

Aus der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikum
Traunstein, Lehrkrankenhaus der Universität München
Leitender Arzt: Prof. Dr. med. U. Bürger

Einfluß von hochhydrolysierten Formulanahrungen auf die
Aminosäuren-Homöostase bei Früh- und Neugeborenen

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

vorgelegt von
Sabine Schütz
aus
Rosenheim
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Bürger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Genzel- Boroviczény
Prof. Dr. J. G. Schöber

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. Andreas Nowack

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2007

1. Einleitung	3
2. Grundlagen	7
2.1 Biochemische und physiologische Grundlagen	7
2.2 Material und Methodik	8
2.2.1 Untersuchungskollektiv	8
2.2.1.1 Nahrungszusätze	10
2.2.2 Nahrungszusammensetzungen	11
2.2.2.1 Proteine	13
2.2.2.2 Fette	15
2.2.2.3 Kohlenhydrate	15
2.2.2.4 Mineralstoffe	16
2.2.2.5 Wasserregulation	16
2.2.2.6 Energiegehalt	17
2.3 Aminosäureanalytik	17
2.4 Statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse	19
3.1 Auswertung des Untersuchungskollektives	19
3.1.1 Gruppenauswertung Geburtsgewicht	21
3.1.2 Gruppenauswertung Gestationsalter	22
3.1.3 Gruppenauswertung Alter bei Blutentnahme	22
3.1.4 Gruppenauswertung Gewicht bei Blutentnahme	24
3.1.5 Gruppenauswertung der Nahrungsmenge bei Blutentnahme	24
3.2 Signifikante Aminosäurenwerte des Untersuchungskollektives	26
3.2.1 Gruppenvergleich von Threonin	27
3.2.2 Gruppenvergleich von Lysin	29
3.2.3 Gruppenvergleich von Arginin	30
3.2.4 Gruppenvergleich von Cystin	31
3.2.5 Gruppenvergleich weiterer Aminosäuren	33
4. Diskussion	35
5. Zusammenfassung	57
6. Literaturverzeichnis	58

7. Anhang	67
7.1 Untersuchungskollektiv	67
7.1.1 Gruppe 1 - Nutramigen®	67
7.1.2 Gruppe 2 - Alfaré®	68
7.1.3 Gruppe 3 - Muttermilch / Frühgeborene	69
7.1.4 Gruppe 4 - Muttermilch / Termingeborene	70
7.2 Nahrungszusätze und Diagnosen	71
7.2.1 Gruppe 1 - Nutramigen®	71
7.2.2 Gruppe 2 - Alfaré®	72
7.2.3 Gruppe 3 - Muttermilch / Frühgeborene	73
7.2.4 Gruppe 4 - Muttermilch / Termingeborene	74
7.3 Aminosäurenwerte	75
7.3.1 Gruppe 1 - Nutramigen®	75
7.3.2 Gruppe 2 - Alfaré®	77
7.3.3 Gruppe 3 - Muttermilch / Frühgeborene	79
7.3.4 Gruppe 4 - Muttermilch / Termingeborene	81
Lebenslauf	83

1. Einleitung

Das Stillen oder auch die Zufütterung von Muttermilch mit dem Fläschchen ist nach wie vor unumstritten die beste Ernährung Neugeborener. Die wesentlichen Vorzüge sind ernährungsbedingt. Muttermilch fördert die gastrointestinale Funktion, die Nährstoffabsorption und somit die generelle Entwicklung des Kindes. Auch das Immunsystem des Kindes wird nachhaltig unterstützt. Ebenso sind wichtige psychologische Aspekte für Mutter und Kind zu beachten (16,25,65,68,78). Ausschließliche Muttermilchernährung früh- und termingeborener Kinder in den ersten sechs Monaten reduziert das Risiko für später auftretende allergische Symptome bei familiär bestehendem Risiko (1,3,15,37,61,63,72,78). In neueren Studien wurde dieser protektive Effekt zur Vermeidung einer Allergieentwicklung bei familiär bestehendem Risiko allerdings als zeitlich begrenzter Effekt nachgewiesen (63,72). In einer Studie konnte kein protektiver Effekt der Ernährung mit Muttermilch hinsichtlich der Entwicklung atopischer Symptome bei fehlender allergischer Familienanamnese gezeigt werden (63). Trotzdem ist Muttermilch zur Allergieprävention in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN), der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und klinische Immunologie (ESPACI) sowie der American Academy of Pediatrics (AAP) verankert (1,2,25). Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt Muttermilch als Ernährungsstandard (12).

Bis zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts galt Muttermilch als Standard zur Ernährung Neugeborener, bevor im Zuge der Industrialisierung, und damit auch verbesserter hygienischer Bedingungen, zunehmend Kuhmilch zur Verwendung kam. Diese wurde Mitte des Jahrhunderts mehr und mehr durch industriell hergestellte Formelnahrungen abgelöst. Erst in den letzten 30 Jahren des vorigen Jahrhunderts zeigte sich ein Umdenken in der Bevölkerung mit Rückbesinnung auf Muttermilch, nicht zuletzt hervorgerufen durch eine Fülle an Informationen hinsichtlich der Vorzüge der Muttermilch (14).

Für die Manifestation einer atopischen Erkrankung sowie dem Auftreten einer Nahrungsmittelallergie bei erhöhtem familiärem Risiko spielen neben genetischen Einflüssen auch Fremdproteine durch die zugeführte Nahrung eine wesentliche Rolle (3,74). Da Frühgeborene mit familiärer Atopiebelastung im Vergleich zu reif

geborenen Kindern mit gleicher familiärer Belastung möglicherweise häufiger atopische Manifestationen entwickeln, ist dem Nahrungsaufbau Frühgeborener eine besondere Beachtung beizumessen. Theoretisch sind frühgeborene Kinder mehr zur Entwicklung allergischer Manifestationen prädisponiert als Termingeborene aufgrund der zeitlich früheren Zufuhr zahlreicher Antigene, dem hohen Grad der Permeabilität der Darmschleimhaut sowie aufgrund ihres noch unreifen Immunsystems. Die Angaben hierzu in der Literatur sind jedoch kontrovers, da durch die frühe Zufuhr enteraler Nahrung möglicherweise eine orale Toleranz gegenüber Nahrungsmittelantigenen (eine immunologische „Minder-Antwort“) bei Frühgeborenen entsteht (3,4,41,64,80). Mit der steigenden Zahl überlebender frühgeborener Kinder und der allgemeinen Zunahme allergischer Erkrankungen bei Kindern in den letzten Jahrzehnten nimmt das Thema der Ernährung Frühgeborener an Wichtigkeit zu (3,19,20,66,75,78).

Um auch frühgeborenen Kindern mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer Allergie für die Zeit, in der noch keine Muttermilch zur Verfügung steht, keine ganzen Proteine zuführen zu müssen, stehen hierfür hydrolysierte Formelnahrungen, das heißt Nahrungen mit aufgespaltenen Eiweißen zur Verfügung. Hydrolysierte Formulas wurden erstmals vor 60 Jahren entwickelt und zur Ernährung von Kindern mit Malabsorption, Nahrungsmittelintoleranz und -allergie eingesetzt. Im Laufe der Zeit hat sich das Anwendungsspektrum in Richtung Allergieprävention bei allergiegefährdeten Kindern und fehlender Muttermilch geändert. Deshalb wird bei bestehendem erhöhten Atopierisiko (bei bestehender Sensibilisierung oder familiär erhöhtem Allergierisiko) solange keine Muttermilch zur Verfügung steht eine ausschließliche Ernährung mit allergenreduzierter Formula empfohlen (1,2,15,16,19,23,25,64). Prinzipiell werden je nach Ausmaß der Aufspaltung der Proteine teil- oder hochhydrolysierte Formelnahrungen angeboten. Mit zunehmendem Hydrolysegrad nimmt der Gehalt an allergenen Determinanten der Proteine ab, es wird somit eine hochgradige Allergenreduktion erzielt. Nur freie Aminosäuren sind anallergen. Da bereits kleinste Mengen an intaktem Nahrungsprotein bei entsprechend sensibilisierten Kindern allergische Reaktionen auslösen können, ist die Allergenreduktion durch die Hydrolyse ausschlaggebend für die therapeutische Sicherheit einer hypoallergenen Spezialnahrung (79). In vielfachen Studien konnte gezeigt werden, dass zur Behandlung einer bestehenden Kuhmilchprotein-Allergie und zur Allergieprävention hochhydrolysierte Formel-

Nahrungen gegenüber den teilhydrolysierten Formelnahrungen mehr therapeutische Sicherheit bieten und hinsichtlich der enthaltenen Nährstoffe der Muttermilch ähnlicher sind. Wenngleich auch die Effizienz der Hydrolysatnahrung zur Prävention einer Kuhmilchallergie bei Frühgeborenen in der Literatur nicht einheitlich ist, wird großteils die Verwendung hochhydrolysierter Formelnahrungen zur Allergieprävention bei fehlender Muttermilch empfohlen (1,2,3,6,15,19,25,46,58,61,72,74,78,80). Prinzipiell besteht bei den Formelnahrungen die Proteinkomponente aus Molkenprotein oder Casein. Durch das hohe Ausmaß der Aufspaltung der Proteine entsteht bei den hochhydrolysierten Formelnahrungen ein ausgeprägter Bittergeschmack. Zudem sind diese Nahrungen relativ kostenintensiv. Diese Nachteile erschweren sowohl die Verordnung als auch die Akzeptanz bei Kindern und Müttern und damit die Compliance (19,65,78).

Säuglingsmilch unterliegt als Diätetikum keiner Zulassungspflicht wie Arzneimittel, sofern die Auflagen für Nahrungsmittel nach EU-Norm erfüllt werden. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Säuglingsnahrungen bestehen in Europa mittlerweile allgemein gültige Vorgaben durch die Empfehlungen der Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) sowie die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und klinische Immunologie (ESPACI). Auch wurde durch die Kommission der Europäischen Union eine Richtlinie für die Erfordernisse von Säuglingsnahrungen mit reduzierter Allergenität oder Antigenität herausgegeben (25). Es wird deshalb auch von Seiten der Hersteller versucht, die Nahrungen der Muttermilch soweit wie möglich anzupassen.

Dennoch ist eine sorgfältige Überprüfung der Auswirkungen dieser Milchnahrungen auf den Stoffwechsel der damit ernährten Säuglinge erforderlich.

Bereits in den ersten Lebenstagen eines Neugeborenen finden im Rahmen der Adaptation ständige Veränderungen des Aminosäuremusters im Blut statt. Abgesehen davon haben frühgeborene Kinder in einigen Bereichen unterschiedliche Stoffwechselforgänge im Vergleich zu termingeborenen Kindern. Dies erklärt auch die zum Teil differierenden Aminosäuremuster im Plasma frühgeborener Kinder im Vergleich zu termingeborenen Kindern. Sowohl Mangel als auch überhöhter Gehalt bestimmter Aminosäuren kann schwerwiegende Folgen haben, wie zum Beispiel bei der Phenylketonurie oder der Hypertyrosinämie, wobei nach bisherigen Erkenntnissen keine toxischen Auswirkungen einzelner Aminosäuren nach Zufuhr bestimmter Nahrungen bekannt sind (69). Entscheidend ist ein ausgeglichenes

Aminosäuren-Profil für die Entwicklung und damit das gesamte spätere Leben des Kindes (13,29,52,58,61,67).

Zur Abschätzung des Einflusses der Nahrungszusammensetzung auf den Eiweiß-Stoffwechsel wurden in der vorliegenden Studie die Aminosäuren-Profile im Plasma frühgeborener Kinder, die mit hochhydrolysierten Nahrungen auf Casein- (Nutramigen®, Firma Mead Johnson) sowie Molkenproteinbasis (Alfaré®, Firma Nestlé) ernährt wurden, verglichen mit der Plasmaamino-säuren-Verteilung vergleichbarer muttermilchernährter früh- und reifgeborener Säuglinge. Es soll somit geprüft werden, ob eine physiologische Verwertung der Formelnahrungen und damit bei Frühgeborenen ein Wachstum gleich dem bei muttermilchernährten Kindern möglich ist.

2. Grundlagen

2.1 Biochemische und physiologische Grundlagen

Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine. Charakteristisch für Aminosäuren sind zwei funktionelle Gruppen: eine Carbonsäuregruppe (-COOH) und eine Aminogruppe (-NH₂). Neben den neutralen Aminosäuren mit Kettenstruktur (Glycin, Alanin, Serin, Threonin, Valin, Leucin, Isoleucin) gibt es saure Aminosäuren mit Kettenstruktur, die mehr als eine -COOH-Gruppe tragen (Asparaginsäure, Asparagin, Glutaminsäure, Glutamin), basische Aminosäuren mit Kettenstruktur, welche mehr als eine -NH₂-Gruppe tragen (Arginin, Lysin), und schwefelhaltige Aminosäuren mit Kettenstruktur (Cystein, Methionin). Daneben gibt es aromatische Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin) und heterocyclische Aminosäuren (Histidin, Tryptophan, Prolin). Der gesamte Aminosäurepool im Körper wird durch die Zufuhr mit der Nahrung, die körpereigene Neosynthese und den Abbau bestimmt. Die 20 aufgezählten Aminosäuren werden nur in Proteinen gefunden, man nennt sie proteinogen. Acht dieser 20 Aminosäuren sind essentiell, das heißt der Körper kann diese nicht selbst aufbauen, sie müssen mit der Nahrung zugeführt werden (Threonin, Valin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Tryptophan). Zudem gibt es fünf Aminosäuren, die nur für Säuglinge essentiell sind (Arginin, Histidin, Tyrosin, Cystein, Taurin) (23,29,30,31,55). Auch Glycin wird zum Teil in der Literatur aufgrund des unreifen Stoffwechsels frühgeborener Kinder für diese als essentielle Aminosäure angesehen (31). Von den proteinogenen Aminosäuren unterscheidet man die nicht proteinogenen Aminosäuren, die zum Beispiel eine wichtige Rolle im Harnstoffzyklus spielen (Ornithin, Citrullin). Die proteinogenen Aminosäuren sind in Anbetracht der vielfältigen Funktionen der Proteine von enormer Bedeutung für den Organismus. Sie dienen nicht nur als wichtige Bestandteile in Knorpel, Knochen und Sehnen in Form von Kollagen, als kontraktile Elemente im Muskel (Aktin, Myosin) oder als Vorstufen von Purin- und Pyrimidinbasen in Nucleinsäuren, sondern leisten auch wichtige Aufgaben als Hormone (Insulin, Parathormon, Adrenocorticotropes Hormon, Antidiuretisches Hormon, Dopamin, Adrenalin), Enzyme, Transportsubstanzen (Hämoglobin, Transferrin, Albumin) und Abwehrstoffe (Gamma-Globuline im Blut). Aber auch die Funktionen der nicht proteinogenen Aminosäuren sind von Bedeutung. Ornithin und Citrullin "entgiften" den

hochtoxischen Ammoniak aus Aminosäuren- und Purinbasen-Abbau zum besser auszuscheidendem Harnstoff. Die aus dem Abbau nicht proteinogener Aminosäuren entstehende Gamma-Aminobuttersäure dient als wichtiger Transmitter im Zentralnervensystem (35,36).

Der Gesamtproteinbestand des erwachsenen Körpers beträgt etwa 14.000g (36). Proteinneosynthese und Proteolyse umfassen je etwa 400-500g/d. Mit der Nahrung werden täglich ca. 30-100g Proteine zugeführt. Als Messparameter für das Gleichgewicht zwischen Proteinauf- und -abbau dient die Stickstoffbilanz.

Die Nahrungsproteine werden im Gastrointestinaltrakt durch die Peptidasen des Magen- und Pankreassekretes zu einzelnen Aminosäuren hydrolysiert und anschließend im Jejunum und oberen Ileum absorbiert. Das Kohlenstoffgerüst der Aminosäuren kann entweder zu CO₂ und H₂O oxidiert werden oder zur Bildung von Kohlenhydraten oder Fetten herangezogen werden (35,36).

Während der Schwangerschaft werden Aminosäuren aktiv von der Placenta in den Kreislauf des Fötus gepumpt. Hierdurch wird ein Aminosäuregehalt im Fötus erreicht, der höher ist als für den Proteinzuwachs nötig. Deshalb wird ein Teil der Aminosäuren (etwa 10 - 50 % der aufgenommenen Aminosäuren) oxidiert und zur Energieproduktion verwendet. Der maximale gewichtsspezifische Proteinzuwachs im Leben findet vor der 32. Gestationswoche statt. Bei frühgeborenen Kindern ist die gesamte Aminosäure-Zufuhr im Vergleich zu termingeborenen Kindern zu gering und signifikant weniger als in utero, weshalb zur Energiegewinnung hauptsächlich Fette anstatt Aminosäuren verwendet werden. Auch die Gewichtszunahme bei frühgeborenen Kindern besteht deshalb primär aus Fett (18,58,61,67).

2.2 Material und Methodik

2.2.1 Untersuchungskollektiv

Die retrospektive Untersuchung umfasste 114 Kinder, die nach Ernährung und Reifegrad in vier Gruppen eingeteilt wurden. Voraussetzung für die Aufnahme in die Untersuchung war eine überwiegend oder ausschließliche enterale Ernährung zum Zeitpunkt der Blutentnahmen, insbesondere durften keine wesentlichen Mengen an Eiweiß parenteral zugeführt werden. Dies hätte zu einer Einschränkung der

Vergleichbarkeit der Ergebnisse geführt. Weitere Ausschlußkriterien waren Krankheiten beziehungsweise therapeutische Notwendigkeiten, die einen erheblichen Einfluss auf die Aminosäuren-Verteilung ausgeübt hätten (z. B. angeborene Stoffwechselerkrankungen, Sepsis oder antikonvulsive Therapie).

Gruppe eins bestand aus 29 Kindern, welche mit einem Casein-Hydrolysat ernährt wurden (Nutramigen®, Mead Johnson). Gruppe zwei setzte sich aus 22 Kindern zusammen, die als Nahrung ein Molkenprotein-Hydrolysat erhielten (Alfaré®, Nestlé). Gruppe drei stellte eine Vergleichsgruppe von 36 muttermilchernährten frühgeborenen Kindern dar. Die Gruppen eins bis drei enthielten nur frühgeborene Kinder im Alter von der 26. bis Ende 37. Schwangerschaftswoche. Gruppe vier war eine Vergleichsgruppe von 27 muttermilchernährten reifen Neugeborenen (39. bis Mitte 41. Schwangerschaftswoche). Die einzelnen Daten aller untersuchten Kinder finden sich im Anhang (7.1). Die genannten Hydrolysatnahrungen wurden wenn keine oder nicht genügend Muttermilch zur Verfügung stand zum Nahrungsaufbau bei sehr kleinen Frühgeborenen eingesetzt, bei denen eine Ernährung mit Frühgeborenen-Nahrungen aufgrund gastrointestinaler Probleme nicht möglich war, sowie bei frühgeborenen Kinder mit erhöhtem Allergierisiko oder bei bekannter Lactoseintoleranz. Die Ernährung mit Formelnahrung erfolgte bis die gastrointestinalen Probleme soweit abgeklungen waren, dass eine Ernährung mit Standard-Frühgeborenen-Nahrungen möglich war oder bis Muttermilch zur Verfügung stand. Eine spezielle Einteilung der untersuchten Kinder mit Zuteilung zu einer der beiden Hydrolysatnahrungen wurde nicht durchgeführt. Die zusätzliche Zufuhr von Taurin, Carnitin, Vitaminen, Glucose, Plasmaproteinen, Lipiden, Aminosäuren sowie Calcium und Phosphat wurde protokolliert. Bei zusätzlicher Aminosäurengabe erfolgte dies durch parenterale Zufuhr von Thomaemin® päd. Der Aminosäuregehalt dieses Präparates entspricht dem Plasmaamino säuremuster gestillter Säuglinge (sowohl reifer als auch frühgeborener Säuglinge) und hat somit keinen negativen Effekt auf die gemessenen Aminosäurewerte (20,21,22). Des weiteren wurden zur Vervollständigung der Untersuchung folgende Krankheitsbilder dokumentiert: Amnioninfektionssyndrom der Mutter bei Geburt, Atemnotsyndrom, peripartale Hirnblutung III°, „small for date“, Säuglingsenteritis, Apple-peel-Syndrom der Mutter, kardiale perinatale Anpassungsstörungen (persistierender Ductus arteriosus, Ventrikelseptum-Defekt) (siehe Anhang 7.2).

2.2.1.1 Nahrungszusätze

Parenterale Zufuhr (Tabelle 1):

50 der 114 Kinder erhielten Glucose parenteral. 6 Kindern wurden Plasmaproteine zugeführt. Es wurden hierbei humane Serumproteine (Albumin, Immunglobuline) verwendet. 13 Kindern wurden Aminosäuren zugeführt, welche speziell für Frühgeborene, Säuglinge und Kleinkinder zur partiellen parenteralen Ernährung angewendet werden. Diese wurden nur bei nicht ausreichender enteraler Ernährung verwendet. Weiterhin wurde 26 Kindern Calcium und 17 Kindern Phosphat parenteral substituiert. 13 Kinder erhielten eine Multivitamin-Kombination aus den wasserlöslichen Vitaminen A, B₁, B₂, Nicotinamid, Pantothensäure, B₆, C und E, weitere 4 Kinder erhielten eine Kombination fettlöslicher Vitamine (A, D₂, K₁, E). Sechs Kindern wurden Lipide in Form von Sojabohnenöl substituiert. Die genauen Mengen der parenteralen Zufuhr finden sich im Anhang (7.2).

