13	24.12.96	männlich		27 1/7	2	3	7	8	7,26	1025
LB 6	# 14	02.01.97	männlich	8	24 3/7	2	3	6	7	7,08	795
LB 6	# 15	21.01.97	männlich	6	29 1/7	4	5	6	7	7,26	880
LB 6	# 16	21.01.97	männlich	3	24 1/7	1	2	4	7	7,03	590
LB 6	# 17	30.01.97	männlich	2	29 6/7	7	7	8	9	7,31	1390
LB 6	# 18	30.01.97	männlich	4	29 6/7	7	8	8		7,37	1395
LB 6	# 19	04.02.97	weiblich	3	24 1/7	4	5	7	7	7,3	650
LB 6	# 20	17.06.97	männlich	7	28 1/7	4	7	8	9		820
LB 6	# 21	25.06.97	männlich	3	25 1/7	5	5	8	9	7,34	720
LB 6	# 22	17.01.97	weiblich	3	25 1/7	8	8	8	9	7,29	605
LB 6	# 23	18.01.97	weiblich	3	30	7	8	9	9	7,28	1470
LB 6	# 24	28.08.97	weiblich	3	25 5/7	6	7	9	9	7,28	930

Tabelle 39: Die Tabelle listet die wichtigsten Grunddaten der Patienten der Studie A getrennt nach den beiden Studiengruppen LB-3 und LB-6 auf. Bei 6 Patienten fehlten Angaben zum Nabelschnur-pH.

Literaturverzeichnis

1. American Academy of Pediatrics - Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1977; 60:519-530.
2. Anderson CA, Berseth CL. Neither motor responses nor gastric emptying vary in response to formula temperature in preterm infants. *Biol.Neonate* 1996; 70:265-270.
3. Atakent Y, Ferrara A, Bhogal M, Klupsteen M. The adverse effects of high oral osmolal mixtures in neonates. A review and a study of the osmolality of calcium preparations. *Clin.Pediatr (Phila.)* 1984; 23:487-491.
4. Baker JH, Berseth CL. Duodenal motor responses in preterm infants fed formula with varying concentrations and rates of infusion. *Pediatr Res.* 1997; 42:618-622.
5. Barnett C, Snel A, Omari T, Davidson G, Haslam R, Butler R. Reproducibility of the ¹³C-octanoic acid breath test for assessment of gastric emptying in healthy preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:26-30.
6. Basova NA, Mikelsone VI, Tarvid IL, Kushak RI, Grigor. [Hydrolysis and absorption of lysozyme in the small intestine]. *Vopr.Pitan.* 1992; 44:56-60.
7. Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am.J Physiol.* 1993; 264:G1046-G1051
8. Bhatia J, Rassin DK, Cerreto MC, Bee DE. Effect of protein/energy ratio on growth and behavior of premature infants: preliminary findings.
9. Billeaud C, Guillet J, Sandler B. Gastric emptying in infants with or without gastro-oesophageal reflux according to the type of milk. *Eur.J Clin.Nutr* 1990; 44:577-583.
10. Boehm G, Jakobsson I, Mansson M, Raiha NC. Macromolecular absorption in small-for-gestational-age infants. *Acta Paediatr.* 1992; 81:864-867.
11. Bosche C, Genzel-Boroviczeny O, Hepp H, Knitza R, Versmold H, Roos R. [Mortality, mode of delivery, pneumothorax and intracranial hemorrhage in 859 extremely premature newborn infants between 1984-1992]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1996; 56:322-327.
12. Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, et al. The [¹³C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995; 108:1048-1055.
13. Bremer HJ, Brooke OG, Orzalesi M, Putet G, Senterre J, Wharton B, et al. Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr.Scand.Suppl* 1987; 336:1-14.:1-14.
14. Butler JE. Immunologic aspects of breast feeding, antiinfectious activity of breast milk. *Semin.Perinatol.* 1979; 3:255-270.