	Gruppe 1 Nutramigen®	Gruppe 2 Alfaré®	Gruppe 3 MM / FG	Gruppe 4 MM / TG	Gesamt
Glucose	11	15	13	11	50
Plasmaproteine	1	3	1	1	6
Aminosäuren	2	5	6	0	13
Calcium	4	14	7	1	26
Phosphat	1	11	5	0	17
Vitamine 1	1	5	7	0	13
Vitamine 2	0	1	3	0	4
Lipide	0	1	4	0	5

Tabelle 1: Parenterale Zufuhr von Nahrungszusätzen. Vitamine 1 = Komplex wasserlöslicher Vitamine, Vitamine 2 = Komplex fettlöslicher Vitamine, Lipide = Sojabohnenöl.

Orale Zufuhr (Tabelle 2):

Einem Kind wurde oral Taurin substituiert, sieben Kinder erhielten Carnitin, vier Vitamin C und sechs Kinder Vitamin B₆. Die genaue Zuordnung der

Nahrungszusätze zu den entsprechenden Kindern sowie die zugeführten Mengen finden sich im Anhang (7.2).

	Gruppe 1 Nutramigen®	Gruppe 2 Alfaré®	Gruppe 3 MM / FG	Gruppe 4 MM / TG	Gesamt
Taurin	0	0	1	0	1
Carnitin	1	2	4	0	7
Vitamin C	0	1	3	0	4
Vitamin B₆	0	2	3	1	6

Tabelle 2: Enterale Zufuhr von Nahrungszusätzen

2.2.2 Nahrungszusammensetzungen

Neben Muttermilch kamen in der vorliegenden Studie zwei Hydrolysatnahrungen zur Verwendung. Nutramigen® (Fa. Mead Johnson) und Alfaré® (Fa. Nestlé). Beide Nahrungen zählen zu den hochhydrolysierten Spezialnahrungen. Die Zusammensetzung der Nahrungen hinsichtlich aller Nährstoffe ist weitestgehend an Muttermilch angepasst und entspricht überwiegend den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) (33). Trotzdem unterscheiden sich die verwendeten Formelnahrungen in einigen Punkten wesentlich voneinander und im Vergleich zur Muttermilch (Tabelle 3).

	Nutramigen® 14,7 %	Alfaré® 13,6 %	Muttermilch	ESPGHAN
Eiweiß	2,8 g/100kcal Casein Taurin 5,7 mg/100kcal	3,4 g/100kcal Molkenprotein Taurin 8,0 mg/100kcal	1,5 g/100kcal -2,4 g/100kcal (FG) Casein/Molke ½ Taurin 5,2-12,3 mg/100kcal 4,7-11,1 mg/100kcal(FG)	1,8-3,0 g/100kcal Taurin 0-12 mg/100kcal
Kohlenhydrate	13,9 g/100kcal Maltodextrin 11,7 g/100kcal Stärke 2,2 g/100kcal Laktosefrei	10,8 g/100kcal Maltodextrin 9,5 g/100kcal Stärke 1,2 g/100kcal Laktose 0,2 g/100kcal	9,1 g/100kcal Laktose 9,1g/100kcal	9,0-14,0 g/100kcal Stärke ≤ 3,3 g/100kcal
Fett	3,9 g/100kcal Linolsäure 2,2 g/100kcal α-Linolensäure 57 mg/100kcal L-Carnitin 1,8 mg/100kcal	5,0 g/100kcal Linolsäure 0,6 g/100kcal α-Linolensäure 25 mg/100kcal L-Carnitin 3,0 mg/100kcal	5,2-6,6 g/100kcal Linolsäure 0,4-1,2 g/100kcal α-Linolensäure 26-66 mg/100kcal Carnitin 0,8-2,1 mg/100kcal	4,4-6,0 g/100kcal Linolsäure 0,3-1,2 g/100kcal α-Linolensäure 50-240 mg/100kcal L-Carnitin > 1,2 mg/100kcal
Mineralstoffe	Calcium 94 mg/100kcal Phosphor 63 mg/100kcal Ca / P 1,5	Calcium 83 mg/100kcal Phosphor 59 mg/100kcal Ca / P 1,4	Calcium 37 mg/100kcal 32 mg/100kcal (FG) Phosphor 24 mg/100kcal 21 mg/100kcal (FG) Ca / P 1,5	Calcium 50-140 mg/100kcal Phosphor 25-90 mg/100kcal Ca / P 1,1-2,1
Energiedichte	67 kcal/100ml	65 kcal/100ml	65 kcal/100ml -72 kcal/100ml (FG)	60-70 kcal/100ml
Osmolarität	290 mosm/l	175 mosm/l	300 mosm/l	300 mosm/l
Hydrolysegrad	<< 1600 Dalton	< 6000 Dalton		

Tabelle 3: Zusammensetzung der verwendeten Nahrungen und Empfehlung der ESPGHAN (31,33,34,41,62).FG=Frühgeborene

2.2.2.1 Proteine

Der Gesamteiweißgehalt der beiden verwendeten Formelnahrungen unterscheidet sich mit 2,8 g/100kcal bei Nutramigen® und 3,4 g/100kcal bei Alfaré® kaum untereinander. Der Eiweißgehalt der Formelnahrungen ist jedoch deutlich höher als in Muttermilch termingeborener und frühgeborener Kinder, welche lediglich 1,8 g Protein/100kcal (bis 2,4 g Protein/100kcal bei Frühgeborenen) enthält. In beiden Formelnahrungen entspricht der Proteingehalt den Empfehlungen der ESPGHAN (33).

Der für die Fragestellung dieser Studie wichtigste Unterschied besteht in der Zusammensetzung der Proteinbestandteile. Bei Nutramigen® besteht die Eiweißkomponente aus einem speziell gereinigtem Caseinhydrolysat mit 40% freien Aminosäuren mit einem hohen Anteil an aromatischen und verzweigten Aminosäuren und 60% Oligopeptiden, zudem ist 5,7 mg/100kcal Taurin zugesetzt. Die Proteinquelle von Alfaré® setzt sich aus einem enzymatisch hergestelltem Hydrolysat aus ultrafiltriertem Molkenprotein mit 20% freien Aminosäuren und ca. 50% aus kurzkettigen Peptiden (Di-, Tri- und Tetrapeptide) und etwa 25% aus Oligopeptiden zusammen und ist zusätzlich mit 8,0 mg/100kcal Taurin angereichert. Der Taurin-Gehalt der Formelnahrungen liegt im Bereich des Taurin-Gehaltes in Muttermilch sowohl frühgeborener (4,7 – 11,1 mg/100kcal) als auch termingeborener (5,2 – 12,3 mg/100kcal) Kinder.

Beide Formelnahrungen weisen deutliche Unterschiede bezüglich des Hydrolysegrades der Eiweiße auf. Sowohl Alfaré® als auch Nutramigen® zählen im Gegensatz zu den sogenannten HA-Nahrungen, welche lediglich partiell hydrolysiertes Molkeneiweiß enthalten, zu den hochhydrolysierten Nahrungen. Dennoch ist bei Nutramigen® das Molekulargewicht aller Eiweißfraktionen mit unterhalb der als allergen vermuteten Schwelle von 1500 Dalton (79) (90% < 1000 Dalton) niedriger als bei den Polypeptiden von Alfaré®, welche noch bis 6000 Dalton nachweisbar sind (99,9 % < 6000 Dalton). Diese Diskrepanz wirkt sich auf die Osmolarität der Nahrungen aus, da der Gehalt osmotisch wirksamer Teilchen mit dem Hydrolysegrad der Proteinkomponente ansteigt. Deshalb liegt die Osmolarität bei Alfaré® mit 175 mosm/l bei 13,6 %iger Lösung wesentlich unter der von Nutramigen® mit 290 mosm/l.

Durch den Gehalt an glutenfreier Stärke in beiden Formelnahrungen wird der starke Bittergeschmack, der infolge der hochgradigen Hydrolyse entsteht, etwas überdeckt. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Aminosäure- Zusammensetzung von Nutramigen® und Alfaré® im Einzelnen sowie das Aminosäurespektrum in reifer Muttermilch und den von der ESPGHAN empfohlenen Gehalt essentieller Aminosäuren in Formulas (33) .

	Nutramigen®	Alfaré®	Muttermilch	ESPGHAN
essentielle Aminosäuren				
Histidin	3,0	2,4	2,4	2,3
Isoleucin	6,0	6,8	5,3	5,1
Leucin	10,2	10,1	11,6	9,4
Lysin	8,6	10,0	4,9	6,3
Methionin	3,1	2,1	1,7	1,4
Cystin	1,6	1,8	1,9	2,1
Phenylalanin	4,8	3,4	4,3	4,5
Tyrosin	2,2	3,1	4,8	4,2
Threonin	4,9	8,3	4,5	4,3
Tryptophan	1,6	1,9	1,6	1,8
Valin	7,5	6,3	5,3	4,9
nichtessentielle Aminosäuren				
Arginin	4,0	2,9	3,9	
Alanin	3,6	5,4	3,8	
Asparaginsäure	8,0	10,9	8,9	
Glutaminsäure	23,0	18,9	17,6	
Glycin	2,4	2,1	2,3	
Prolin	10,8	6,8	7,9	
Serin	6,2	5,6	4,3	

Tabelle 4: Aminosäurespektrum der zugeführten Nahrungen in g/100g Eiweißäquivalent und empfohlene Werte für Formulas der ESPGHAN, (g/100 g Eiweiß-Äquivalent) (31,33,49).

2.2.2.2 Fette

Der Fettgehalt von Nutramigen® liegt mit 3,9 g/100kcal deutlich unter dem von Alfaré® (5,0 g/100kcal) und von Muttermilch (5,2 – 6,6 g/100kcal). Bei Alfaré® besteht mit 2,4 g/100kcal der Großteil des Fettgehaltes (rund 50 %) aus mittelkettigen Triglyzeriden. Zudem ist 0,6 g/100kcal Linolsäure und 25 mg/100kcal α -Linolensäure enthalten. Bei Nutramigen® besteht mit 60 % der überwiegende Fettanteil aus den essentiellen, mehrfach ungesättigten, langkettigen Fettsäuren Linolsäure (2,2 g/100kcal) und α -Linolensäure (57 mg/100kcal). Auch in Muttermilch besteht der Hauptanteil der Fette aus ungesättigten, langkettigen Fettsäuren, wobei hierin neben Linolsäure und α -Linolensäure auch Arachidonsäure und Decosohexaensäure enthalten sind. Auch Alfaré® enthält Arachidonsäure mit einem Anteil von 0,3 g/100g Fettsäuren. Linolsäure und α -Linolensäure können endogen nicht synthetisiert werden und sind deshalb für den Menschen essentiell.

Beide Formelnahrungen sind mit dem Vitamin L-Carnitin angereichert (Nutramigen® 1,8 mg/100kcal; Alfaré® 3,0 mg/100kcal), so dass der Carnitingehalt der Formelnahrungen den in Muttermilch (0,8 – 2,1 mg/100kcal) übersteigt.

Der Fettgehalt entspricht in Alfaré® den Empfehlungen der ESPGHAN, der Fettgehalt in Nutramigen® liegt unterhalb der empfohlenen Mindestmenge von 4,4 g/100kcal. Der Linolsäure-Gehalt in Nutramigen® liegt mit 2,2 g/100kcal über dem empfohlenen Gehalt von 0,3 – 1,2 g/100kcal und der Gehalt von α -Linolensäure in Alfaré® mit 25 mg/100kcal unter dem empfohlenen Wert von mindestens 50 mg/100kcal. Beide Formelnahrungen erfüllen bezüglich des Gehaltes an Carnitin die von der ESPGHAN empfohlene Mindestmenge von 1,2 mg/100kcal (33).

2.2.2.3 Kohlenhydrate

Der Kohlenhydratgehalt ist bei Alfaré® mit 10,8 g/100kcal annähernd dem der Muttermilch (9,1 g/100kcal) angepasst, während der von Nutramigen® mit 13,9 g/100kcal deutlich darüber liegt. In beiden Formelnahrungen besteht die Hauptmenge des Kohlenhydratanteils aus Glucose-Polymeren (Maltodextrine, 84% bei Nutramigen®, 88% bei Alfaré®) und nur ein kleiner Anteil von 16% bei Nutramigen® und 11% bei Alfaré® aus glutenfreier Stärke.

Beide Formelnahrungen unterscheiden sich hinsichtlich des Kohlenhydratgehaltes darin, dass Alfaré® Restlactose von 0,2 g/100kcal enthält, während Nutramigen® lactosefrei ist. Hinsichtlich des Gesamt-Kohlenhydrat- und Stärke-Gehaltes entsprechen beide Formelnahrungen den Empfehlungen der ESPGHAN (33).

2.2.2.4 Mineralstoffe

Die Konzentration von Calcium beträgt in Nutramigen® mit 94 mg/100kcal nur unwesentlich mehr als in Alfaré® mit 83 mg/100kcal und liegt damit in beiden Formelnahrungen deutlich über dem Calciumgehalt in reifer Muttermilch (37 mg/100kcal) und in Muttermilch frühgeborener Kinder (32 mg/100kcal).

Der Gehalt der beiden Formelnahrungen an Phosphor liegt mit 63 mg/100kcal in Nutramigen® und 59 mg/100kcal in Alfaré® ebenfalls deutlich über dem in reifer Muttermilch (24 mg/100kcal) und in Muttermilch frühgeborener Kinder (21 mg/100kcal).

Das Calcium / Phosphor-Verhältnis beträgt 1,5 in Nutramigen® und 1,4 in Alfaré®. In Muttermilch sowohl reifer als auch frühgeborener Kinder beträgt das Calcium / Phosphor-Verhältnis 1,5.

Von der ESPGHAN wird in Frühgeborenen-Formulas ein Calcium-Gehalt von 70-140 mg/100kcal und ein Phosphat-Gehalt von 50-90 mg/100kcal empfohlen, bei einem Calcium-Phosphat-Verhältnis von 1,4-2,0 (33).

Beide Formelnahrungen entsprechen somit bezüglich des Calcium- und Phosphor-Gehaltes den Empfehlungen der ESPGHAN.

2.2.2.5 Wasserregulation

Die Osmolarität, das heißt der Gehalt osmotisch wirksamer Teilchen in einem Liter Lösung, liegt bei Nutramigen® mit 290 mosm/l deutlich höher als bei Alfaré® mit 175 mosm/l, bedingt durch den hohen Hydrolysegrad der Proteine.

Die Osmolarität in Nutramigen® entspricht mit 290 mosm/l den physiologischen Gegebenheiten. Die mit 260 mosm/l ebenfalls hohe Osmolarität der Muttermilch resultiert aus deren Kohlenhydratzusammensetzung, die nahezu ausschließlich aus Disacchariden (Lactose) besteht. Die mit 175mosm/l deutlich niedrigere Osmolarität

von Alfaré® ermöglicht dessen Toleranz auch bei erhöhter Empfindlichkeit des Darmes gegenüber der Nahrungsmolarität.

Die renale Molenlast unterscheidet sich in beiden Formelnahrungen nur geringfügig, bei Nutramigen® beträgt sie 172 mosm/l, bei Alfaré® 171 mosm/l.

2.2.2.6 Energiegehalt

Die zugeführte Energie unterscheidet sich unter der verwendeten Nahrung kaum und entspricht mit 65 kcal/100 ml bei Alfaré® (bei 13,6 %iger Konzentration) und 67 kcal/100 ml bei Nutramigen® (bei 14,7 %iger Konzentration) in etwa den 65 kcal/100 ml bei reifer Muttermilch. Der Energiegehalt der Formelnahrungen liegt damit etwas unter dem der Muttermilch frühgeborener Kinder mit 72 kcal/100ml, entspricht aber den Empfehlungen der ESPGHAN für Frühgeborenen-Nahrung (65 – 85 kcal/100 ml) (33).

2.3 Aminosäureanalytik

Da nach verschiedenen Studien (7,51,60) der Einfluss der Nahrung auf die Aminosäure-Konzentration im Plasma innerhalb der ersten beiden postprandialen Stunden am größten ist, wurden die Blutentnahmen bei allen Kindern im entsprechenden Zeitraum nach der Nahrungsaufnahme durchgeführt.

Die gewonnenen Blutproben (EDTA-Blut) wurden unmittelbar nach der Entnahme zweifach zentrifugiert und bis zur Untersuchung eingefroren. Zur Analyse der Aminosäuren wurde das Plasma mit Sulfosalicylsäure enteiweißt und der Überstand mit Loading Buffer verdünnt. Anschließend wurden die Proben in den Aminosäuren-Analysator (Typ LKB 4151 Alpha der Firma Pharmacia) geladen. Die Auftrennung der einzelnen Aminosäuren erfolgte mittels der Ionenaustausch-Chromatographie. Das heißt, dass sich das zu trennende Gemisch zwischen einer mobilen Phase (Lösungsmittel: Aminosäuren mit Kationen) und einer stationären Phase (negativ geladenes Kunstharzpulver) verteilt. Grundlage für die Trennbarkeit ist hier der für jede Aminosäure spezifische isoelektrische Punkt, das heißt der pH-Wert, bei dem die Aminosäure eine positive und eine negative Ladung trägt, nach außen also ungeladen erscheint. Zunächst liegen alle Aminosäuren in der mobilen Phase als

Kationen vor und binden sich an die negativen Gruppen des Austauschharzes. Mit Erhöhung des pH-Wertes erreichen die Aminosäuren ihren isoelektrischen Punkt und werden eluiert, das heißt sie lösen sich ab. Zum farbigen Nachweis der Aminosäuren erfolgte dann eine Ninhydrinreaktion. Die Aminosäure wird durch Zugabe von Ninhydrin oxidiert, das Ninhydrin dabei reduziert. Zwei reduzierte Ninhydrinmoleküle reagieren nun zu einem blauen Farbkomplex. In der vorliegenden Studie wird die Probe auf eine Ionen-Austauschsäule aufgebracht, in der verschiedene Puffer für die Aminosäuren-Auftrennung enthalten sind. Die Probe wird von der Säule eluiert und mit Ninhydrin-Reagenz vermischt. Diese Mischung reagiert in einem hochtemperiertem Coil zu einem blauen Farbkomplex. Die Absorption der Aminosäuren erfolgt bei einer Wellenlänge von 440 nm für Prolin und 570 nm für die restlichen Aminosäuren. Chromatographisch wurden 22 Aminosäuren nachgewiesen. Hierin enthalten waren sämtliche essentiellen Aminosäuren sowie die für die Protein-, Gluko- und Ketogenese erforderlichen Aminosäuren und für den Harnstoffzyklus wesentlichen Reaktionsprodukte. Wie bei automatischen Aminosäure-Analyse-Geräten üblich, war es nur möglich, das freie Cystin zu messen (7).

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programmpaket „BMDP Statistical Software Version 1990“. Zur Interpretation der Mittelwerte und ihrer Standardabweichungen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben sowie die einfache Varianzanalyse angewendet.

Hochsignifikanter Unterschied im Vergleich zu muttermilchernährten Frühgeborenen liegt vor bei $p < 0,001$. Das heißt H_1 (entspricht der Alternativhypothese) gilt bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art von 0,001. Sehr signifikanter Unterschied liegt vor bei $p < 0,01$, signifikanter Unterschied bei $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung des Untersuchungskollektives

Da es sich hierbei um eine retrospektive Untersuchung handelte, waren geringfügige Abweichungen in den Gruppenmerkmalen (zum Beispiel das Alter zum Zeitpunkt der Blutentnahme) nicht zu vermeiden. Durch eine entsprechende Auswahl der untersuchten Kinder konnten jedoch vergleichbare Kollektive gebildet und somit methodische Fehler weitgehend eliminiert werden.

Die Gruppenstärke war mit 29 Kindern in Gruppe eins (Ernährung mit Nutramigen®), 22 Kindern in Gruppe zwei (Ernährung mit Alfaré®) und 36 Kindern in Gruppe drei (frühgeborene Kinder mit Ernährung durch Muttermilch) sowie 27 Kindern in Gruppe vier (termingeborene Kinder mit Ernährung durch Muttermilch) nahezu ausgeglichen. Die Geschlechtsverteilung war mit 15 männlichen und 14 weiblichen Frühgeborenen in Gruppe eins, sowie 10 männlichen und 12 weiblichen Kindern in Gruppe zwei ebenfalls fast ausgeglichen. In Gruppe drei wurden 23 männliche und 13 weibliche Kinder gewertet. In der Vergleichsgruppe muttermilchernährter termingeborener Kinder waren es 19 männliche und 8 weibliche Kinder.

Die Auswertung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Gestationsalters in Tagen und Wochen, Geburtsgewicht in Gramm, Alter der Kinder in Tagen zum Zeitpunkt der Blutentnahme, Gewicht der Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm, die zugeführte Nahrungsmenge zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag und die zur vollen enteralen Ernährung erwünschte Soll-Nahrungsmenge der Kinder in Gramm pro Tag entsprechend $1/6$ des Körpergewichtes der Kinder sind in Tabelle 5 dargestellt. Die zugeführten Nahrungsmengen wurden in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag angegeben, da die Fläschchen zur exakteren Bestimmung der gefütterten Menge vor und nach der Mahlzeit in Gramm gewogen wurden. Die einzelnen Werte aller Kinder finden sich im Anhang (7.1).

	Gruppe 1 Nutramigen®	Gruppe 2 Alfaré®	Gruppe 3 MM / FG	Gruppe 4 MM / TG
Fallzahl	29	22	36	27
Gestationsalter (Tage)	230 ± 24,0	242 ± 12,2	234 ± 16,2	280 ± 5,4
(Wochen)	32,9	34,6	33,4	40,0
Geburtsgewicht (Gramm)	1947 ± 619	2070 ± 370	2023 ± 553	3436 ± 364
Alter bei Blutent- nahme (Tage)	12,2 ± 14,8	6,3 ± 3,8	15,7 ± 9,0	8,6 ± 3,4
Gewicht b. Blutent- nahme (Gramm)	1900 ± 514	2037 ± 318	2102 ± 496	3488 ± 421
Nahrungsmenge b. Blutentnahme (Gramm/kg Kg/Tag)	133 ± 27,2	109 ± 44,2	147 ± 44,7	142 ± 29,4
Ist / Soll- Nahrungsmenge (%)	80 ± 16	66 ± 27	88 ± 26	86 ± 17

Tabelle 5: Statistische Auswertung der Basisdaten der untersuchten Neugeborenen (Mittelwert ± Standardabweichung). MM / FG = muttermilchernährte frühgeborene Kinder, MM / TG = muttermilchernährte termingeborene Kinder. Ist / Soll-Nahrungsmenge in % = Anteil der tatsächlich am Tag der Blutentnahme gefütterte Nahrungsmenge von der berechneten gewünschten Nahrungsmenge, entsprechend von 1/6 des Körpergewichtes der Kinder am Tag der Blutentnahme.

Die unreifsten Neugeborenen waren mit einem Gestationsalter von 26,1 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht von 800 g in der Nutramigen®-Gruppe zu finden, in der auch der Gesamt-Durchschnitt des Gestationsalters sowie des Geburtsgewichtes am niedrigsten war.

3.1.1 Gruppenauswertung Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht lag im Gesamtkollektiv zwischen 800 und 4150 Gramm.

Innerhalb der drei Gruppen frühgeborener Kinder zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geburtsgewichtes.

Das niedrigste Geburtsgewicht wiesen mit einem Mittelwert von 1947g die Säuglinge der Nutramigen®-Gruppe auf, die Werte im Einzelnen lagen in dieser Gruppe zwischen 800 und 2920g. In der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder war das Geburtsgewicht bei vier Kindern unter 1000g. Das mittlere Geburtsgewicht in der Alfaré®-Gruppe lag mit 2069g nur geringfügig über dem der Gruppe eins (Nutramigen®), wobei sich hier die Werte insgesamt zwischen 1270 und 2650g verteilen. Der Mittelwert des Geburtsgewichtes der muttermilchernährten Frühgeborenen lag mit 2022g zwischen den Mittelwerten der Gruppen eins und zwei, der niedrigste Wert betrug hier 970g, der höchste 3070g.

In der Vergleichsgruppe muttermilchernährter termingeborener Säuglinge betrug das mittlere Geburtsgewicht 3435g mit einem Minimalwert von 2740g und einem Maximalwert von 4150 g (Abbildung 1).

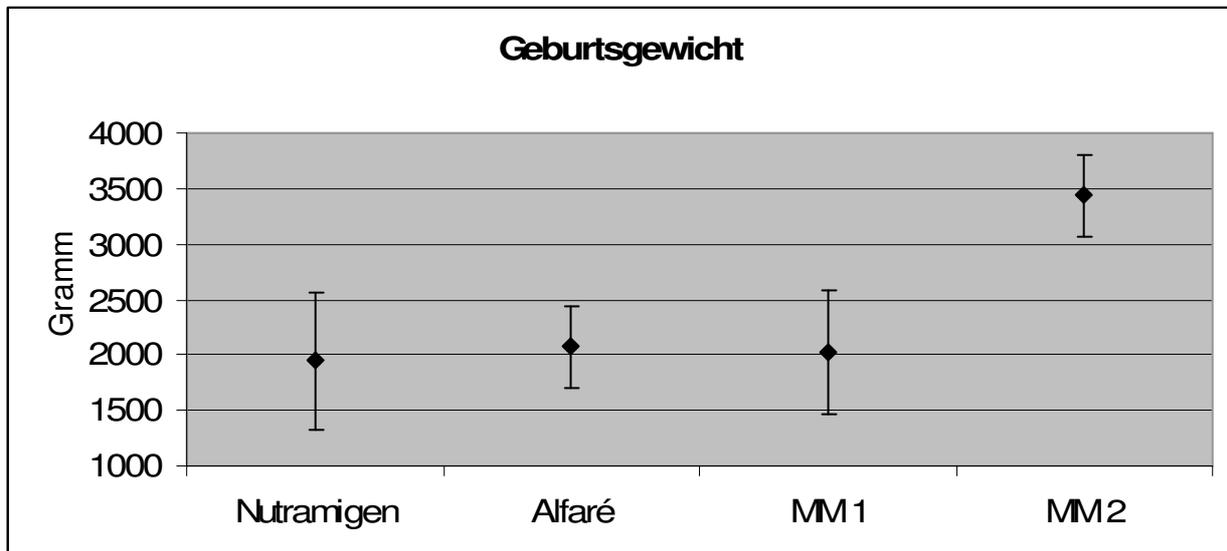


Abbildung 1: Geburtsgewicht aller Gruppen in Gramm. MM 1 = muttermilchernährte frühgeborene Kinder, MM 2 = muttermilchernährte termingeborene Kinder. Mittelwerte \pm Standardabweichung .

3.1.2 Gruppenauswertung Gestationsalter

Das durchschnittliche Gestationsalter aller Gruppen frühgeborener Kinder (Gruppe eins bis drei) betrug insgesamt 35,1 Schwangerschaftswochen bei einem minimalem Wert von 26,1 und einem maximalem Wert von 38,0. Der Mittelwert in Gruppe eins (Nutramigen®) lag bei 32,9 Wochen mit einem Minimum von 26,1 und einem Maximum von 36,7 Schwangerschaftswochen. In der Alfaré®-Gruppe (Gruppe zwei) betrug der Durchschnittswert 34,6 Wochen mit einer Verteilung zwischen 29,7 und 38,0 Wochen. In Gruppe drei betrug der Mittelwert des Gestationsalters 33,4 Wochen, bei einem Minimalwert von 28,1 und einem Maximalwert von 36,0.

Innerhalb dieser drei Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der Vergleichsgruppe der muttermilchernährten termingeborenen Kinder betrug der Mittelwert 40,0 Schwangerschaftswochen, wobei die jüngsten in dieser Gruppe gewerteten Säuglinge mindestens 39,0 Schwangerschaftswochen aufwiesen, die ältesten 41,6 Wochen (Abbildung 2).

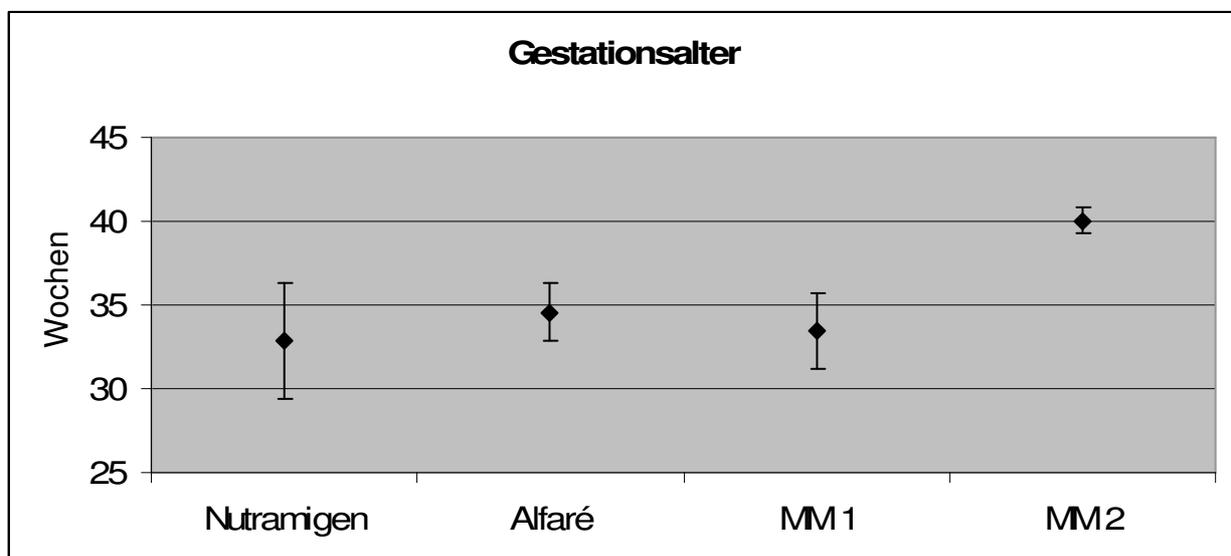


Abbildung 2: Gestationsalter der Kinder aller Gruppen in Wochen. MM1 = muttermilchernährte frühgeborene Kinder, MM 2 = muttermilchernährte termingeborene Kinder. Mittelwerte \pm Standardabweichung.

3.1.3 Gruppenauswertung Alter bei Blutentnahme

Das Alter der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Blutentnahme differierte sehr stark. Die Werte lagen im Gesamtkollektiv zwischen 3 und 60 Tagen.

Signifikant jünger als in den Vergleichsgruppen waren die Alfaré®-ernährten Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme.

Innerhalb der einzelnen Ernährungsgruppen war die Streuung des Alters zum Zeitpunkt der Blutentnahme bei den Nutramigen®-ernährten Kindern mit einer Standardabweichung von 14,8 Tagen am größten.

Das Lebensalter in Tagen aller untersuchten Säuglinge zum Zeitpunkt der Blutentnahme zeigt Abbildung 3. Die Neugeborenen der Molkenprotein-Gruppe (Gruppe zwei) waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme im Durchschnitt 6,3 Tage alt, das jüngste Neugeborene in dieser Gruppe war 3 Tage, das älteste 17 Tage alt. In der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder (Gruppe eins) war das jüngste Kind zum Zeitpunkt der Blutentnahme 3 Tage alt, das älteste 60 Tage. Der Mittelwert in dieser Gruppe lag bei 12,2 Tagen. Am ältesten waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme die muttermilchernährten frühgeborenen Kinder (Gruppe drei) mit einem Durchschnittswert von 15,7 Tagen, bei einem Minimalwert von 7 Tagen und einem Maximalwert von 53 Tagen. In der Vergleichsgruppe reifer Neugeborener (Gruppe 4) war das jüngste Kind zum Zeitpunkt der Blutentnahme 4 Tage alt und das älteste 17 Tage bei einem Mittelwert von 8,6 Tagen.

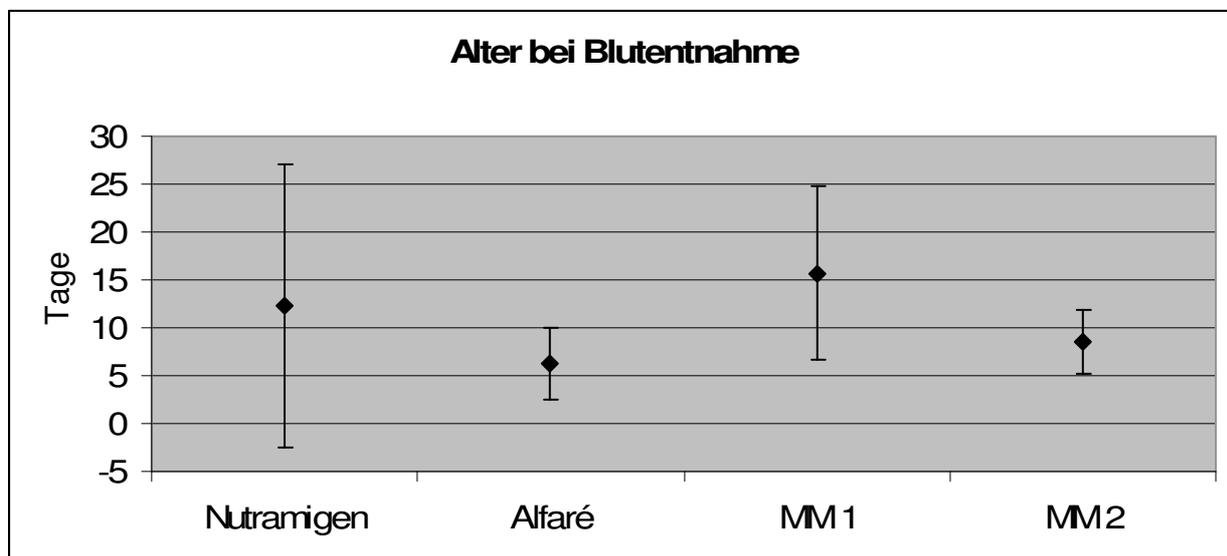


Abbildung 3: Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Tagen (MW \pm Standardabweichung). MM 1 = muttermilchernährte frühgeborene Kinder, MM 2 = muttermilchernährte termingeborene Kinder.

3.1.4 Gruppenauswertung Gewicht bei Blutentnahme

Das Gewicht der Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme war in beiden Gruppen mit Hydrolysatnahrung (Gruppe eins und zwei) niedriger als das Geburtsgewicht. Mit einem Mittelwert von 1900g in Gruppe eins (Nutramigen®) und 2037g in Gruppe zwei (Alfaré®) lag das Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme in der Nutramigen®-Gruppe durchschnittlich 2,5 % unter dem Geburtsgewicht, in der Alfaré®-Gruppe 1,6 %. In der Gruppe muttermilchernährter frühgeborener Kinder lag der Mittelwert des Gewichtes zum Zeitpunkt der Blutentnahme mit 2102g um 3,8 % über dem Geburtsgewicht. In der Vergleichsgruppe muttermilchernährter termingeborener Kinder lag mit einem Mittelwert von 3488g das Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme um 1,6 % über dem Geburtsgewicht (Abbildung 4).

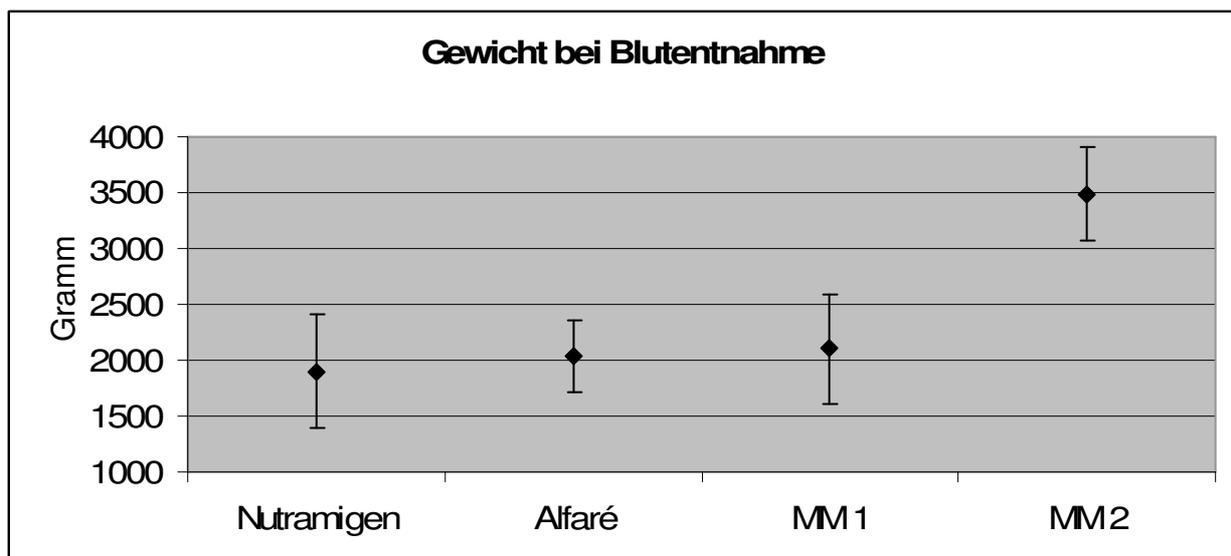


Abbildung 4: Gewicht bei Blutentnahme aller Gruppen in Gramm (Mittelwerte \pm Standardabweichung). MM 1 = muttermilchernährte frühgeborene Kinder, MM 2 = muttermilchernährte termingeborene Kinder.

3.1.5 Gruppenauswertung der Nahrungsmenge bei Blutentnahme

Die Kinder der Alfaré®-Gruppe erhielten mit einem Mittelwert von 109 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (g/kgKG/Tag) die geringste Nahrungsmenge zum Zeitpunkt der Blutentnahme. In der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder betrug der Mittelwert der zum Zeitpunkt der Blutentnahme gefütterten Nahrungsmenge 133 g/kgKG/Tag. Die größte gewichtsbezogene Nahrungsmenge erhielten mit einem Mittelwert von 147 g/kgKG/Tag die muttermilchernährten frühgeborenen Kinder. Die

termingeborenen Vergleichskinder erhielten eine durchschnittliche Nahrungsmenge von 142 g/kg/Tag (Abbildung 5).

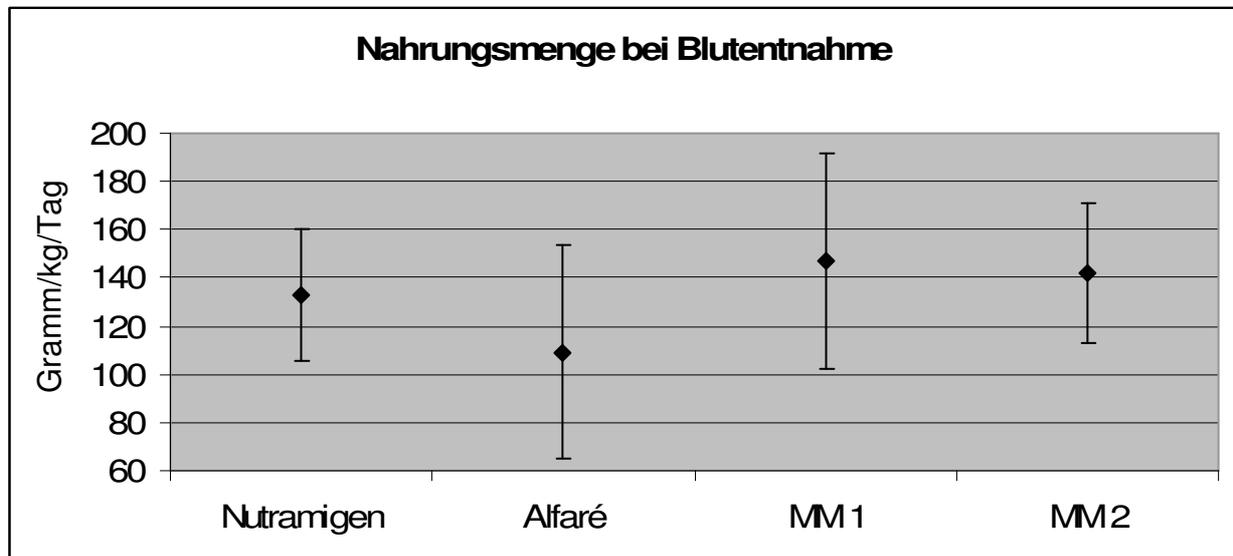


Abbildung 5: Zugeführte Nahrungsmenge bei Blutentnahme aller Gruppen in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. (Mittelwerte \pm Standardabweichung). MM 1 = muttermilchernährte frühgeborene Kinder, MM 2 = muttermilchernährte termingeborene Kinder.

Die zum Zeitpunkt der Blutentnahme zugeführte Nahrungsmenge lag in allen vier Untersuchungsgruppen unter der entsprechend dem Gewicht der Kinder berechneten Soll-Nahrungsmenge. Diese errechnet sich als $1/6$ des Körpergewichtes pro Tag, welche als Nahrungsmenge bei voller enteraler Ernährung erwünscht ist.

In Gruppe eins (Nutramigen®) lag die errechnete Soll-Nahrungsmenge mit 317 g/Tag 19,1 % über der tatsächlich zugeführten Nahrungsmenge von 256g/Tag. In Gruppe zwei (Alfaré®) war die zugeführte Nahrungsmenge mit 219 g/Tag 34,7 % unter der berechneten gewünschten Menge von 336 g/Tag. In Gruppe drei (muttermilchernährte Frühgeborene) war die tatsächlich zugeführte Nahrungsmenge mit 314 g/Tag 9,9 % unter der berechneten Menge von 349 g/Tag. In der Vergleichsgruppe muttermilchernährter termingeborener Kinder (Gruppe vier) lag die Ist-Menge mit 493 g/Tag 14,3 % unter der gewünschten Menge von 576 g/Tag.

3.2 Signifikante Aminosäurenwerte des Untersuchungskollektives

Die Konzentrationen (Mittelwerte und Standardabweichungen) aller gemessenen Plasma-Aminosäuren der untersuchten Neugeborenen, aufgeteilt nach Ernährungsgruppen, sind in Tabelle 6 dargestellt.

	Gruppe 1 Nutramigen®	Gruppe 2 Alfaré®	Gruppe 3 MM 1	Gruppe 4 MM 2
Taurin	89,4 ± 42,7	72,7 ± 33,4	91,0 ± 42,3	84,0 ± 43,9
Asparaginsäure	11,4 ± 17,7	6,9 ± 2,7	7,1 ± 5,6	6,8 ± 3,4
Threonin	138,9 ± 41,0	244,2 ± 146,8 ***	161,6 ± 68,0	111,2 ± 30,3
Serin	125,7 ± 40,6	128,9 ± 28,4	122,6 ± 28,5	109,4 ± 24,2
Asparagin	53,1 ± 14,5	56,5 ± 16,1 *	50,8 ± 14,1	58,6 ± 17,2
Glutaminsäure	46,5 ± 23,7	50,5 ± 19,3	52,3 ± 30,9	64,4 ± 26,4
Glutamin	627,7 ± 355,2	796,2 ± 313,1	641,6 ± 269,8	829,8 ± 255,0
Prolin	198,5 ± 50,8	166,9 ± 56,0 *	222,1 ± 66,2	256,6 ± 79,5
Glycin	220,0 ± 58,2	234,7 ± 75,6	233,3 ± 79,1	220,1 ± 50,6
Alanin	219,3 ± 62,9	235,2 ± 75,1	231,4 ± 81,9	246,0 ± 59,6
Citrullin	15,2 ± 7,8	16,0 ± 8,5	13,1 ± 6,0	12,1 ± 7,5
Valin	134,6 ± 27,4 **	112,8 ± 35,5	107,1 ± 39,4	143,6 ± 29,5
Cystin	25,4 ± 13,5 **	27,5 ± 9,6 *	34,8 ± 13,6	36,3 ± 9,9
Methionin	24,4 ± 6,3 *	22,8 ± 6,8	20,7 ± 7,2	18,1 ± 4,7
Isoleucin	33,4 ± 13,1	41,3 ± 20,5	34,2 ± 16,3	47,5 ± 14,8
Leucin	75,2 ± 21,2	75,3 ± 28,9	78,5 ± 26,8	107,3 ± 23,2
Tyrosin	70,3 ± 41,0	113,6 ± 139,6 * (85,1 ± 42)	89,1 ± 39,2	96,3 ± 33,1
Phenylalanin	52,5 ± 10,9 *	44,9 ± 14,9	44,7 ± 11,2	45,7 ± 10,5
Ornithin	72,2 ± 21,7 *	77,4 ± 23,7	82,5 ± 27,9	85,7 ± 19,1
Lysin	119,3 ± 37,9	168,5 ± 55,1 ***	117,0 ± 47,4	137,9 ± 32,3
Histidin	63,6 ± 10,5	50,2 ± 16,6 *	58,1 ± 14,4	62,9 ± 10,0
Arginin	31,0 ± 14,5 ***	34,5 ± 16,0 **	47,6 ± 19,7	43,5 ± 15,6

Tabelle 6: Aminosäurekonzentrationen in µmol/l; Mittelwerte und einfache Standardabweichungen, MM 1 = muttermilchernährte frühgeborene Kinder, MM 2 = muttermilchernährte termingeborene Kinder. * = signifikanter Unterschied im Vergleich zu Muttermilch-ernährten Frühgeborenen: p < 0,05 bzw. H₁ (Alternativhypothese) gilt bei Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art von 0,05, ** = sehr signifikanter Unterschied: p < 0,01, *** = hoch signifikanter Unterschied: p < 0,001.