15. Castagne V, Finot PA, Maire JC. Effects of diet-induced hyperthreoninemia. II). Tissue and extracellular amino acid levels in the brain. *Life Sci.* 1994; 54:41-48.
16. Castagne V, Maire JC, Gyger M. Neurotoxicology and amino acid intake during development: the case of threonine. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 1996; 55:653-662.
17. Castagne V, Moennoz D, Finot PA, Maire JC. Effects of diet-induced hyperthreoninemia. D). Amino acid levels in the central nervous system and peripheral tissues. *Life Sci.* 1993; 53:1803-1810.
18. Cavell B. Gastric emptying in preterm infants. *Acta Paediatr.Scand.* 1979; 68:725-730.
19. Cavell B. Gastric emptying in infants fed human milk or infant formula. *Acta Paediatr.Scand.* 1981; 70:639-641.
20. Cavell B. Reservoir and emptying function of the stomach of the premature infant. *Acta Paediatr.Scand.Suppl* 1982; 296:60-1:60-61.
21. Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas [see comments]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:380-388.
22. Cheftel JC. *Lebensmittelproteine*. Hamburg: Behr's Verlag, 1992.
23. da Silva PE, Collares EF. [Gastric emptying in children. VII. Influence of body posture, using an oral hydration solution as the test meal]. *Arq.Gastroenterol* 1988; 25:104-109.
24. Davidson LA, Lonnerdal B. Persistence of human milk proteins in the breast-fed infant. *Acta Paediatr.Scand.* 1987; 76:733-740.
25. De Curtis M, Candusso M, Pieltain C, Rigo J. Effect of fortification on the osmolality of human milk. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal.Ed.* 1999; 81:F141-F143
26. Doyle LW, Rogerson S, Chuang SL, James M, Bowman ED, Davis PG. Why do preterm infants die in the 1990s? *Med.J Aust.* 1999; 170:528-532.
27. Dumont RC, Rudolph CD. Development of gastrointestinal motility in the infant and child. *Gastroenterol Clin.North Am.* 1994; 23:655-671.
28. Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr* 1988; 112:622-629.
29. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet.Gynecol.* 1999; 93:174-179.
30. Ertl T. [Neonatal care of premature infants]. *Orv.Hetil.* 1999; 140:1611-1618.

31. Ewer AK, Durbin GM, Morgan ME, Booth IW. Gastric emptying and gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal*.Ed. 1996; 75:F117-F121
32. Ewer AK, Yu VY. Gastric emptying in pre-term infants: the effect of breast milk fortifier. *Acta Paediatr*. 1996; 85:1112-1115.
33. Exl BM, Vandenplas Y, Blecker U. Role of hydrolyzed formulas in nutritional allergy prevention in infants [published erratum appears in *South Med J* 1999 Feb;92(2):189]. *South.Med.J* 1997; 90:1170-1175.
34. Fukushima Y, Iwamoto K, Takeuchi-Nakashima A, Akamatsu N, Fujino-Numata N, Yoshikoshi M, et al. Preventive effect of whey hydrolysate formulas for mothers and infants against allergy development in infants for the first 2 years. *J Nutr Sci.Vitaminol.(Tokyo.)* 1997; 43:397-411.
35. Gatti C, di AF, Dall, Villa M, Franchini F, Amarri S. Is the ¹³C-acetate breath test a valid procedure to analyse gastric emptying in children? *J Pediatr Surg*.2000.Jan.;35.(1.):62.-5. 35:62-65.
36. Genzel-Boroviczeny O, Altherr M, Roos R. Enteraler Nahrungsbeginn am 1. Lebensstag führt bei Frühgeborenen zu schnellerem enteralem Nahrungsaufbau. *Perinatal Medizin* 1993; 5:87-134.
37. Gross SJ, David RJ, Bauman L, Tomarelli RM. Nutritional composition of milk produced by mothers delivering preterm. *J Pediatr* 1980; 96:641-644.
38. Gross SJ, Geller J, Tomarelli RM. Composition of breast milk from mothers of preterm infants. *Pediatrics* 1981; 68:490-493.
39. Haas G, Buchwald-Saal M, Leidig E, Mentzel H. Improved outcome in very low birth weight infants from 1977 to 1983. *Eur.J Pediatr* 1986; 145:337-340.
40. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993; 4:173-181.
41. Halken S, Jacobsen HP, Host A, Holmenlund D. The effect of hypo-allergenic formulas in infants at risk of allergic disease. *Eur.J Clin.Nutr* 1995; 49 Suppl 1:S77-83:S77-S83
42. Hampton SM. Prematurity, immune function and infant feeding practices. *Proc.Nutr Soc*. 1999; 58:75-78.
43. Hauser B, Keymolen K, Blecker U, Suys B, Bougateg A, Loeb H, et al. A comparative evaluation of whey hydrolysate and whey-predominant formulas. How well do infants accept and tolerate them? *Clin.Pediatr (Phila.)* 1993; 32:433-437.
44. Hayasaka S, Hara S, Mizuno K, Narisawa K, Tada K. Leber's congenital amaurosis associated with hyperthreoninemia. *Am.J Ophthalmol*. 1986; 101:475-479.

45. Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr.Scand.* 1988; 77:663-670.
46. Hyams JS, Treem WR, Etienne NL, Weinerman H, MacGilpin D, Hine P, et al. Effect of infant formula on stool characteristics of young infants. *Pediatrics* 1995; 95:50-54.
47. Jakobsson I, Axelsson I, Juvonen P, Lindberg T, Lothe L. Human alpha-lactalbumin as a marker of macromolecular absorption in early infancy. *Acta Paediatr.Scand.Suppl* 1989; 351:42-7.:42-47.
48. Kashyap S, Forsyth M, Zucker C, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird WC. Effects of varying protein and energy intakes on growth and metabolic response in low birth weight infants. *J Pediatr* 1986; 108:955-963.
49. Koletzko B. Fats for brains. *Eur.J Clin.Nutr* 1992; 46 Suppl 1:S51-S62
50. Koletzko B, Demmelmair H, Hartl W, Kindermann A, Koletzko S, Sauerwald T, et al. The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics. *Early Hum.Dev.* 1998; 53 Suppl:S77-97:S77-S97
51. Kommission für Perinatalogie und Neonatologie. BPE-Jahresbericht 1997. ed. München: Bayerische Landesärztekammer und Kassenärztliche Vereinigung Bayerns, 1998.
52. La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin.Perinatol.* 1994; 21:271-306.
53. Lee YH. Food-processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatr* 1992; 121:S47-S50
54. Lehmann WD, Heinrich HC, Leonhardt R, Agarwal DP, Goedde HW, Kneer J, et al. ¹³C-ethanol and ¹³C-acetate breath tests in normal and aldehyde dehydrogenase deficient individuals. *Alcohol* 1986; 3:227-231.
55. Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M. Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. *Pediatr Res.* 1982; 16:113-117.
56. Craig H. Isotopic standards for carbon and oxygen and correction factors for mass-spectrometric analysis of carbon dioxide. *Geochim. Cosmochim. Acta* 1957; 12:133-149.
57. Lim WL, Lim CT, Chye JK. The effectiveness of surfactant replacement therapy for preterm infants with respiratory distress syndrome. *Med.J Malaysia.* 1998; 53:376-384.
58. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ.* 1990; 300:837-840.

59. Lucas A, Hudson GJ. Preterm milk as a source of protein for low birthweight infants. *Arch.Dis.Child* 1984; 59:831-836.
60. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowle P, et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 1990; 335:1477-1481.
61. Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104(6):1640-7.
62. Maes BD, Ghos YF, Rutgeerts PJ, Hiele MI, Geypens B, Vantrappen G. [¹⁴C]octanoic acid breath test to measure gastric emptying rate of solids. *Dig.Dis.Sci.* 1994; 39:104S-106S.
63. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr.Suppl* 1996; 414:1-21:1-21.
64. McClure RJ, Newell SJ. Effect of fortifying breast milk on gastric emptying. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal.Ed.* 1996; 74:F60-F62
65. Medizinisch-Wissenschaftliche Abteilung Humana. Wissenschaftliche Information für Ärzte und Pflegepersonal. 1996; Herford: Humana Milchwerke Westfalen eG.
66. Medjad-Guillou N, Henocq A, Arnaud-Battandier F. [Does the hydrolysis of proteins change the acceptability and the digestive tolerance of milk for infants? The results of a comparative and randomized prospective study]. *Ann.Pediatr (Paris.)* 1992; 39:202-206.
67. Menkes JH, Welcher DW, Levi HS, Dallas J, Gretskey NE. Relationship of elevated blood tyrosine to the ultimate intellectual performance of premature infants. *Pediatrics* 1972; 49:218-224.
68. Mossi S, Meyer-Wyss B, Beglinger C, Schwizer W, Fried M, Ajami A, et al. Gastric emptying of liquid meals measured noninvasively in humans with [¹³C]acetate breath test. *Dig.Dis.Sci.* 1994; 39:107S-109S.
69. Obladen M, Segerer H. [Surfactant substitution in very small premature infants]. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 1991; 139:2-15.
70. Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch.Dis.Child* 1997; 77:4-10.
71. Ostertag SG, LaGamma EF, Reisen CE, Ferrentino FL. Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986; 77:275-280.
72. Pascale JA, Mims LC, Greenberg MG, Alexander JB. Gastric response in low birth weight infants fed various formulas. *Biol.Neonate* 1978; 34:150-154.
73. Pfaffenbach B, Schaffstein J, Adamek RJ, Lee YH, Wegener M. [The ¹³C-acetate breath test for the noninvasive assessment of the gastric emptying of a liquid/solid test meal in diabetics]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1996; 121:713-718.