Einige der gemessenen Aminosäuren zeigten signifikante Abweichungen in der einfachen Varianzanalyse beim Vergleich formelernährter zu muttermilchernährten Kindern.

In der Nutramigen®-Gruppe fanden sich im Plasma hochsignifikant erniedrigte Werte der Aminosäure Arginin, sehr signifikant erniedrigte Werte für Cystin und signifikant zu niedrige Werte für Ornithin, insbesondere bei den sehr unreifen Frühgeborenen. Sehr signifikant erhöhte Werte von Valin und signifikant zu hohe Werte bei den Aminosäuren Methionin und Phenylalanin wurden ebenfalls in Gruppe eins gemessen (Nutramigen®).

In der Alfaré®-Gruppe wurden im Plasma hochsignifikant erhöhte Werte der Aminosäuren Threonin und Lysin, signifikant erhöhte Werte für Asparagin und Tyrosin gemessen. Sehr signifikant erniedrigte Werte fanden sich in der Alfaré®-Gruppe für Arginin, signifikant zu niedrige Werte für Prolin, Cystin und Histidin. Die erhöhten Threonin-Werte traten noch ausgeprägter bei der Aufschlüsselung nach dem Geburtsgewicht in Richtung der sehr kleinen Frühgeborenen in Erscheinung.

Defizite bestanden somit in beiden Formelernährten Gruppen bei den Plasmakonzentrationen von Cystin und Arginin, insbesondere bei den sehr unreifen Frühgeborenen, in der Alfaré®-Gruppe jedoch weniger signifikant.

3.2.1 Gruppenvergleich von Threonin

In Gruppe zwei (Alfaré®) wurden hochsignifikant erhöhte Werte von Threonin im Plasma gemessen. Abbildung 6 zeigt die Aminosäure Threonin im Vergleich der frühgeborenen Kinder, aufgeschlüsselt nach dem Gestationsalter. Die durchgehenden Linien repräsentieren die Werte muttermilchernährter Frühgeborener, die gestrichelten Linien die Werte der Nutramigen®-ernährten Kinder und die gepunkteten Linien stehen für die Werte der Alfaré®-ernährten Kinder. Die mittlere Trennlinie kennzeichnet den Mittelwert, die obere und untere Begrenzung die einfache Standardabweichung.

In allen drei Ernährungsgruppen zeigen sich bei der Aufschlüsselung nach dem Gestationsalter etwas höhere Threonin-Werte bei sehr niedrigem Gestationsalter (\leq 32. Woche).

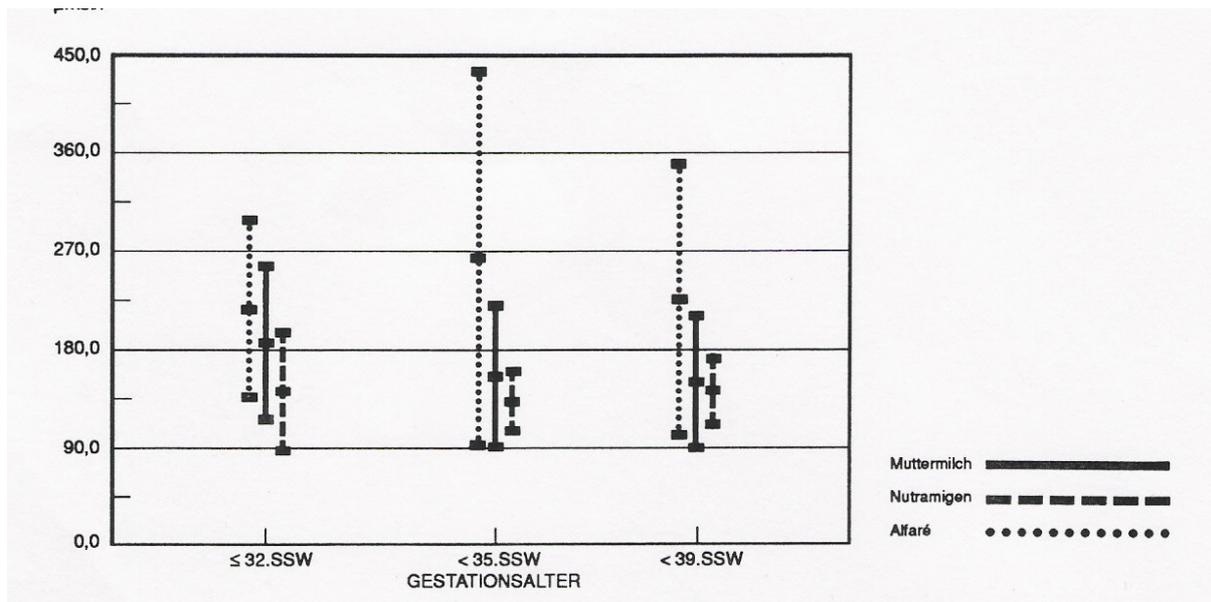


Abbildung 6: Threonin im Vergleich unterschiedlicher Nahrungen der frühgeborenen Kinder, aufgeschlüsselt nach dem Gestationsalter. (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Noch deutlicher zeigten sich die hochsignifikant erhöhten Threonin-Konzentrationen in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder bei der Aufschlüsselung nach dem Geburtsgewicht (Abbildung 7). Man sieht hierbei die erhöhten Threonin-Konzentrationen insbesondere bei den sehr kleinen Kindern (≤ 1800 Gramm Geburtsgewicht) der Alfaré®-ernährten Gruppe. Auch in den Gruppen sowohl Nutramigen®- als auch muttermilchernährter frühgeborener Kinder zeigen sich hier mit zunehmend niedrigerem Geburtsgewicht ansteigende Threonin-Werte im Plasma im Vergleich zu höherem Geburtsgewicht.

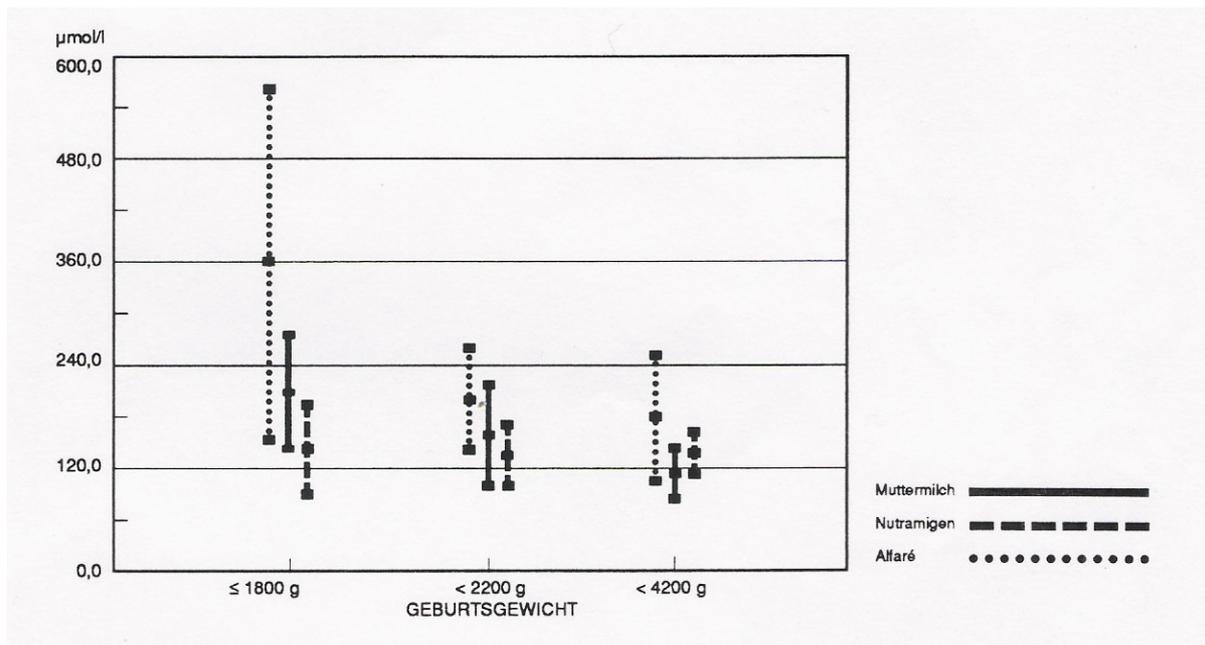


Abbildung 7: Threonin im Vergleich unterschiedlicher Nahrungen der frühgeborenen Kinder, aufgeschlüsselt nach dem Geburtsgewicht. (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Bei den verabreichten Formelnahrungen ist der Gehalt von Threonin in Nutramigen® mit 4,9 g/100g Eiweiß minimal höher als in Muttermilch (4,5 g/100g) und der Threonin-Gehalt in Alfaré® mit 8,3 g/100g deutlich höher als in Nutramigen® und Muttermilch.

Threonin ist eine essentielle Aminosäure(35,36).

3.2.2 Gruppenvergleich von Lysin

Hochsignifikant erhöhte Plasmakonzentrationen der Aminosäure Lysin fanden sich in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder. Abbildung 8 zeigt den Gruppenvergleich für Lysin aufgeschlüsselt nach Gestationsalter.

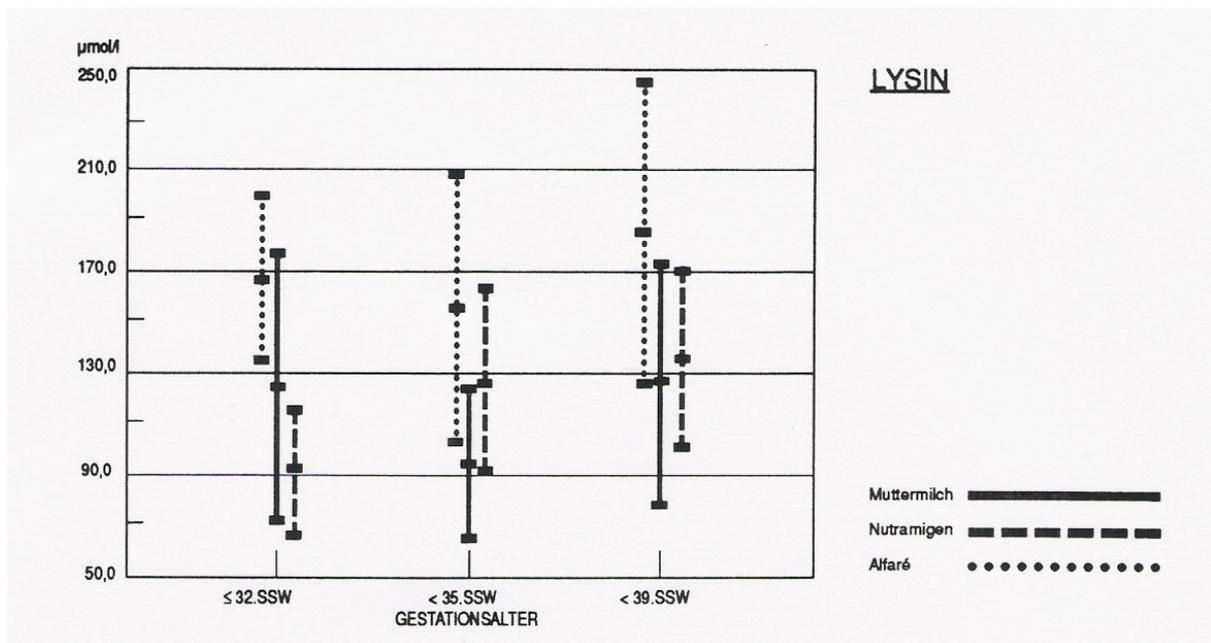


Abbildung 8: Lysin im Vergleich unterschiedlicher Nahrungen der frühgeborenen Kinder, aufgeschlüsselt nach dem Gestationsalter. (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Die Konzentration von Lysin ist in Nutramigen® mit 8,6 g/100g Eiweiß und in Alfaré® mit 10g/100g deutlich höher als in Muttermilch (4,9 g/100g).

Lysin ist eine essentielle Aminosäure (35,36).

3.2.3 Gruppenvergleich von Arginin

In beiden Gruppen mit Formelnahrungen zeigten sich erniedrigte Plasmakonzentrationen für Arginin (in der Nutramigen®-Gruppe hochsignifikant, in der Alfaré®-Gruppe sehr signifikant).

Abbildung 9 zeigt die in beiden formelernährten Gruppen erniedrigt gemessenen Plasmakonzentrationen der Aminosäure Arginin im Vergleich zur Gruppe muttermilchernährter Frühgeborener, aufgeschlüsselt nach Gestationsalter.

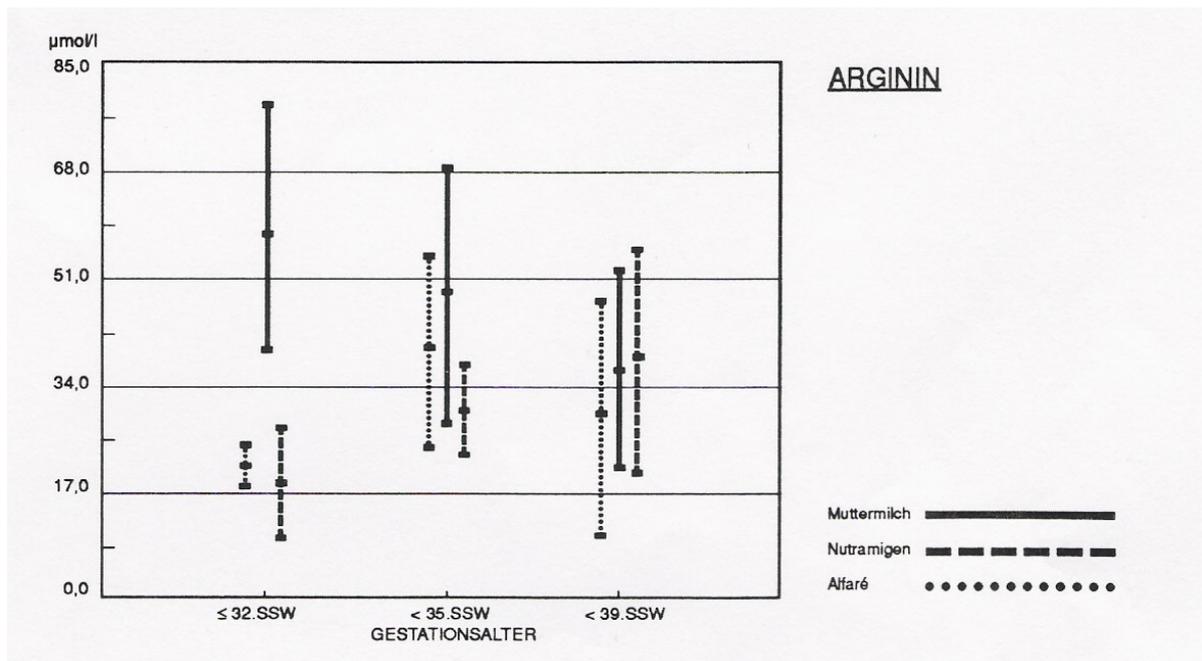


Abbildung 9: Arginin im Vergleich unterschiedlicher Nahrungen der frühgeborenen Kinder, aufgeschlüsselt nach dem Gestationsalter (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Bei den verabreichten Formelnahrungen ist der Gehalt von Arginin in Nutramigen® mit 4,0 g/100g Eiweiß minimal höher als in Muttermilch (3,9 g/100g) und der Arginin-Gehalt in Muttermilch höher als in Alfaré® mit nur 2,9 g/100g.

Arginin ist für Frühgeborene essentiell (13,71).

Abbildung 9 zeigt, dass man bei den reiferen Kindern (um die 39.Schwangerschaftswoche) nur eine geringe Abweichung der Plasma-Arginin-Werte unter den verschiedenen Ernährungsgruppen findet. Deutlich erniedrigte Werte in den beiden Gruppen formelernährter Kinder zeigen sich jedoch bei den um die 35. Schwangerschaftswoche geborenen Kindern. Signifikant erniedrigte Werte finden sich ebenfalls in den beiden Gruppen formelernährter Kinder bei den sehr unreifen Kindern (\leq 32. Schwangerschaftswoche).

3.2.4 Gruppenvergleich von Cystin

In beiden Gruppen formelernährter Kinder wurden signifikant erniedrigte Werte der Aminosäure Cystin gemessen (sehr signifikant in der Nutramigen®-Gruppe,

signifikant in der Alfaré®-Gruppe). Bezüglich der Verteilung findet sich ein Muster ähnlich dem der Aminosäure Arginin.

Schlüsselt man die Plasma-Konzentrationen von Cystin nach dem Gestationsalter auf, so findet man bei den um die 39. Schwangerschaftswoche geborenen Kinder die gemessenen Werte mit denen der muttermilchernährten Frühgeborenen noch vergleichbar. Mit zunehmender Unreife der Kinder, insbesondere unter der 32. Schwangerschaftswoche geborene, zeigt sich ein signifikantes Defizit für Cystin in beiden Gruppen formelernährter Kinder im Vergleich zur Gruppe muttermilchernährter frühgeborener Kinder (Abbildung 10).

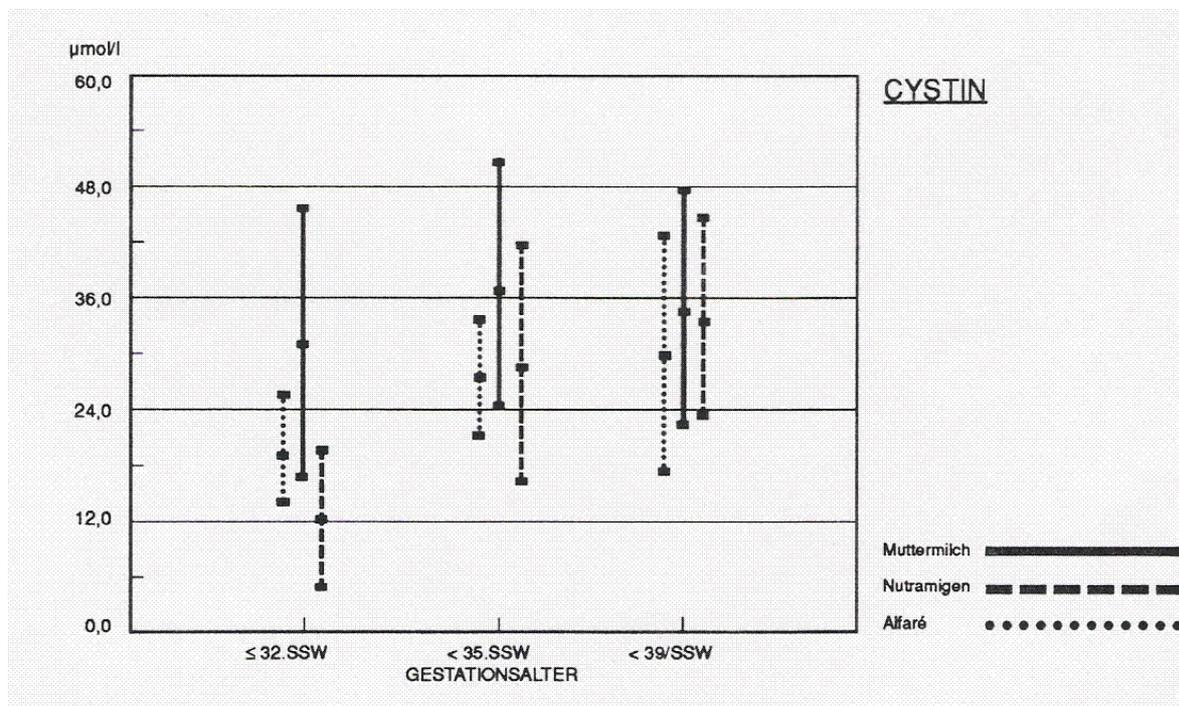


Abbildung 10: Cystin im Vergleich unterschiedlicher Nahrungen der frühgeborenen Kinder, aufgeschlüsselt nach dem Gestationsalter. (Mittelwerte ± Standardabweichung)

Die Konzentration von Cystin ist in Nutramigen® mit 1,6 g/100g Eiweiß etwas geringer als in Alfaré® mit 1,8 g/100g und in beiden Formelnahrungen geringfügig niedriger als in Muttermilch (1,9 g/100g).

Cystin ist für unreife Neugeborene und Frühgeborene eine essentielle Aminosäure (31,55,71).

3.2.5 Gruppenvergleich weiterer Aminosäuren

Sehr signifikant erhöhte Plasma-Werte für Valin zeigten sich in der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder (Gruppe eins).

Die Konzentration von Valin ist in Nutramigen® mit 7,5 g/100g Eiweiß und in Alfaré® mit 6,3 g/100g höher als in Muttermilch mit 5,3 g/100g.

Valin ist eine essentielle Aminosäure (35,36).

Signifikant erhöhte Plasma-Konzentrationen für Phenylalanin wurden in der Nutramigen®-Gruppe gemessen (Gruppe eins).

Die Konzentration von Phenylalanin ist in Nutramigen® mit 4,8 g/100g Eiweiß höher als in Muttermilch mit 4,3 g/100g und in Alfaré® am niedrigsten mit 3,4 g/100g.

Phenylalanin ist eine essentielle Aminosäure (35,36).

Signifikant erhöhte Werte von Tyrosin wurden in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder gemessen (Gruppe zwei). Dieses Ergebnis ist unter Vorbehalt zu werten. In der Alfaré®-Gruppe wurde einmalig bei einem Kind (Nr. 30) ein exzessiv erhöhter Tyrosin-Wert von 711 µmol/l gemessen. Da in Kontroll-Messungen bei diesem Kind Werte im oberen Normbereich gemessen wurden ist nicht von einer angeborenen Hypertyrosinämie auszugehen. Jedoch verschiebt sich durch den einmalig erhöhten Wert der Mittelwert für Tyrosin in Gruppe zwei dadurch nach oben. Wird der Mittelwert der Tyrosin-Werte in der Alfaré®-Gruppe ohne den Wert Nr.30 berechnet ergibt sich ein Mittelwert von 85,1 und ist damit nicht mehr signifikant erhöht zur Vergleichsgruppe der muttermilchernährten frühgeborenen Kinder.

Die Konzentration von Tyrosin ist in Alfaré® mit 3,1 g/100g Eiweiß und in Nutramigen® mit 2,2 g/100g deutlich niedriger als in Muttermilch mit 4,8 g/100g

Tyrosin ist für Neugeborene eine essentielle Aminosäure (35,36).

Signifikant erniedrigte Plasma-Konzentrationen für Prolin zeigten sich in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder (Gruppe zwei).

Die Konzentration von Prolin ist in Alfaré® mit 6,8 g/100g Eiweiß niedriger als in Muttermilch mit 7,9 g/100g und in Nutramigen® mit 10,8 g/100g.

Prolin ist keine essentielle Aminosäure (35,36).

Signifikant erhöhte Plasma-Konzentrationen für Asparagin und erniedrigte Werte für Histidin zeigten sich in der Alfaré®-Gruppe (Gruppe zwei).

Die Zufuhr von Histidin mit der Nahrung entspricht in Alfaré® mit 2,4 g/100g Eiweiß dem Gehalt in Muttermilch (2,4 g/100g), der Histidin-Gehalt in Nutramigen® liegt mit 3 g/100g darüber.

Asparagin ist keine essentielle Aminosäure, Histidin ist für Säuglinge essentiell (35,36).

In der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder wurden signifikant erhöhte Plasma-Werte für Methionin und signifikant erniedrigte Werte für Ornithin gemessen.

Der Gehalt an Methionin in Nutramigen® liegt mit 3,1 g/100g Eiweiß über dem der Muttermilch mit 1,7 g/100g und ist in Alfaré® mit 2,1 g/100g höher als in Muttermilch und niedriger als in Nutramigen®.

4. Diskussion

Hinsichtlich der Aminosäuren-Zusammensetzung ist Muttermilch als gold standard anerkannt (15,18,42,65,78). Dementsprechend waren die Bestrebungen der Nahrungsmittelhersteller die Formelnahrungen weitgehend der Muttermilch anzupassen. Dadurch soll auch den nicht gestillten früh- und termingeborenen Kindern eine optimale Aminosäure-Versorgung ermöglicht werden. Da ein früher enteraler Nahrungsaufbau die Entwicklung des Gastrointestinaltraktes fördert, sollte auch Frühgeborenen, wenn keine oder nicht ausreichend Muttermilch zur Verfügung steht, frühzeitig eine dem Funktionszustand des Gastrointestinaltraktes angepasste enterale Ernährung angeboten werden (41). Die Frage der vorliegenden Studie ist, ob die durch die Hydrolysatnahrungen zugeführten Aminosäuren auch in zufriedenstellenden Aminosäuren-Werten im Plasma der damit ernährten frühgeborenen Kinder resultiert.

Verwendet wurde hierbei ein Hydrolysat auf Molkenproteinbasis (Alfaré®, Firma Nestlé) und ein Hydrolysat auf Caseinbasis (Nutramigen®, Firma Mead Johnson). Abgesehen von der Proteinbasis und der Osmolarität weisen die verwendeten Formelnahrungen in ihrer Zusammensetzung nur geringe Abweichungen untereinander auf.

Alfaré® enthält einen deutlich höheren Gesamt-Fettanteil als Nutramigen®. Der Fettanteil ist in beiden Formelnahrungen jedoch niedriger als in Muttermilch. Insbesondere bei frühgeborenen Kindern ist die Versorgung mit essentiellen Fettsäuren aufgrund fehlender körpereigener Reserven und einem hohen Bedarf für ein rasches Wachstum problematisch. Die körpereigene Kapazität zur Umwandlung der essentiellen Linolsäure und α -Linolensäure in langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (insbesondere Arachidonsäure und Docosahexaensäure) ist in der Neugeborenenphase begrenzt und für ein rasches Wachstum nicht ausreichend. Mehrfach ungesättigte, langkettige Fettsäuren in ausreichenden Mengen werden für das Wachstum des Gehirns und der Retina benötigt. Bei gestillten Säuglingen kann der Bedarf dieser Fettsäuren durch die Muttermilch gedeckt werden (26,31,32).

Durch den hohen Gehalt mittelkettiger Fettsäuren ist insbesondere Alfaré® bei Durchfallerkrankungen und der dabei reduzierten Fettverdauung geeignet. Bei einer gestörten Darmschleimhautfunktion im Rahmen einer Durchfallerkrankung fehlen die

für die Resorption und Lipolyse langkettiger Fettsäuren nötigen Enzyme, insbesondere Lipasen. Mittelkettige Fettsäuren können durch ihre Wasserlöslichkeit direkt und ohne Mizellenbildung resorbiert werden und benötigen deshalb keine Emulgierung durch Gallensäuren. Das an mittelkettigen Triglyceriden reiche Alfaré® kann somit auch bei Fettverdauungsstörungen oder Fettmalabsorption infolge Lipase- oder Gallensäuremangel resorbiert werden (43). Auch Muttermilch kann, in Abhängigkeit von der Ernährung der Mutter, bis zu 50 % des gesamten Fettgehaltes in Form mittelkettiger Triglyceride enthalten (31). Bei Nutramigen® wird die gestörte Fettverdauung bei Durchfallerkrankungen durch den niedrigeren Fettgehalt an sich berücksichtigt. 60 % des Fettgehaltes in Nutramigen® ist in Form von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Linolsäure und α -Linolensäure) enthalten. Durch den Gehalt an Linolsäure und α -Linolensäure wird in beiden Formelnahrungen eine ausreichende Versorgung mit essentiellen Fettsäuren angestrebt, wobei der α -Linolensäure-Gehalt in Alfaré® sehr niedrig ist, dafür aber im Gegensatz zu Nutramigen® Arachidonsäure enthalten ist. In beiden Formelnahrungen fehlt die bei gestillten Kindern durch die Muttermilch zugeführte Docosahexaensäure. Dies ist eine langkettige, hochungesättigte Fettsäure, welche, ebenso wie die Arachidonsäure für ein ausreichendes Gehirn- und Retinawachstum benötigt wird (26,31,32). Ein Defizit an Linolsäure kann zu ungenügendem Wachstum führen, ein Mangel an α -Linolensäure kann zu visuellen und neurologischen Einschränkungen führen (31).

Der Gehalt von Linolsäure in Nutramigen® übersteigt die von der ESPGHAN empfohlene Maximalmenge von 1,2 g/100kcal (34). Insgesamt ist jedoch die Versorgung mit essentiellen Fettsäuren bei Nutramigen® (60% der enthaltenen Fette sind Linolsäure und α -Linolensäure) besser als bei Alfaré® (ca. 13% der enthaltenen Fette sind essentielle Fettsäuren).

Beide Formelnahrungen sind mit dem Vitamin L-Carnitin angereichert (Nutramigen® weniger als Alfaré®). L-Carnitin ist beteiligt am Transport langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien und spielt damit eine essentielle Rolle bei der Fettsäureoxidation zur Energiegewinnung. Eine Vorstufe von Carnitin wird bei Erwachsenen aus den Aminosäuren Lysin und Methionin im Körper synthetisiert. Bei Neugeborenen sind jedoch sowohl die Carnitin-Reserven als auch die Carnitin-Synthese sehr gering ausgebildet. Ein Defizit in der Carnitin-Zufuhr bei Kindern kann zu Gedeihstörungen,

Hypoglycämie, Hypotonie und Kardiomyopathie führen (31). Dies macht den Zusatz von Carnitin in den Formelnahrungen, in Höhe des in Muttermilch vorhandenen Carnitins nötig, um den Kindern ein Wachstum ähnlich den mit Muttermilch ernährten Kindern zu ermöglichen. Eine zu hohe Carnitin-Zufuhr kann unerwünschte Wirkungen nach sich ziehen und eine Abnahme der Fett- und Proteinspeicherung mit erhöhter Ketogenese bewirken. Obwohl in älteren Studien zum Teil keine unerwünschten Auswirkungen durch eine erhöhte Zufuhr von Carnitin beschrieben sind, sollte bis weitere, neuere Studien hierzu vorliegen auf eine Zufuhr von Carnitin in höheren Dosierungen als des in Muttermilch enthaltenen Carnitins vermieden werden (26,31).

Beide Formelnahrungen enthalten Carnitin. Der Gehalt in Alfaré® liegt über dem der Muttermilch, weshalb Nutramigen® Vorteile bei der Ernährung frühgeborener Kinder ohne gastrointestinalen Problemen aufweist. Bezüglich der Zusammensetzung der in beiden Formelnahrungen enthaltenen Fette zeigen sich Vorteile bei Nutramigen® zur Ernährung Frühgeborener aufgrund des hohen Gehaltes essentieller Fettsäuren. Alfaré® ist durch den hohen Gehalt mittelkettiger Triglyceride dafür vorteilhafter bei bestehenden gastrointestinalen Problemen.

Der Kohlehydratgehalt ist in Nutramigen® etwas höher als in Alfaré® und in beiden Formelnahrungen höher als in Muttermilch.

In beiden Formelnahrungen besteht der Hauptanteil der Kohlenhydrate aus Glucose-Polymeren (Maltodextrine, 84% bei Nutramigen®, 88% bei Alfaré®). Nur ein kleiner Anteil der Kohlenhydrate besteht aus glutenfreier Stärke. Alfaré® enthält zudem geringe Mengen an Lactose. Muttermilch besteht nahezu vollständig aus reiner Lactose.

Glucose-Polymere werden durch Speichel oder im Darm zu Monosacchariden hydrolysiert, bevor sie durch die Darmschleimhaut resorbiert werden können. Da Glucose-Polymere im Gegensatz zu Glucose-Monosacchariden (z. B. reine Glucose) nieder-osmolar sind, können beide Formelnahrungen bei akuten oder chronischen Durchfallerkrankungen verwendet werden. Ein erhöhter osmotischer Gradient zwischen Darmlumen und Gewebe hätte durch eine vermehrte Flüssigkeitsbindung eine verminderte Wasserbewegung vom Darmlumen in das Gewebe zur Folge und würde somit klinisch zu einer Verstärkung wässriger Durchfälle bei einer bestehenden Diarrhöe führen. Die Verwendung von Glucose-

Polymeren anstelle von Lactose trägt dem sekundären Lactase-Mangel infolge der Malassimilation bei Schleimhautschäden (zum Beispiel im Rahmen einer Durchfallerkrankung) Rechnung, da der Lactase-Mangel eine Lactoseintoleranz nach sich ziehen kann. Das für die Hydrolyse von Glucose-Polymeren verantwortliche Enzym (Maltase-Glucoamylase) ist gegen Mucosaschäden des Darmtraktes resistenter als Lactase. Deshalb können Glucose-Polymere bei einer geschädigten Mucosa, wie zum Beispiel bei chronischen Durchfallerkrankungen, oft noch gut hydrolysiert und resorbiert werden. Die Spaltung der Glucose-Disaccharide in Monosaccharide erfolgt über Enzyme, deren Aktivität in der 34. Schwangerschaftswoche bereits 70 % der Aktivität dieser Enzyme bei termingeborenen Kindern besitzt (7,31,38,39,45).

Beide Formelnahrungen unterscheiden sich hinsichtlich der Zusammensetzung der Kohlenhydrate darin, dass Alfaré® Lactose in geringen Mengen (0,1g/dl) enthält, während Nutramigen® lactosefrei ist. Lactose wird im Darm durch das Enzym Lactase hydrolysiert. Der Lactose-Gehalt in Alfaré® ist sehr gering, so dass die Verträglichkeit bei sekundärer Lactose-Intoleranz nicht beeinträchtigt ist, da die Lactase-Aktivität bei Intoleranz nicht vollständig verschwindet. Wichtig ist deshalb lediglich ein besonders niedriger Lactose-Gehalt in der Nahrung Frühgeborener. Auch das Ausmaß der physiologischen intestinalen Lactase-Aktivität ist bis zu einem Gestationsalter von 34 - 36 Wochen mit nur etwa 30 % der Aktivität von termingeborenen Kindern deutlich reduziert. Erst im Alter von der 35. bis 38. Schwangerschaftswoche erreicht die Aktivität der Lactase etwa 70 %. Bis dahin gelangt die zugeführte Lactose nahezu unabsorbiert in das Kolon, wo sie nicht absorbiert sondern vergoren wird und dadurch kurzkettige Fettsäuren (Acetat, Butyrat, Lactat, Methan) entstehen. Durch diese Fermentierung wird ein Energieverlust über die Fäces verhindert aber die Gefahr einer Acidose oder zur Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis erhöht (25,31,39,44). Die Bildung von Acetat und Butyrat in bestimmten Mengen ist wichtig für die Funktion des Kolons und Intestinums, zudem wird durch diese Substanzen die hepatische Gluconeogenese aus Lactat stimuliert. Auch fördert Lactose bei ausreichender Hydrolyse die Calcium-Absorption (31,33,44,49). Da diese möglichen positiven Effekte nicht auf Lactose allein beschränkt sind wurde bisher auf die Empfehlung einer Mindestmenge an Lactose in Formelnahrungen durch die ESPGHAN verzichtet (33).

Die Verwendung von Nutramigen® sollte aufgrund der fehlenden Lactose Kindern von Müttern mit gesicherter Lactoseintoleranz oder Kindern mit gesicherter Lactoseintoleranz vorbehalten bleiben. Bei Kindern mit ausgeprägten Durchfallerkrankungen und der damit möglichen Entwicklung einer sekundären Lactoseintoleranz ist die Gabe von Alfaré® sinnvoll, da die Menge der enthaltenen Lactose durchaus verwertet werden kann und somit auch die positiven Effekte der Lactose genutzt werden können.

Die Osmolarität ist in Alfaré® deutlich niedriger als in Nutramigen® und Muttermilch. Die mit 175 mosm/l deutlich niedrigere Osmolarität von Alfaré® ermöglicht dessen Toleranz auch bei erhöhter Empfindlichkeit des Darmes gegenüber der Nahrungsmolarität. Es ist dementsprechend gut geeignet bei frühgeborenen Kindern mit noch unreifem Darm oder wenn im Rahmen von Durchfallerkrankungen Mucosaschäden am Darm bestehen, da dann die Empfindlichkeit gegenüber der Nahrungsmolarität erhöht ist. Eine hohe Nahrungsmolarität würde in dieser Situation eine osmotische Diarrhö verstärken. Zudem konnte in früheren Studien ein gehäuftes Auftreten nekrotisierender Enterokolitiden bei Gabe hyperosmolarer Nahrung nachgewiesen werden (7,45).

Die Calcium-Konzentration ist in Nutramigen® etwas höher als in Alfaré® und in beiden Formelnahrungen deutlich über der sowohl in Muttermilch reifer als auch frühgeborener Kinder.

Auch die Phosphor-Konzentration ist in Nutramigen® etwas höher als in Alfaré® und in beiden Formelnahrungen damit deutlich höher als in Muttermilch reifer und frühgeborener Kinder.

Der Bedarf an Calcium beträgt bei Termingeborenen Kindern 60 mg/Kg/d, bei Frühgeborenen Kindern 120-230 mg/Kg/d. Der Bedarf an Phosphor beträgt bei Termingeborenen Kindern 40 mg/Kg/d, bei Frühgeborenen Kindern 60-140 mg/Kg/d (31,34).

Calcium ist der reichlichste Mineralstoff im Körper und zu 99 % im Knochen gebunden. Calcium wird im Darm aktiv (unter hormoneller Kontrolle von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D) und passiv absorbiert. In der Schwangerschaft wird Calcium aktiv von der Mutter in den Kreislauf des Fötus transportiert.

Phosphat stellt zusammen mit Calcium den Hauptanteil des anorganischen Knochenmaterials dar und ist zu 85 % im Knochen gebunden. Phosphat wird im

Darm aktiv und passiv absorbiert, die Absorptionsrate hängt ab von der zugeführten Menge sowie von dem Verhältnis Calcium / Phosphor, da die erhöhte Konzentration des einen Minerals die verminderte Absorption des anderen bewirkt.

Im dritten Trimester der Schwangerschaft (vor allem 36.-38.Schwangerschaftswoche) steigt die Mineralstoff-Zuwachsrate exponentiell, so dass etwa 80 % des Mineralstoffgehaltes bei termingeborenen Kindern in dieser Zeit angehäuft wird. Unmittelbar nach Geburt (Termingeburt) fällt diese Zuwachsrate wieder auf etwa 1 / 3 der im letzten Trimester der Schwangerschaft herrschenden Maximalrate ab. Dies erklärt, warum bei Frühgeborenen ohne zusätzliche Calciumzufuhr, die Knochenmineralisation disproportional zur Körpergröße zunimmt. Auch bei 100 %iger Absorption des zugeführten Calciums in der Muttermilch frühgeborener Kinder (tatsächlich werden nur zwischen 17 und 79 %, im Durchschnitt etwa 60 % absorbiert) ist ein regelrechtes Skelett- und Körperwachstum nicht möglich. Dies führt zu den bei Frühgeborenen häufig auftretenden metabolischen Knochenerkrankungen wie Rachitis oder Osteopenie mit gehäuft auftretenden Frakturen, welche jedoch oft erst ab dem vierten Lebensmonat in Erscheinung treten. Ziel ist ein Knochenmineralzuwachs der Frühgeborenen ähnlich den Kindern in utero. Dies ist auch bei Muttermilchernährung durch den zu niedrigen Gehalt an Calcium und Phosphor nicht möglich, weshalb bei Frühgeborenen eine zusätzliche Calcium- und Phosphat-Zufuhr durchgeführt werden sollte. Die ideale Dauer der Calcium- und Phosphor-Zufuhr ist nicht bekannt, sinnvollerweise sollte die Zufuhr umso länger andauern, umso jünger das Kind bei Geburt ist, mindestens jedoch acht Wochen (11,31,34,36,62). Bisher sind in der Literatur keine toxischen Wirkungen durch zusätzliche Calcium- oder Phosphor-Zufuhr bekannt.

Die Calcium- und Phosphor-Konzentrationen liegen in beiden Formelnahrungen in den von der ESPGHAN empfohlenen Bereichen, jedoch bei beiden näher am unteren Grenzbereich, bei Alfaré® mehr als bei Nutramigen® (33).

Es sollte deshalb bei Fütterung beider Formelnahrungen eine zusätzliche Calcium- und Phosphat-Substitution in Erwägung gezogen werden. Da die Calcium-Absorption im Darm inter- und intraindividuell sehr variiert und eine Spanne zwischen 35 – 75 % möglich ist (70), sollte die Substitution individuell entschieden werden.

Der Gehalt an Eiweiß liegt in beiden Formelnahrungen deutlich über dem von reifer Muttermilch, und auch etwas über dem von Muttermilch frühgeborener Kinder. Muttermilch frühgeborener Kinder weist einen höheren Proteingehalt auf, um den

Kindern auch bei niedrigerem Nahrungsvolumen eine für das Wachstum ausreichende Proteinkonzentration zuführen zu können. Dementsprechend sollte der Proteingehalt einer Nahrung die für Frühgeborene geeignet ist einen höheren Proteinanteil als Muttermilch termingeborener Kinder enthalten (50,62). Bei schwerem Durchfall entsteht ein kataboler Eiweiß-Stoffwechsel mit daraus folgender negativer Stickstoffbilanz. Der hohe Eiweißgehalt der Formelnahrungen soll diese negative Stickstoffbilanz ausgleichen und das rasche Aufholwachstum während des Nahrungsaufbaus bei Durchfallerkrankungen gewährleisten.