74. Pohlandt F. [Prevention and treatment of necrotizing enterocolitis in the newborn infant from the pediatric point of view]. *Z.Kinderchir.* 1990; 45:267-272.
75. Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL. The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20:81-90.
76. Rennie JM, Wheeler M, Cole TJ. Antenatal steroid administration is associated with an improved chance of intact survival in preterm infants. *Eur.J Pediatr* 1996; 155:576-579.
77. Rigo J, Salle BL, Picaud JC, Putet G, Senterre J. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur.J Clin.Nutr* 1995; 49 Suppl 1:S26-38:S26-S38
78. Rigo J, Senterre J. Optimal threonine intake for preterm infants fed on oral or parenteral nutrition. *JPEN J Parenter. Enteral Nutr* 1980; 4:15-17.
79. Rigo J, Senterre J. Metabolic balance studies and plasma amino acid concentrations in preterm infants fed experimental protein hydrolysate preterm formulas. *Acta Paediatr.Suppl* 1994; 405:98-104:98-104.
80. Sakamoto S, Takeda Y, Nakabayashi M. Advances in perinatal medical care--from our experience. *Int.J Gynaecol.Obstet.* 1998; 63 Suppl 1:S107-S114
81. Salvioli GP, Faldella G, Alessandroni R, Marchiani E, Grandolfo ME, Novello F. Prevention of allergies of infants: breast-feeding and special formulas. Influence on the response to immunization. *Acta Biomed.Ateneo.Parmense.* 1997; 68 Suppl 1:21-7:21-27.
82. Savilahti E, Tuomikoski-Jaakkola P, Jarvenpaa AL, Virtanen M. Early feeding of preterm infants and allergic symptoms during childhood. *Acta Paediatr.* 1993; 82:340-344.
83. Sawatzki G, Georgi G, Kohn G. Pitfalls in the design and manufacture of infant formulae. *Acta Paediatr.Suppl* 1994; 402:40-5:40-45.
84. Schanler RJ, Atkinson SA. Effects of nutrients in human milk on the recipient premature infant. *J Mammary.Gland.Biol.Neoplasia.* 1999; 4:297-307.
85. Shenai JP, Dame MC, Churella HR, Reynolds JW, Babson SG. Nutritional balance studies in very-low-birth-weight infants: role of whey formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:428-433.
86. Slagle TA, Gross SJ. Effect of early low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1988; 113:526-531.
87. Statistisches Bundesamt. *Statistisches Jahrbuch 1998 für Deutschland.* Statistisches Bundesamt, 1998.
88. Thorkelsson T, Mimouni F, Namgung R, Fernandez-Ulloa M, Krug-Wispe S, Tsang RC. Similar gastric emptying rates for casein- and whey-predominant formulas in preterm infants. *Pediatr Res.* 1994; 36:329-333.