Um bei Frühgeborenen ein Wachstum ähnlich dem eines Fötus zu erreichen ist eine Proteinzufuhr von mindestens 3,1 g/kgKg/d nötig. Eine zu niedrige Zufuhr kann zu einer Einschränkung des Wachstums, primär der Weichteile (Fett, Muskel) führen. Als Spätfolgen können eine Insulinresistenz, Glucoseintoleranz, Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen resultieren. Aber auch eine überhöhte Zufuhr von >4 g/kgKg/d kann unerwünschte Effekte wie eine metabolische Azidose, Hyperamoniämie oder einen Anstieg des Harnstoffes im Blut nach sich ziehen, da die proteolytische Aktivität des Gastrointestinaltraktes begrenzt ist. Auch ein zu schnelles Aufholwachstum kann sich nachteilig auswirken und später zu Fettleibigkeit, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus führen. Es wird deshalb eine Zufuhr von >3 - <4 g/kgKg/d für frühgeborene Kinder als adäquate Menge angesehen um eine ausreichende Gewichtszunahme zu erreichen. Es muss dabei zugleich auf eine angepasste Energiezufuhr geachtet werden, da bei zu geringer Energiezufuhr die Proteinspeicher als Energielieferant verwendet werden. Da das genaue Verhältnis von Energiezufuhr und Proteinzufuhr sowie die genaue Proteinmenge für eine optimale Entwicklung und Wachstum aufgrund der individuellen Unterschiede von Frühgeborenen nicht bekannt sind, werden auch Langzeit-Ergebnisse in der Literatur kontrovers diskutiert (13,18,41,52,53,58,67). Die Menge der Zufuhr sollte deshalb individuell angepasst werden.

Die Proteinkomponente in Nutramigen® besteht aus einem Caseinhydrolysat mit ca. 40 % freien Aminosäuren und ca. 60 % Oligopeptiden. Das Molekulargewicht liegt zu 70 % unter 500 Dalton. Alfaré® enthält als Proteinkomponente ein hydrolysiertes Molkenprotein mit 20 % freien Aminosäuren und etwa 80 % Peptiden mit einem Molekulargewicht von unter 6000 Dalton (zu 99,9%). Beide Formelnahrungen sind mit Taurin angereichert in Höhe des in Muttermilch früh- und termingeborener Kinder enthaltenen Taurin.

Die alleinige Verwendung freier Aminosäuren wird deshalb vermieden, weil diese hyperosmolar sind. Bei unreifem Darm frühgeborener Kinder und bei Mucosaschäden im Rahmen einer Durchfallerkrankung ist die Empfindlichkeit gegenüber der Nahrungsmolarität erhöht. Eine hohe Nahrungsmolarität verstärkt eine osmotische Diarrhö und würde einem frühen enteralen Nahrungsaufbau bei frühgeborenen Kindern entgegenwirken, auch könnte dadurch das Entstehen einer nekrotisierenden Enterokolitis begünstigt werden (30).

Taurin wird endogen aus Cystein synthetisiert und ist im Körper intra- und extrazellulär vorhanden, aber nicht in strukturellen Proteinen gebunden. Die Synthese von Taurin aus Cystein ist bei Neugeborenen (früh- und termingeborene Kinder) durch eine niedrige Enzymaktivität nur eingeschränkt möglich ist. Taurin spielt neben der Fettverdauung (Glycin-konjugierte Gallensäuren sind weniger löslich als Taurin-konjugierte und bewirken eher eine Cholestase und damit eine geringere Fettsäure-Absorption) eine Rolle beim Calcium-Transport, bei der Osmoseregulation, aber vor allem im Gehirn als Neurotransmitter und Modulator der Neurotransmission. Damit kommt Taurin eine wichtige Funktion bei der Reifung des zentralen Nervensystems und insbesondere der Retina-Reifung zu. Die genaue Menge der Anreicherung der Formelnahrungen mit Taurin wird bisher in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Obwohl eine Anreicherung mit Werten bis zum Dreifachen von denen in Muttermilch zwar keine negativen Auswirkungen zeigen, konnte auch kein positiver Effekt oder eine Verbesserung der Fettabsorption nachgewiesen werden, so dass letztlich eine Anreicherung mit Werten ähnlich denen in Muttermilch erfolgen sollte (20,27,31,71,77). Dies wird mit beiden Formelnahrungen gewährleistet.

Verglich man die Mittelwerte und Standardabweichungen der in Tabelle 6 aufgeführten gemessenen Plasma-Aminosäuren der mit den unterschiedlichen Nahrungen ernährten Kinder, so war eine überwiegende Übereinstimmung zwischen den einzelnen Gruppen festzustellen. Dementsprechend wurden bei den meisten Kindern ausgewogene Aminosäuren-Profile als Zeichen eines gut funktionierenden Eiweißmetabolismus gefunden. Bei der Mehrzahl der Neugeborenen konnte also von einer adäquaten Proteinversorgung durch die getesteten Nahrungen ausgegangen werden.

Bei einigen Aminosäuren zeigten sich jedoch signifikante Abweichungen in der einfachen Varianzanalyse beim Vergleich formelernährter zu muttermilchernährten

Kindern. Am auffälligsten waren in der Nutramigen®-Gruppe die erniedrigten Werte von Arginin und Cystin sowie die erhöhten Werte von Valin. Weniger signifikant zeigten sich erhöhte Plasmakonzentrationen bei Methionin und Phenylalanin sowie erniedrigte bei Ornithin. In der Gruppe Molkenprotein-ernährter Kinder zeigten sich die größten Signifikanzen bei den erhöhten Threonin- und Lysin-Werten sowie den erniedrigten Arginin-Werten. Hier fanden sich weniger signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen bei Asparagin, Cystin und Tyrosin sowie erniedrigte bei Prolin und Histidin (Abbildung 11).

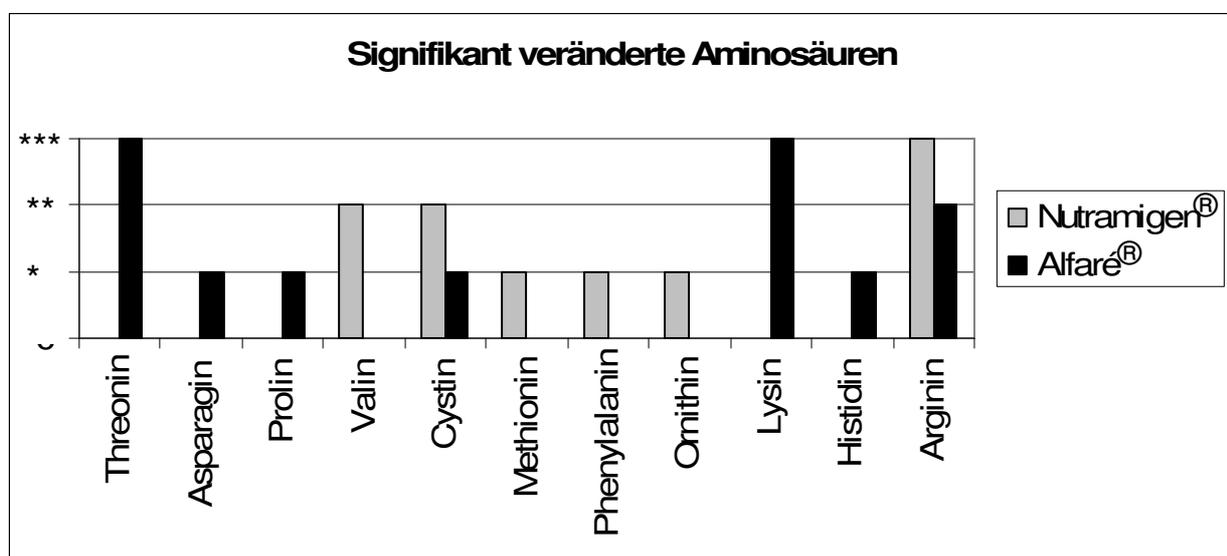


Abbildung 11: Signifikant veränderte Aminosäure-Konzentrationen im Plasma formelernährter frühgeborener Kinder im Vergleich zu muttermilchernährten frühgeborenen Kindern. * = signifikante Abweichung, ** = sehr signifikante Abweichung, *** = hochsignifikante Abweichung.

Die gemessenen Aminosäure-Konzentrationen im Plasma kennzeichnen den extrazellulären freien Aminosäure-Pool des Körpers. Sie werden beeinflusst durch die Eiweiß-Zufuhr, die Reife von bestimmten Enzympfaden, die Kalorien-Zufuhr, den Netto-Eiweiß-Verbrauch und die Eiweiß-Umsatzrate. Zudem existiert eine zirkadiane Verteilung der Aminosäure-Konzentrationen (7,23,26,29,31,58,60).

Es ist bekannt, dass bei frühgeborenen Kindern im Vergleich zu termingeborenen Kindern ein Anstieg der Plasma-Aminosäuren-Konzentrationen durch die entsprechende Zufuhr höher ist, wenn die Unreife des Enzympfades einen katabolen Stoffwechselzweig betrifft wie zum Beispiel bei Threonin und Tyrosin. Umgekehrt ist

für Enzympfade die einen anabolen Stoffwechselzweig betreffen die Plasma-Aminosäuren-Konzentration bei frühgeborenen Kindern tendenziell niedriger als bei termingeborenen Kindern (zum Beispiel bei Cystein oder Taurin). Des weiteren zeigen sich bei Frühgeborenen steigende Plasma-Aminosäure-Spiegel mit zunehmendem Gestationsalter wenn verzweigte Aminosäuren betroffen sind (Leucin, Isoleucin, Valin) (7,58).

Wie in zahlreichen früheren Studien gezeigt werden konnte, sind die postprandialen Plasmakonzentrationen essentieller Aminosäuren direkt von Menge und Zusammensetzung der mit der Nahrung zugeführten Proteine abhängig, so dass die erhöhten Werte von Valin, Methionin, Phenylalanin in der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder sowie die erhöhten Werte von Threonin und Lysin in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder zum Teil durch die entsprechenden Eiweißquellen zu erklären sind (23,27,31,38,56,60).

Physiologischerweise steigen die Plasmakonzentrationen der essentiellen Aminosäuren Threonin und Lysin mit zunehmender Reife und zunehmendem Alter termingeborener Kinder (38). Die Kinder der Alfaré®-Gruppe waren im Mittel zwei Wochen älter als die Nutramigen®-ernährten Kinder und eine Woche älter als die muttermilchernährten Frühgeborenen. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die erhöhten Plasma-Konzentrationen von Lysin und Threonin in der Alfaré®-Gruppe. Im Gegenzug konnten in der Gruppe muttermilchernährter reifgeborener Kinder aber keine erhöhten Werte für Threonin oder Lysin nachgewiesen werden, so dass die erhöhten Werte für Lysin und Threonin in der Alfaré®-Gruppe doch eher durch den hohen Gehalt dieser Aminosäuren in Alfaré® zu erklären sind.

Besonders auffallend waren erhöhte Threonin-Konzentrationen bis zum dreifachen des Mittelwertes in der Gruppe Molkenprotein-ernährter Kinder (Gruppe zwei - Alfaré®). Der Gehalt von Threonin ist in Alfaré® deutlich höher als in Nutramigen® und in Muttermilch.

Erhöhte Plasma-Threonin-Konzentrationen bei früh- und termingeborenen Kindern nach Ernährung mit Molkenprotein-dominanter Formula sind bereits in zahlreichen Studien gezeigt worden (9,10,28,30,31,38,47,54,56,57,59,60,61,64,80).

Die erhöhten Threonin-Werte in der Alfaré®-Gruppe treten vor allem bei der Aufschlüsselung nach dem Geburtsgewicht in Richtung der sehr kleinen Frühgeborenen und weniger bei der Aufschlüsselung nach dem Gestationsalter in

Erscheinung. Aufgrund dieser Tatsache können die erhöhten Werte nicht dadurch erklärt werden, dass ein kataboler Stoffwechselzweig betroffen ist. Dann müssten die erhöhten Threonin-Werte primär die sehr jungen Kinder betreffen. Auch unter Berücksichtigung der indirekten Proportionalität des Threonins zum Gestationsalter liegen die gemessenen Threonin-Konzentrationen deutlich über den Referenzwerten sowohl bei den reifen als auch bei den unreifen Neugeborenen. Somit ist als Erklärung die erhöhte Zufuhr von Threonin mit der Molkenproteinformula (8,3 g pro 100g Eiweißäquivalent im Vergleich zu 4,9 g/100g in Nutramigen® und 4,5 g/100g in Muttermilch) am wahrscheinlichsten. Studien bei termingeborenen Kindern, die erhöhte Threonin-Konzentrationen nach Ernährung mit Molkenprotein-dominanter Kuhmilch-Formula aufwiesen, bestätigen diese Annahme. Threonin wird hauptsächlich durch Threonin-Dehydratase zu Aminobuttersäure und Co-EnzymA verstoffwechselt. Die Aktivität der Threonin-Dehydratase ist in Muttermilch erhöht und die Kapazität zur Threonin-Oxidierung in Molkenprotein-Formula erniedrigt (7,10,23,28,31,38,60,64,77).

Nahrungen mit sehr hohem Threonin-Gehalt bewirken eine Anhäufung von Threonin und Glycin und eine Abnahme von Isoleucin, Leucin und Arginin im Gehirn. Der Threonin-Gehalt im Gehirn kann dadurch den im Plasma übersteigen. Glycin ist an der Koordination, Audition und an kognitiven Funktionen beteiligt. Der erhöhte Glycin-Gehalt im Gehirn kann die Neurotransmitter-Balance beeinflussen und sich dadurch auf die rasche Gehirn-Entwicklung in den ersten Lebenswochen auswirken (8,31,60).

Bislang konnten keine toxischen Wirkungen hoher Threonin-Spiegel bei Kindern nachgewiesen werden. Tierexperimentelle Studien an Ratten zeigten, dass Threonin zu den weniger toxischen Aminosäuren gezählt werden kann und toxische Wirkungen nur bei gestörtem Threonin-Metabolismus auftreten (30,31,57).

Untersuchungen konnten zeigen, dass sich durch den Verzicht von Glucomacropeptiden in Molkenprotein-Hydrolysaten die Threonin-Spiegel im Plasma der Kinder normalisierten, da Glucomacropeptide reich an Threonin sind. Durch neuere Methoden der Fraktionierung des Molkenproteins können diese Glucomacropeptide entfernt werden (61).

Aufgrund der möglichen Auswirkungen des hohen Threoningehaltes auf die Gehirnentwicklung Neugeborener sollte Alfaré® nicht als Standard-Formula zur Ernährung Frühgeborener bei fehlender Muttermilch und familiärer Atopiebelastung

gefüttert werden. Bei familiärer Atopiebelastung und fehlender Muttermilch sollte deshalb die Ernährung mit Nutramigen® bevorzugt werden, auch aufgrund der ausgedehnteren Hydrolyse der Proteinbestandteile und damit höheren Sicherheit zur Vermeidung einer Allergieentwicklung. Da die Fütterung mit Alfaré® bei fehlender Muttermilch und bestehenden intestinalen Problemen durch die niedrigen Osmolarität Vorzüge bietet sollte Alfaré® dann möglichst nur über eine zeitlich sehr begrenzte Dauer verabreicht werden.

In beiden formelernährten Gruppen fanden sich signifikant erniedrigte Plasmakonzentrationen von Arginin (bei Nutramigen® hochsignifikant, bei Alfaré® sehr signifikant).

Bei den verabreichten Formelnahrungen ist der Gehalt von Arginin in Nutramigen® etwas höher als in Muttermilch und der Arginin-Gehalt in Alfaré® deutlich niedriger. Die niedrigsten Arginin-Werte im Plasma der formelernährten Kinder zeigten sich bei den unreifsten Kindern (≤ 32 . Schangerschaftswoche).

Arginin hat im Körper vielfältige Funktionen. Zum einen ist Arginin ein Schlüsselwirkstoff für die NH_3 -Ausscheidung über den Harnstoffzyklus. Eine verminderte Plasmakonzentration kann zu einer Hyperammoniämie führen. Bei mehr als 50 Prozent der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2.500 Gramm besteht eine asymptomatische Hyperammoniämie mit Werten vom 2-3-fachen der Norm, ohne dass eine Therapiebedürftigkeit besteht. Erst eine symptomatische Hyperammoniämie mit Werten bis zum 100-fachen der Norm, was in der Regel nur bei angeborener gestörter Harnstoffsynthese auftritt, führt zu neurologischen Folgeerkrankungen (z.B. Cerebralparese) und mentaler Retardierung. Des Weiteren ist Arginin ein Substrat der Stickstoffsynthese, deren Aktivität bei Frühgeborenen erniedrigt ist. Stickstoffmonoxyd schützt die Darmmukosa, indem es die antientzündliche Antwort moduliert, vor allem bei erhöhter Permeabilität des unreifen Darmes frühgeborener Kinder für Bakterien und Endotoxine. Diese erhöhte Permeabilität verursacht das gehäufte Auftreten der nekrotisierenden Enterokolitis und des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen. Auch die intestinale Synthese von Arginin aus Citrullin ist bei Frühgeborenen vermindert. Arginin ist darüberhinaus Grundlage für die Creatinsynthese und damit wichtig für den Energiemetabolismus und die Polyaminsynthese. Polyamine regulieren die Ionenkanalfunktion, die DNA- und Protein-Synthese sowie die Zellproliferation. Auch stimuliert Arginin die

Sekretion von Wachstumshormonen und hat damit einen Einfluss auf die endokrine Entwicklung sowie die Entwicklung des Gefäßtonus. Ein verminderter Arginin-Gehalt kann deshalb kardiovaskuläre, pulmonale, intestinale, immunologische und neurologische Dysfunktionen vor allem bei frühgeborenen Kindern verursachen. Nur eine deutliche Erhöhung der Arginin-Konzentration kann toxisch sein (5,18,31,76).

Beide Formelnahrungen sind hinsichtlich des Arginin-Gehaltes nicht ideal zur Ernährung Frühgeborener. Bei Alfaré® sind die signifikant zu niedrigen Werte etwas weniger ausgeprägt, weshalb diese Formelnahrung geringe Vorteile aufweist. Auch wenn Arginin keine essentielle Aminosäure ist, sollte aufgrund der vielfältigen Funktionen, insbesondere hinsichtlich des Schutzes der Darmschleimhaut, ein höherer Gehalt von Arginin in beiden Formelnahrungen durch die Hersteller angestrebt werden.

In beiden Formelernährten Gruppen fanden sich signifikant erniedrigte Werte für Cystin (sehr signifikant erniedrigt bei Ernährung mit Nutramigen®, signifikant erniedrigt bei Alfaré®).

Bei den verabreichten Formelnahrungen ist der Gehalt von Cystin in Nutramigen® etwas niedriger als in Muttermilch und der Gehalt in Alfaré® minimal unter dem der Muttermilch.

Die niedrigsten Plasma-Konzentrationen von Cystin zeigten sich in beiden formelernährten Gruppen bei den sehr unreifen Kindern (≤ 32 . Schwangerschaftswoche), in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder weniger signifikant als in der Nutramigen®-Gruppe.

Eine genaue Beurteilung der Verteilung der schwefelhaltigen Aminosäure wird dadurch erschwert, dass in der Regel großteils nur die Konzentration des freien Cystins bestimmt wird, nicht jedoch der Anteil des in gemischten Disulfiden mit Plasmaproteinen gebundenen Cysteins. Wird Plasma nicht sofort deproteinisiert steigt die Konzentration an gebundenem Cystein auf Kosten des freien Cystins, wodurch falsch niedrige Werte des freien Cystins gemessen werden. Die exakte Verteilung von Cystein und Cystin im Plasma ist nicht bekannt, da der Anteil des gebundenen Cysteins durch konventionelle Methoden nicht gemessen wird. Für gewöhnlich enthält die gemessene Plasma-Konzentration von Cystin den Anteil des freien Cystins und einen kleinen Anteil des gebundenen Cysteins. Es kann deshalb kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der mit der Nahrung zugeführten

Cystin-Menge und der Cystin-Konzentration im Plasma hergestellt werden (31,71,76). Eine genauere Angabe der Cystin-Konzentration im Plasma ist durch eine kalorimetrische Messung möglich, da hierdurch das gesamte freie Cystin und Cystein gemessen wird.

Insbesondere unreife frühgeborene Kinder, aber auch termingeborene Kinder in den ersten drei Lebensmonaten, haben eine sehr niedrige Aktivität des in der Leber befindlichen Enzyms Cystathionsynthetase. Cystathionsynthetase verstoffwechselt Methionin zu Cystein. Deshalb ist für diese Kinder Cystin eine essentielle Aminosäure (27,29,30,31,51,55,71).

Da die Cystein-Synthese ein anaboler Stoffwechselzweig ist, sind tendentiell die Cystein-Konzentrationen im Plasma frühgeborener Kinder niedriger als bei termingeborenen Kindern (58). Die Wertigkeit einer ausreichenden Cystin-Zufuhr für eine altersentsprechende Entwicklung ist noch nicht ganz geklärt. Cystin schützt embryonale kortikale Neurone vor einem oxidativem Schaden und damit vor einem programmierten Zelltod, wobei die Schutzfunktion abhängig ist vom Cystin-Glutathion-Stoffwechsel. Glutathion ist intrazelluläres Haupt-Antioxidans und im Gegensatz zu Muttermilch in Formelnahrungen kaum enthalten (13,31,55). Eine Toxizität von Glycin sowohl bei erhöhter als auch bei erniedrigter Konzentration konnte bisher nicht gefunden werden (71).

Ein Problem der Ernährung Frühgeborener mit Hydrolysatnahrungen ist die unzureichende Versorgung mit Cystin. Durch die Lagerungsinstabilität von Cystin ist, bedingt durch die Herstellung, wahrscheinlich nur Cystin als oxidierte Disulfidform enthalten (55). Zudem konnte in Studien gezeigt werden, dass Kinder, die in den ersten zwei Lebenstagen Glucoselösungen wegen Unreife oder Atemnotsyndrom erhalten haben, niedrigere Cystein-Werte entwickelten (31).

Bereits in früheren Studien zeigten sich hinsichtlich der Cystin-Zufuhr Vorteile bei Molkenprotein dominanten Formelnahrungen (30,71).

Aufgrund der geringer signifikant erniedrigten Plasma-Konzentrationen von Cystin ist Alfaré® vorteilhafter. Dennoch sollte bei Gabe einer der beiden Formelnahrungen eine zusätzliche parenterale Cystin-Zufuhr in Erwägung gezogen werden um einen ausreichenden Schutz der kortikalen Neurone zu gewährleisten.

In der Gruppe Molkenproteinernährter Kinder (Gruppe zwei, Alfaré®) fanden sich hochsignifikant erhöhte Werte für Lysin.

Bei den verabreichten Formelnahrungen ist der Gehalt von Lysin in Alfaré® deutlich höher als in Muttermilch, der Lysin-Gehalt in Nutramigen® lag zwischen dem von Alfaré® und Muttermilch.

Die gemessenen erhöhten Konzentrationen von Lysin im Plasma von mit Alfaré® ernährten Kindern können durch den hohen Lysin-Gehalt in Alfaré® erklärt werden.

Lysin wird zu Acetyl-CoA und Acetoacetat abgebaut und mündet somit in den Fettstoffwechsel (35). Durch die Bildung kurzkettiger Fettsäuren wird zwar Energie freigesetzt, jedoch besteht eine erhöhte Gefahr zur Entwicklung einer Acidose (35,36). Lysin selbst ist wichtig für die endokrine Entwicklung und das Pankreaswachstum, wobei genauere Untersuchungen zur Wertigkeit fehlen (18).

Aufgrund der erhöhten Gefahr zur Entwicklung einer Acidose sollte der Lysin-Gehalt in Alfaré® reduziert werden.

In der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder (Gruppe eins) zeigten sich sehr signifikant erhöhte Plasma-Konzentrationen für Valin.

Der Gehalt von Valin ist in Nutramigen® höher als in Alfaré® und in beiden Formelnahrungen höher als in Muttermilch. Die erhöht gemessenen Plasma-Konzentrationen für Valin in der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder können durch die hohe Konzentration von Valin in Nutramigen® erklärt werden.

Da Valin eine verzweigte Aminosäure ist müsste laut den Studien von Rigo (58) die Konzentration im Plasma mit zunehmendem Gestationsalter steigen, was sich mit den vorliegenden Daten nicht bestätigen lässt. Der Abbau des Kohlenstoffgerüsts von Valin mündet im Citratcyklus und liefert damit Energie. Ein genetischer Enzymdefekt mit gestörtem Valinabbau kann zur sogenannten Ahornsirupkrankheit mit Ketoazidurie, Azidose und schweren cerebralen Schäden führen (35,36). Ähnliche nahrungsbedingte erhöhte Valinkonzentrationen im Plasma wie bei Nutramigen® sind in der Literatur nicht bekannt. Der erhöht gemessene Mittelwert der Valin-Konzentrationen im Plasma Nutramigen®-ernährter Kinder war niedriger als der Mittelwert der Valin-Konzentrationen im Plasma muttermilchernährter termingeborener Kinder. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass durch die erhöhten Werte in der Nutramigen®-ernährten Gruppe keine nachteiligen Effekte resultieren.

In Gruppe zwei (Alfaré®) zeigten sich signifikant erniedrigte Plasma-Konzentrationen für Prolin.

Die zugeführte Menge von Prolin ist in Alfaré® deutlich niedriger als in Nutramigen® und auch etwas niedriger als in Muttermilch. Wie bei den Werten von Valin könnte die erniedrigte Zufuhr von Prolin durch Alfaré® zu den erniedrigten Plasma-Konzentrationen in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder führen.

Prolin dient nach seiner verstoffwechslung zu Hydroxyprolin als wichtiger Baustein im Kollagen, kann aber auch über Ketoglutarat in den Citratzyklus zur Energiegewinnung münden. Prolin wird synthetisiert aus Ornithin oder Glutaminsäure. Erniedrigte Prolin-Konzentrationen bei mit Molkenprotein-Hydrolysat ernährten Säuglingen zeigten sich bereits in früheren Studien, jedoch ohne nachweislich negative Konsequenzen (56,60). Auch wenn Prolin keine essentielle Aminosäure ist, sollte der Gehalt von Prolin in Alfaré® an Muttermilch angepasst werden um einen ausreichenden Kollagenaufbau zu gewährleisten.

In Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder zeigten sich signifikant erhöhte Werte für Methionin.

Bei den verabreichten Formelnahrungen ist der Gehalt von Methionin in Nutramigen® höher als in Alfaré® und in beiden Formelnahrungen höher als in Muttermilch. Die signifikant erhöhten Plasma-Konzentrationen von Methionin in Gruppe eins können durch die erhöhte Zufuhr mit Nutramigen® bedingt sein.

Bei Frühgeborenen und unreifen Neugeborenen kann infolge der niedrigen Aktivität der Cystathionsynthetase Methionin zum Teil nicht ausreichend zu Cystein verstoffwechselt werden und so einen Stau von Homocystein verursachen. Angestautes Homocystein wird dann neben einer erhöhten Konzentration im Blut auch vermehrt über die Niere ausgeschieden. Erhöhte Homocystein-Konzentrationen im Blut können zu Skelettanomalien (Arachnodaktylie), geistiger Retardierung, kardiovaskulären Missbildungen und thromboembolischen Komplikationen führen. Um diese Pathologien zu verursachen müssten Homocystein-Werte in einer Höhe erreicht werden, wie sie nur bei genetischen Enzymdefekten, in diesem Fall wie bei der Homocystinurie, bekannt sind (36,71).

Obwohl der Mittelwert von Methionin in der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder signifikant erhöht war, wurde sowohl in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder als auch in der Gruppe muttermilchernährter frühgeborener Kinder ein höherer Maximalwert

für Methionin gemessen (44µmol/l bei Alfaré®, Nr.34, 40µmol/l bei Muttermilch, Nr.58). Nur in der Gruppe muttermilchernährter termingeborener Kinder war der Mittelwert und der Maximalwert niedriger als in den drei anderen Gruppen.

Da bisher keine negativen Folgen bei erhöhten Methionin-Konzentrationen im Plasma muttermilchernährter Frühgeborener bekannt sind, kann davon ausgegangen werden, dass die Höhe der in dieser Studie gemessenen Methionin-Werte in der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder unbedenklich sind. Dennoch sollte der Methionin-Gehalt in den Formelnahrungen mehr an den in Muttermilch angepasst werden um ausgewogene Plasma-Spiegel bei den damit ernährten Kindern zu gewährleisten.

In der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder fanden sich signifikant erhöhte Werte für Tyrosin.

Bei den verabreichten Formelnahrungen ist der Gehalt von Tyrosin in Alfaré® und in Nutramigen® niedriger als in Muttermilch.

Wie bereits bei den Ergebnissen angemerkt, ist der signifikant erhöhte Mittelwert in Gruppe zwei nicht verwertbar, da einmalig bei einem Kind ein exzessiv erhöhter Tyrosin-Wert (711 µmol/l bei Kind Nr. 30) gemessen wurde, wodurch sich der Mittelwert dieser Gruppe nach oben verschiebt. Bei einer wiederholten Messung der Tyrosin-Konzentration im Plasma dieses Kindes unter gleichem Nahrungsregime acht Tage später zeigte sich ein Wert von 202 µmol/l. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass weder ein angeborener Enzymdefekt vorliegt, noch dass der erhöhte Wert ernährungsbedingt war.

Bei Frühgeborenen kann eine Verzögerung der Enzymentwicklung zum Tyrosin-Abbau (Tyrosin-Aminotransferase) zu einer transienten neonatalen Hypertyrosinämie führen. Tyrosin wird zu Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin), Thyroxin, Melanin und über Homogentisinsäure zu Fumarat und Acetoacetat verstoffwechselt. Fumarat und Acetoacetat münden wiederum in den Citratzyklus und dienen damit zur Energiegewinnung. Obwohl keine pathologischen Effekte durch eine Hypertyrosinämie bekannt sind, wird in der Literatur beschrieben, dass durch erhöhte Tyrosin-Konzentrationen nachfolgend ein eingeschränktes Lernvermögen resultieren kann (31,71). Bezüglich der Beurteilung des Tyrosin-Spiegels muss auch die Phenylalanin-Konzentration miteinbezogen werden, da Phenylalanin zu Tyrosin verstoffwechselt wird.

Da beide verwendeten Formelnahrungen bereits einen sehr niedrigen Gehalt an Tyrosin aufweisen, erscheint eine weitere Reduktion des zugeführten Tyrosins nicht sinnvoll. Stattdessen sollte die zugeführte Menge an Phenylalanin über die Nahrung geprüft werden, um die Höhe des aus dem Phenylalanin-Abbau entstehenden Tyrosins zu verringern. Da der Phenylalanin-Gehalt in Alfaré® bereits niedriger als in Nutramigen® und in Muttermilch ist, sollte Alfaré® möglichst zeitlich sehr begrenzt verabreicht werden. Zudem sollten weitere Studien zur Untersuchung möglicher Spätfolgen durch erhöhte Tyrosin-Konzentrationen im Plasma Neugeborener angestrebt werden.

In der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder zeigten sich signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen für Phenylalanin.

Die zugeführte Menge von Phenylalanin ist bei Nutramigen® deutlich höher als bei Alfaré® und etwas höher als bei Muttermilch. Die erhöhte Phenylalanin-Zufuhr über die Nahrung kann eine mögliche Erklärung für die hohen Plasmakonzentrationen von Phenylalanin bei den Nutramigen®-ernährten Kindern sein.

In ausführlichen Studien wurden bereits mehrfach erhöhte Phenylalanin-Konzentrationen im Plasma Frühgeborener im Zusammenhang mit der Gabe Casein-dominanter Formula gefunden (9,47). Erhöhte Phenylalanin-Konzentrationen im Plasma können auch durch die niedrige Aktivität der Phenylalanin-Hydroxylase bei Neugeborenen bedingt sein. Phenylalanin wird durch die Phenylalanin-Hydroxylase in der Leber zunächst zu Tyrosin und letztlich zu Fumarat und Acetoacetat verstoffwechselt. Die Aktivität der Phenylalanin-Hydroxylase bei Neugeborenen wird in der Literatur unterschiedlich bewertet (27,31). Krankhaft erhöhte Phenylalanin-Konzentrationen sind in der Literatur nur bei genetischen Enzymdefekten bekannt (35). Auch wenn bislang bei in diesem Ausmaß erhöhten Phenylalanin-Konzentrationen keine negativen Folgen beschrieben wurden, sollte der hohe Gehalt an Phenylalanin in Nutramigen® reduziert und an Muttermilch angepasst werden.

In der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder wurden signifikant erniedrigte Plasmakonzentrationen für Histidin gemessen.

Der Gehalt an Histidin ist in Alfaré® gleich hoch wie in Muttermilch und in diesen beiden etwas niedriger als in Nutramigen®.

Histidin wird zu Glutamat verstoffwechselt, kann aber auch durch Decarboxylierung zu Histamin umgewandelt werden. Histamin ist ein Hormon das bei Verletzungen

und allergischen Reaktionen freigesetzt wird (36). In der Literatur wurden bisher keine negativen Konsequenzen einer erniedrigten Histidin-Konzentration beschrieben. Auch besteht kein Grund den Gehalt von Histidin in Alfaré® zu verändern, da er ohnehin dem der Muttermilch entspricht.

In der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder zeigten sich signifikant erhöhte Konzentrationen für Asparagin und in der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder signifikant erniedrigte Konzentrationen für Ornithin.

Da der Stoffwechsel von Asparagin in engem Zusammenhang mit Asparaginsäure, Glutamin und Glutaminsäure steht und bei diesen Aminosäuren regelrechte Plasmakonzentrationen bei den Alfaré®-ernährten Kindern gemessen wurden, ist die erhöhte Asparagin-Konzentration in der Alfaré®-Gruppe als unbedenklich zu werten. Insbesondere auch deshalb, da der Mittelwert der Asparagin-Konzentrationen im Plasma muttermilchernährter termingeborener Kinder über dem der Alfaré®-ernährten Kinder liegt.

In beiden Formelnahrungen ist Ornithin nicht enthalten. Es kann daher nicht zwingend ein direkter Zusammenhang mit der Fütterung von Nutramigen® hergestellt werden. Ornithin spielt als Teil des Harnstoffzyklus eine Rolle bei der Entgiftung. Arginin wird durch das Enzym Arginase in der Leber zu Ornithin verstoffwechselt. Auch bei Arginin wurden signifikant erniedrigte Werte in der Gruppe Nutramigen®-ernährter Kinder gemessen. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die erniedrigten Ornithin-Konzentrationen durch die erniedrigten Arginin-Konzentrationen bedingt sind. Da Ornithin keine essentielle Aminosäure ist, sind durch die zu niedrig gemessenen Werte keine negativen Konsequenzen zu erwarten. Alle in der vorliegenden Studie signifikant erhöht gemessenen Aminosäure-Konzentrationen der in der Literatur als potentiell toxische gewerteten Aminosäuren (Valin, Methionin, Tyrosin, Phenylalanin, Histidin) lagen unterhalb der krankhaften Werte (73), wobei nach Thureen (69) keine Aminosäuren-Toxizität bekannt ist.

Hinsichtlich der Allergieprävention durch hydrolysierte Formelnahrungen herrscht großteils Einigkeit unter den Anwendern. Mehrheitlich wird die Verwendung hochhydrolysierter Formulas im Vergleich zu Muttermilch hinsichtlich der Allergieprävention als gleichwertig angesehen, da diese das Auftreten allergischer Erkrankungen reduzieren (15,19,46,63,65,78). Trotzdem wird in einer Studie hydrolysierten Formulas kein effizienter Effekt zur Allergieprävention zugeschrieben

(80). Einheitlich herrscht die Meinung, dass hochhydrolysierte Formulas den teilhydrolysierten Formulas bei Risikokindern zur Allergieprävention überlegen sind. Teilhydrolysierte Formulas vermögen zwar das Allergierisiko zu reduzieren, hochhydrolysierte Nahrungen können dies jedoch sicherer gewährleisten (15,17,19,24,46,73,74,78). Die Ernährung mit Muttermilch wird bei Kindern mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer allergischen Erkrankungen als protektiv angesehen (3,15,63,65). Dennoch gibt es Studien die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Atopie oder von Asthma bei muttermilchernährten Kindern in Abhängigkeit von der Dauer des Stillens belegen, wenn die Mütter dieser Kinder unter Asthma oder einer Atopie leiden (6,72). Bei fehlendem familiären Risiko zeigte sich bei Ernährung mit Muttermilch bei vierjährigen Kindern in einer Studie auch ein gehäuftes Auftreten atopischer Symptome (63).

Als Schlussfolgerung ergibt sich aus den Ergebnissen dieser Studie, dass durch die Ernährung sowohl mit Molkenprotein- als auch mit Casein-Hydrolysaten bei der Mehrzahl der Neugeborenen keine wesentlichen Verschiebungen der Aminosäuren-Verteilung zu erwarten sind. Die festgestellten Abweichungen zeigen aber, dass in Einzelfällen erhöhte Konzentrationen oder aber Defizite in der Versorgung möglich sind, so dass entsprechende Kontrolluntersuchungen erforderlich werden. Weitere Verbesserungen der Präparate sollten erreicht werden. Insbesondere eine Anreicherung mit stabilem Cystein in beiden untersuchten Formelnahrungen sowie eine Reduktion des Threonin-Gehaltes in Alfaré®.

Die Sicherstellung einer ausreichenden Cystein-Konzentration ist insbesondere von Bedeutung, da speziell bei unreifen Neugeborenen die Aktivität des Cystin-Stoffwechsels sehr gering ist.

Bezüglich der erhöhten Threonin-Werte in der Gruppe Alfaré®-ernährter Kinder sollte bei der Zusammensetzung des Molkenproteinhydrolysates auf Glucomacropptide verzichtet werden. Hiermit können normale Threonin-Werte im Plasma erreicht werden, da Glucomacropptide reich an Threonin sind (40,48,61).

Bei beiden Formelnahrungen sollte ein höherer Gehalt an mehrfach ungesättigten, langkettigen Fettsäuren angestrebt werden, wenn diese als Frühgeborenen-Ernährung bei fehlender Muttermilch angeboten werden. Auch eine weitere Anreicherung beider Formelnahrungen mit Calcium und Phosphor ist zur

Verwendung bei Früh- und Neugeborenen wünschenswert um eine ausreichende Knochenmineralisation zu gewährleisten.

Der Vergleich beider Nahrungen führt zu der Feststellung, dass die Veränderungen der Aminosäurekonzentrationen im Plasma der damit ernährten Kinder in der Casein-Gruppe insgesamt etwas geringfügiger in Erscheinung treten, so dass dieser Nahrung bei Kindern, die keine abdominelle Symptomatik aufweisen, der Vorzug gegeben werden sollte. Abstriche müssen dann jedoch bezüglich der komplett fehlenden Lactose gemacht werden, wenn keine Lactose-Intoleranz vorliegt. Auch ist der stärkere Hydrolysegrad bei der Allergie-Prävention und -Therapie vorteilhaft.

Bei Malabsorption, erhöhtem Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis oder gestörter Darmpassage sollte die Molkenprotein-Nahrung vorgezogen werden aufgrund der wesentlich niedrigeren Osmolarität und dem hohen Gehalt mittelkettiger Triglyceride.

Die physiologische Relevanz der Plasma-Aminosäure-Konzentrationen als Parameter eines ausgeglichenen Aminosäure-Stoffwechsels bleibt weiterhin unsicher, da wir die potentiellen Auswirkungen von der „Norm“ abweichender Werte nicht genügend kennen. Die Einschätzung abweichender Werte verschiedener Plasma-Aminosäuren wird insofern erschwert, da unterschiedlichen Mengen der Aminosäuren zu verschiedenen Zeiten metabolisiert werden und zum Teil zusätzlich von hormonellen Faktoren beeinflusst werden (31,36,38). Es sollten diesbezüglich weitere Untersuchungen angestrebt werden, insbesondere Studien mit Einbeziehung der Zusammensetzung der Muttermilch frühgeborener Kinder zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Geburt.

Bezüglich Geschmack und Akzeptanz ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Nahrungen, da beide Formelnahrungen durch die Hydrolyse einen gewissen Bittergeschmack aufweisen und somit zu einer eingeschränkten Compliance führen können.

In Zusammenschau der Literatur sollte hinsichtlich der Allergieprävention bei bestehendem familiärem Risiko möglichst mit Muttermilch gefüttert werden. Bei fehlendem familiärem Risiko zur Entwicklung einer Allergie sollte die Muttermilchernährung jedoch zeitlich begrenzt werden. Steht keine Muttermilch zur Verfügung sollte bei bestehendem familiärem Risiko zur Entwicklung einer allergischen Erkrankung hochhydrolysierte Formula gefüttert werden. Zur Frage der

Dauer der Ernährung mit Muttermilch bei bestehendem familiären Risiko sind weitere Langzeituntersuchungen erforderlich.

5. Zusammenfassung

Bei Fehlen von Muttermilch werden zunehmend Hydrolysat-Nahrungen für die Ernährung von Frühgeborenen eingesetzt.

In dieser Studie wurden die Auswirkungen zweier verschiedener Hydrolysat-Nahrungen (auf Casein- oder Molkenprotein-Basis) auf die Konzentrationen der Aminosäuren im Plasma der damit ernährten frühgeborenen Kinder beschrieben und diskutiert. Als Vergleichsgruppen wurden muttermilchernährte frühgeborene und termingeborene Kinder herangezogen. Die Plasma-Konzentrationen von Cystin und Arginin waren in beiden Formelernährten Gruppen erniedrigt. In der Gruppe der mit Molkenprotein-Hydrolysat ernährten Kindern wurden zudem signifikant erhöhte Konzentrationen für Threonin, Lysin und Asparagin sowie signifikant erniedrigte Konzentrationen für Prolin und Histidin gemessen. In der Gruppe der Casein-Hydrolysat ernährten Kinder waren abgesehen von Arginin und Cystein die Plasma-Konzentrationen von Valin, Methionin und Phenylalanin signifikant erhöht sowie die Konzentrationen von Ornithin erniedrigt. Die Plasma-Aminosäure-Profile deuten an, dass die Protein-Zusammensetzung der Hydrolysate weiter verbessert werden muss, wenn diese als adäquater Ersatz zur Muttermilch verwendet werden sollen.