89. Tolia V, Lin CH, Kuhns LR. Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15:297-301.
90. Urita Y, Naruki Y, Nishino M, Koyama H, Nakatani N, Otsuka S. [¹³C-acetate breath test for the measurement of gastric emptying. *Kaku.Igaku.* 1996; 33:1083-1090.
91. Van Den Driessche, Peeters K, Marien P, Ghooos Y, Devlieger H, Veereman-Wauters G. Gastric emptying in formula-fed and breast-fed infants measured with the ¹³C-octanoic acid breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:46-51.
92. van Nieuwenhoven MA, Wagenmakers AJ, Senden JM, Brouns F, Brummer RJ. Performance of the [¹³C]-acetate gastric emptying breath test during physical exercise. *Eur.J Clin.Invest.* 1999; 29:922-928.
93. Veereman-Wauters G, Ghooos Y, van dS, Maes B, Hebbalkar N, Devlieger H, et al. The ¹³C-octanoic acid breath test: a noninvasive technique to assess gastric emptying in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:111-117.
94. Victor YH. Effect of body position on gastric emptying in the neonate. *Arch.Dis.Child* 1975; 50:500-504.
95. Vina J, Vento M, Garcia-Sala F, Puertes IR, Gasco E, Sastre J, et al. L-cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionase deficiency. *Am.J Clin.Nutr* 1995; 61:1067-1069.
96. Wachtel U, Hilgarth R. Ernährung und Diätetik in Pädiatrie und Jugendmedizin. In: Wachtel U, editor. Band 1: Ernährung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1994:S160
97. Yip E, Lee J, Sheehy Y. Breast-feeding in neonatal intensive care. *J Paediatr.Child Health* 1996; 32:296-298.
98. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40:329-341.
99. Zinaman MJ, Hughes V, Queenan JT, Labbok MH, Albertson B. Acute prolactin and oxytocin responses and milk yield to infant suckling and artificial methods of expression in lactating women. *Pediatrics* 1992; 89:437-440.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Frau PD Dr. med. Genzel-Boroviczény für die überaus freundschaftliche und geduldige Betreuung dieser Arbeit. Fr. Genzel hat mir maßgeblich dabei geholfen, wissenschaftliches Arbeiten zu erlernen und Studienergebnisse kritisch beurteilen zu können. Ihre fachlichen, wie persönlichen Ratschläge waren mir stets eine große Unterstützung.

Prof. Dr. med. Schulze danke ich für die Aufnahme in seine Abteilung und Hilfestellungen bei dieser Doktorarbeit.

Herrn Dr. Hans Demmelmair gilt großer Dank für die mühevollen Auswertung und Analytik der Atemgasproben.

Weiterhin bedanke ich mich vielmals bei Prof. Dr. med. Berthold Koletzko für die zahlreichen Tips und Anregungen bei der Erarbeitung des Studienprotokolls für den 13C-Acetat-Atemtest.

Schließlich gilt mein Dank allen Kinderkrankenschwestern der neonatologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern sowie der Neugeborenen-Intensivpflegestation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, die durch die Betreuung der Studienkinder sowie das Ausfüllen von Protokollbögen einen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Ole Severin
geboren am 24.05.1971 in München

Schulausbildung

1977 – 1978 Besuch der Torquato-Tasso-Grundschule, München
1978 – 1981 Besuch der Grundschule Gräfelfing
1981 – 1990 Besuch des Feodor-Lynen-Gymnasiums, Planegg
Juni 1990 Abitur

Ersatzdienst

1990 – 1991 Zivildienst beim Malteser Hilfsdienst, Gräfelfing
Tätigkeiten in der Pflege alter, kranker Menschen und
Fahrdienst für Behinderte

Hochschulausbildung

1991-1999 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität, München
März 1994 Ärztliche Vorprüfung
März 1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Herbst 1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Herbst 1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

1. Tertial Pädiatrie, Dr. von Haunersches Kinderspital, München
2. Tertial Innere Medizin, II. Med. Klinik, Klinikum Großhadern
3. Tertial Kinderchirurgie, Dr. von Haunersches Kinderspital, München

Berufliche Tätigkeit

seit 01.06.2000 Arzt im Praktikum in der Abteilung Neonatologie der II.
Universitäts-Frauenklinik im Klinikum Großhadern der
Ludwig-Maximilians-Universität-München

Nebentätigkeiten

1992-2000 Arbeit auf Meßständen für die Bayerische Cholesterin Aktion,
Großhadern, teils in leitender Funktion
1995-2000 Studentische Nachtwachen in der Medizinischen Klinik
Innenstadt der LMU, München
Seit 1998 Erstellung und Betreuung der Internet-Präsenz von drei
klinischen Einrichtungen