6. Literaturverzeichnis

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 106 (2000) 346-349
2. Aggett, P.J., Haschke, F., Heine, W., Hernell, O., Koletzko, B., Rey, J., Rubino, A., Schoch, G., Senterre, J., Strobel, S., et, a.l. Comment on antigen-reduced infant formulae. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr* 82 (1993) 314-319
3. Agosti, M., Tandoi, F., Mosca, F. What is the role of the prevention of allergy in the first period of life? *Acta Paediatr Suppl* 94 (2003) 106-109
4. Agosti, M., Vegni, C., Gangi, S., Benedetti, V., Marini, A. Allergic manifestations in very low-birthweight infants: a 6-year follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 91 (2003) 44-47
5. Amin, H.J., Zamora, S.A., McMillan, D.D., Fick, G.H., Butzner, J.D., Parsons, H.G., Scott, R.B. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 140 (2002) 425-431
6. Bergmann, R.L., Edenharter, G., Bergmann, K.E., Guggenmoos-Holzmann, I., Forster, J., Bauer, C.P. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 32 (2002) 205-209
7. Billeaud, C., Senterre, J., Rigo, J. Osmolality of the gastric and duodenal contents in low birth weight infants fed human milk or various formulae. *Acta Paediatr Scand* 71 (1982) 799-803
8. Boehm, G., Cervantes, H., Georgi, G., Jelinek, J., Sawatzki, G., Wermuth, B., Colombo, J.P. Effect of increasing dietary threonine intakes on amino acid metabolism of the central nervous system and peripheral tissues in growing rats. *Pediatr Res* 44 (1998) 900-906
9. Darling, P.B. , Dunn, M., Gilani, G.S., Ball, R.O., Pencharz, P.B. Phenylalanine kinetics differ between formula-fed and human milk-fed preterm infants. *J Nutr*

134 (2004) 2540-2545

10. Darling, P.B., Dunn, M., Sarwar, G., Brookes, S., Ball, R.O., Pencharz, P.B. Threonine kinetics in preterm infants fed their mothers' milk or formula with various ratios of whey to casein. *Am J Clin Nutr* 69 (1999) 105-114
11. Demarini, S. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl* 94 (2005) 87-92
12. Dupont, C. Protein requirements during the first year of life. *Am J Clin Nutr* 77 (2003) 1544S-1549S
13. Fanaro, S., Cristofori, G., Mosca, F., Savino, F., Vigi, V. Considerations and approaches in determining the protein and energy composition of preterm infant formulas. *Acta Paediatr Suppl* 94 (2005) 57-63
14. Fomon, S. Infant feeding in the 20th century: formula and breast milk. *J Nutr* 131 (2001) 409S-420S
15. Foucard, T. Is there any role for protein hydrolysates to premature newborns? *Acta Paediatr* 94 (2005) 20-22
16. Friedman, N.J., Zeiger, R.S. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 115 (2005) 1238-1248
17. Halcken, S., Hansen, K.S., Jacobsen, H.P., Estmann, A., Faelling, A.E., Hansen, L.G., Kier, S.R., Lassen, K., Lintrup, M., Mortensen, S., Ibsen, K.K., Osterballe, O., Host, A. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 11 (2000) 149-161
18. Hay, W.W. Nutritional requirements of the very preterm infant. *Acta Paediatr Suppl* 94 (2005) 37-46
19. Hays, T., Wood, R.A. A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159 (2005) 810-816
20. Heird, W.C. Taurine in neonatal nutrition--revisited. *Arch Dis Child Fetal*

Neonatal Ed 89 (2004) F473-474

21. Heird, W.C., Dell, R.B., Helms, R.A., Greene, H.L., Ament, M.E., Karna, P., Storm, M.C. Amino acid mixture designed to maintain normal plasma amino acid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. *Pediatrics* 80 (1987) 401-408
22. Heird, W.C., Hay, W., Helms, R.A., Storm, M.C., Kashyap, S., Dell, R.B. Pediatric parenteral amino acid mixture in low birth weight infants. *Pediatrics* 81 (1988) 41-50
23. Hernell, O., Lonnerdal, B. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas in healthy term infants: plasma amino acids, hematology, and trace elements. *Am J Clin Nutr* 78 (2003) 296-301
24. Host, A., Halken, S. Hypoallergenic formulas--when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy* 59 Suppl 78 (2004) 45-52
25. Host, A., Koletzko, B., Dreborg, S., Muraro, A., Wahn, U., Aggett, P., Bresson, J.L., Hernell, O., Lafeber, H., Michaelsen, K.F., Micheli, J.L., Rigo, J., Weaver, L., Heymans, H., Strobel, S., Vandenplas, Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 81 (1999) 80-84
26. Innis, S.M. Fat. In "Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines.", Tsang, R. C., Lucas, A., Uauy, R., Zlotkin S. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, 65-86
27. Imura, K., Okada, A. Amino acid metabolism in pediatric patients. *Nutrition* 14 (1998) 143-148
28. Janas, L.M., Picciano, M.F., Hatch, T.F. Indices of protein metabolism in term infants fed human milk, whey-predominant formula, or cow's milk formula.

Pediatrics 75 (1985) 775-784

29. Janas, L.M., Picciano, M.F., Hatch, T.F. Indices of protein metabolism in term infants fed either human milk or formulas with reduced protein concentration and various whey/casein ratios. *J Pediatr* 110 (1987) 838-848
30. Kashyap, S., Okamoto, E., Kanaya, S., Zucker, C., Abildskov, K., Dell, R.B., Heird, W.C. Protein quality in feeding low birth weight infants: a comparison of whey-predominant versus casein-predominant formulas. *Pediatrics* 79 (1987) 748-755
30. Klein, C.J. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr* 132 (2002) 1395S-1577S
32. Koletzko, B. Langkettige, hochungesättigte Fettsäuren in der Ernährung von Frühgeborenen. In "Zur Optimierung der enteralen Ernährung von Frühgeborenen. Symposium während der 7. Jahrestagung der GPGE, Wiesbaden 1992", Manz, F. Thieme, Stuttgart, New York, 1993, 38-49
33. Koletzko, B., Baker, S., Cleghorn, G., Neto, U.F., Gopalan, S., Hernell, O., Hock, Q.S., Jirapinyo, P., Lonnerdal, B., Pencharz, P., Pzyrembel, H., Ramirez-Mayans, J., Shamir, R., Turck, D., Yamashiro, Y., Zong-Yi, D. Global standard for the composition of an ESPGHAN coordinated international expert group. Medical Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41 (2005) 584-599
34. Koo, W. W. K., Tsang, R. C. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In "Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines.", Tsang, R. C., Lucas, A., Uauy, R., Zlotkin S. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, 135-156
35. Kreutzig, T. "Biochemie", Jungjohann Verlagsgesellschaft, Neckarsulm, Stuttgart, 1990
36. Krück, F. "Pathophysiologie", Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1988
37. Laubereau, B., Brockow, I., Zirngibl, A., Koletzko, S., Gruebl, A., von Berg, A.,

- Filipiak-Pittroff, B., Berdel, D., Bauer, C.P., Reinhardt, D., Heinrich, J., Wichmann, H.E. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life--results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 144 (2004) 602-607
38. Lothe, L., Lindberg, T., Jakobsson, I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics* 70 (1982) 7-10
 39. Lönnerdal, B., Chen, C.L. Effects of formula protein level and ratio on infant growth, plasma amino acids and serum trace elements. II. Follow-up formula. *Acta Paediatr Scand* 79 (1990) 266-273
 40. Maggio, L., Zuppa, A.A., Sawatzki, G., Valsasina, R., Schubert, W., Tortorolo, G. Higher urinary excretion of essential amino acids in preterm infants fed protein hydrolysates. *Acta Paediatr* 94 (2005) 75-84
 41. Micheli, J.-L., Schultz, Y. Protein. In "Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines.", Tsang, R. C., Lucas, A., Uauy, R., Zlotkin S. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, 29-46
 42. Moro, G., Minoli, I., Boehm, G., Georgi, G., Jelinek, J., Sawatzki, G. Postprandial plasma amino acids in preterm infants: influence of the protein source. *Acta Paediatr* 88 (1999) 885-889
 43. Navarro, J. Diätetische Therapie schwerer, prolongierter Diarrhoe. In "Annales Nestlé", 1989, 47, 41-55
 44. Neu, J., Zhang, L. Feeding intolerance in very-low-birthweight infants: What is it and what can we do about it? *Acta Paediatr Suppl* 94 (2005) 93-99
 45. Niessen, K.H., Teufel, M. Zur Bedeutung niederosmolarer Diäten für den oralen nahrungsaufbau bei schwerster Malabsorption. Klinische Beobachtungen am Beispiel subtotal dünndarmresezierter Säuglinge. *Klin Padiatr* 196 (1984) 94-99
 46. Osborn, D.A. , Sinn, J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2006) CD 003664

47. Pencharz, P.B., Ball, R.O. Amino acid needs for early growth and development. *J Nutr* 134 (2004) 1566S-1568S
48. Picaud, J.C. , Rigo, J., Normand, S., Lapillonne, A., Reygrobellet, B., Claris, O., Salle, B.L. Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 32 (2001) 555-561
49. Picone, T.A., Benson, J.D., Moro, G. Growth, serum bichemistries, and amino acids of term infants fed formulas with amino acid and protein concentrations similar to human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (1989) 351-360
50. Pohlandt, F. Plasma amino acid concentrations in newborn infants breast-fed ad libitum. *J Pediatr* 92 (1978) 614-616
51. Pohlandt, F. , Mihatsch, W.A. Serum amino acid concentrations in preterm infants. *J Pediatr* 139 (2001) 334-337
52. Premji, S.S. , Fenton, T.R., Sauve, R.S. Does amount of protein in formula matter for low-birthweight infants? A cochrane sytematic review. *J Parenter Enter Nutr* 30 (2006) 507-514
53. Premji, S.S. , Fenton, T.R., Sauve, R.S. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birthweight infants. *Cochrane database of systematic reviews* 1 (2006) CD 003959
54. Rähä, N., Minoli, I., Moro, G., Bremer, H.J. Milk protein intake in the term infant. II. Effects on plasma amino acid concentrations. *Acta Paediatr Scand* 75 (1986) 887-892
55. Rassin, D.K. , Smith, K.E. Nutritional approaches to improve cognitive development during infancy: antioxidant compounds. *Acta Paediatr Suppl* 92 (2003) 34-41
56. Rigo, J., Salle, B.L., Cavero, E., Richard, P., Putet, G., Senterre, J. Plasma amino acid and protein concentrations in infants fed human milk or a whey protein hydrolysate formula during the first month of life. *Acta Paediatr* 83 (1994)

57. Rigo, J., Salle, B.L., Putet, G., Senterre, J. Nutritional evaluation of various protein hydrolysate formulae in term infants during the first month of life. *Acta Paediatr Suppl* 402 (1994) 100-104
58. Rigo, J., Senterre, J. Significance of plasma amino acid pattern in preterm infants. *Biol Neonate* 52 Suppl 1 (1987) 41-49
59. Rigo, J., Senterre, J. Metabolic balance studies and plasma amino acid concentrations in preterm infants fed experimental protein hydrolysate preterm formulas. *Acta Paediatr Suppl* 405 (1994) 98-104
60. Rigo, J., Verloes, A., Senterre, J. Plasma amino acid concentrations in term infants fed human milk, a whey-predominant formula, or a whey hydrolysate formula. *J Pediatr* 115 (1989) 752-755
61. Riva, E., Verduci, E., Agostini, C., Giovannini, M. Closer to the gold standard: an appraisal of formulae available in Italy for use in formula-fed infants. *J Int Med Res* 33 (2005) 595-611
62. Sawatzki, G. Kritischer Vergleich der Zusammensetzung von Frauenmilch nach Früh- oder Reifgeburt. In "Zur Optimierung der enteralen Ernährung von Frühgeborenen. Symposium während der 7. Jahrestagung der GPGE, Wiesbaden 1992", Manz, F. Thieme, Stuttgart, New York, 1993, 22-28
63. Siltanen, M. , Kajosaari, M., Poussa, T., Saarinen , K.M., Savilahti, E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy* 58 (2003) 524-530
64. Szajewska, H., Albrecht, P., Stoitiska, B., Prochowska, A., Gawecka, A., Laskowska-Klita, T. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas: the effect on growth rate, protein metabolism indices, and plasma amino acid concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 32 (2001) 303-309
65. Szajewska, H., Mrukowicz, J.Z., Stoinska, B., Prochowska, A. Extensively and partially hydrolysed preterm formulas in the prevention of allergic diseases in

- preterm infants: a randomized, double-blind trial. *Acta Paediatr* 93 (2004) 1159-1165
66. Terheggen-Lagro, S.W., Khouw, I.M., Schaafsma, A., Wauters, E.A. Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow's milk protein allergy: a double blind crossover study. *BMC Pediatr* 2 (2002) 10
 67. Thureen, P., Heird, W.C. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight infant. *Pediatr Res* 57 (2005) 95-98
 68. Thureen, P. J., Hay, W. W. Conditions requiring special nutritional management. In "Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines.", Tsang, R. C., Lucas, A., Uauy, R., Zlotkin S. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, 243-266
 69. Thureen, P.J., Melara, D., Fennessey, P.V., Hay, W.W. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early Neonatal period. *Pediatr Res* 53 (2003) 24-31
 70. Trotter, A., Pohlandt, F. Calcium and phosphorus retention in extremely preterm infants supplemented individually. *Acta Paediatr* 91 (2002) 680-683
 71. Uauy, R., Grenne, H. L., Heird, W. C. Conditional nutrients. In "Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines.", Tsang, R. C., Lucas, A., Uauy, R., Zlotkin S. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, 267-280
 72. Van Odijk, J., Kull, I., Borres, MP., Barndtzaeg, P., Edberg, U., Hanson, L.A., Host, A., Kuitunen, M., Olsen, S.F., Skerfving, S., Sundell, J., Wille, S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 58 (2003) 833-843
 73. Ventura, V., Brooke, O.G. Plasma amino acids in small preterm infants fed on human milk or formula. *Arch Dis Child* 62 (1987) 1257-1264
 74. von Berg, A. , Koletzko, S., Grubl, A., Filipiak-Pittroff, B., Wichmann, H.E., Bauer, C.P., Reinhardt, D., Berdel, D. The effect of hydrolyzed cow's milk

- formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 111 (2003) 533-540
75. Wu, G., Jaeger, L.A., Bazer, F.W., Rhoads, J.M. Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J Nutr Biochem* 15 (2004) 442-451
 76. Wu, P.Y., Edwards, N., Storm, M.C. Plasma amino acid pattern in normal term breast-fed infants. *J Pediatr* 109 (1986) 347-349
 77. Yamamoto, N. , Saitoh, M., Moriuchi, A., Nomura, M., Okuyama, H. Effect of dietary alpha-linolenate/linoleate balance on brain lipid compositions and learning ability of rats. *J Lipid Res* 28 (1987) 144-151
 78. Zeiger, R.S. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 111 (2003) 1662-1671
 79. Zeiger, R.S. Prevention of food allergy in infancy. *Ann Allergy* 65 (1990) 430-445
 80. Zuppa, A.A., Visintini, F., Cota, F., Maggio, L., Romagnoli, C., Tortorolo, G. Hydrolysed milk in preterm infants: An open problem. *Acta Paediatr Suppl* 94 (2005) 84-86

7. Anhang

7.1 Untersuchungskollektiv

7.1.1 Gruppe 1 - Nutramigen®

Nr	Z	Gr	sex	GA	GG	BE-A	BE-Gew	BE-Nahr	G=Nahr	BE-Nahr2	G=Nahr2	I/S Nahr
1	1	N	w	252	2690	14	2730	480	450	175,8	164,8	107%
2	2	N	w	245	1930	7	1850	280	320	151,4	173,0	88%
3	3	N	w	245	2210	7	2010	320	336	159,2	167,2	95%
4	4	N	w	219	1620	7	1500	160	240	106,7	160,0	67%
5	5	N	m	233	2190	5	2190	160	360	73,1	164,4	44%
6	6	N	w	252	1910	5	1830	304	304	166,1	166,1	100%
7	7	N	m	185	1060	21	1150	70	190	60,9	165,2	37%
8	8	N	m	185	800	60	1420	176	240	123,9	169,0	73%
9	9	N	m	185	800	28	880	100	150	113,6	170,5	67%
10	10	N	m	245	2310	8	2130	348	360	163,4	169,0	97%
11	11	N	w	235	2270	6	2120	280	360	132,1	169,8	78%
12	12	N	w	252	2050	6	1840	280	320	152,2	173,9	88%
13	13	N	m	231	1700	10	1660	245	280	147,6	168,7	88%
14	14	N	w	257	2750	3	2620	270	420	103,1	160,3	64%
15	15	N	m	257	2790	3	2660	330	450	124,1	169,2	73%
16	16	N	m	244	2920	5	2660	300	450	112,8	169,2	67%
17	17	N	w	244	2540	5	2360	300	390	127,1	165,3	77%
18	18	N	w	245	2200	5	2080	330	348	158,7	167,3	95%
19	19	N	m	218	1480	7	1300	150	230	115,4	176,9	65%
20	20	N	m	217	1530	7	1390	170	230	122,3	165,5	74%
21	21	N	w	217	1640	7	1500	170	250	113,3	166,7	68%
22	22	N	m	240	2080	7	2070	270	330	130,4	159,4	82%
23	23	N	m	240	2130	7	2140	315	350	147,2	163,6	90%
24	24	N	w	247	2170	3	2040	280	336	137,3	164,7	83%
25	25	N	w	241	2600	5	2490	360	414	144,6	166,3	87%
26	26	N	w	238	1950	7	1880	320	320	170,2	170,2	100%
27	27	N	m	240	2380	6	2290	360	384	157,2	167,7	94%
28	28	N	m	183	890	39	1050	136	176	129,5	167,6	77%
29	29	N	m	183	870	55	1260	168	200	133,3	158,7	84%
Mittelwert				230	1947	12	1900	256	317	133	167	80%
Standardabw.				24,0	618,5	14,8	513,6	93,3	84,9	27,1	4,2	16%

Tabelle 7: Rohdaten Gruppe 1. Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Gruppe N = Ernährung mit Nutramigen®, sex = Geschlecht, GA = Gestationsalter in Tagen, GG = Geburtsgewicht in Gramm, BE-A = Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Tagen, BE-Gew. = Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm, BE-Nahr = Nahrungsmenge zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm pro Tag, G=Nahr = dem Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme berechnete Soll-Nahrungsmenge, BE-Nahr2 = dem Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme berechnete Soll-Nahrungsmenge in Gramm pro Kg Körpergewicht pro Tag, S./I. Nahr. = Anteil der zugeführten Nahrung zum Zeitpunkt der Blutentnahme von der berechneten Soll-Nahrungsmenge in Prozent.

7.1.2 Gruppe 2 - Alfaré®

Nr	Z	Gr	sex	GA	GG	BE-A	BE-Gew	BE-Nahr	G=Nahr	BE-Nahr2	G=Nahr2	I/S Nahr
30	1	A	w	242	2140	3	2060	120	342	58,3	166,0	35%
31	2	A	w	242	2140	11	2180	360	360	165,1	165,1	100%
32	3	A	w	266	2160	4	2190	210	360	95,9	164,4	58%
33	4	A	w	238	1720	9	1830	320	304	174,9	166,1	105%
34	5	A	w	259	2650	3	2470	210	420	85,0	170,0	50%
35	6	A	m	208	1480	11	1520	200	256	131,6	168,4	78%
36	7	A	w	245	2540	5	2560	270	420	105,5	164,1	64%
37	8	A	m	245	1790	3	1790	80	280	44,7	156,4	29%
38	9	A	m	228	1640	13	1700	280	280	164,7	164,7	100%
39	10	A	w	238	2490	5	2400	270	390	112,5	162,5	69%
40	11	A	m	238	2160	3	2070	150	348	72,5	168,1	43%
41	12	A	m	238	1760	3	1820	64	320	35,2	175,8	20%
42	13	A	w	235	1270	17	1380	230	230	166,7	166,7	100%
43	14	A	m	243	2160	8	2160	390	360	180,6	166,7	108%
44	15	A	w	252	2140	5	2270	270	360	118,9	158,6	75%
45	16	A	m	238	2190	5	2100	150	348	71,4	165,7	43%
46	17	A	w	250	2570	5	2520	300	420	119,0	166,7	71%
47	18	A	m	224	1940	6	1710	210	282	122,8	164,9	74%
48	19	A	m	256	1770	5	1810	240	304	132,6	168,0	79%
49	20	A	m	241	1980	7	1910	200	280	104,7	146,6	71%
50	21	A	w	248	2420	3	2170	90	360	41,5	165,9	25%
51	22	A	w	248	2420	5	2190	210	360	95,9	164,4	58%
Mittelwert				242	2070	6	2037	219	336	109	165	66%
Standardabw.				12,2	369,5	3,8	318,0	86,8	53,5	44,1	5,5	27%

Tabelle 8: Rohdaten Gruppe 2. Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Gruppe A = Ernährung mit Alfaré®, sex = Geschlecht, GA = Gestationsalter in Tagen, GG = Geburtsgewicht in Gramm, BE-A = Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Tagen, BE-Gew. = Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm, BE-Nahr = Nahrungsmenge zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm pro Tag, G=Nahr = dem Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme berechnete Soll-Nahrungsmenge, BE-Nahr2 = dem Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme berechnete Soll-Nahrungsmenge in Gramm pro Kg Körpergewicht pro Tag, S./I. Nahr. = Anteil der zugeführten Nahrung zum Zeitpunkt der Blutentnahme von der berechneten Soll-Nahrungsmenge in Prozent.

7.1.3 Gruppe 3 - Muttermilch / Frühgeborene

Nr	Z	Gr	sex	GA	GG	BE-A	BE-Gew	BE-Nahr	G=Nahr	BE-Nahr2	G=Nahr2	I/S Nahr
52	1	M	m	225	1740	21	2210	348	360	157,5	162,9	97%
53	2	M	m	215	1610	12	1550	264	256	170,3	165,2	103%
54	3	M	m	215	1610	25	1810	308	301	170,2	166,3	102%
55	4	M	m	234	1470	18	1650	280	280	169,7	169,7	100%
56	5	M	m	252	2360	17	2660	425	450	159,8	169,2	94%
57	6	M	m	252	3050	10	2870	450	480	156,8	167,2	94%
58	7	M	w	199	970	9	860	48	144	55,8	167,4	33%
59	8	M	m	242	2000	10	2240	390	372	174,1	166,1	105%
60	9	M	m	212	1080	18	1190	180	198	151,3	166,4	91%
61	10	M	m	249	2600	13	2690	480	450	178,4	167,3	107%
62	11	M	w	244	2150	12	2140	360	360	168,2	168,2	100%
63	12	M	w	232	2020	12	2140	300	360	140,2	168,2	83%
64	13	M	m	235	2230	8	2060	360	342	174,8	166,0	105%
65	14	M	m	245	3070	8	2840	300	450	105,6	158,5	67%
66	15	M	m	245	3070	15	2840	600	480	211,3	169,0	125%
67	16	M	m	236	1590	11	1800	266	301	147,8	167,2	88%
68	17	M	w	245	2020	13	2000	120	336	60,0	168,0	36%
69	18	M	w	245	2020	27	2240	80	360	35,7	160,7	22%
70	19	M	w	245	2020	53	2570	175	425	68,1	165,4	41%
71	20	M	m	221	2020	24	2500	438	420	175,2	168,0	104%
72	21	M	w	231	2140	9	2040	360	340	176,5	166,7	106%
73	22	M	m	223	1500	26	1880	330	312	175,5	166,0	106%
74	23	M	m	197	1050	10	1030	120	170	116,5	165,0	71%
75	24	M	m	197	1050	32	1480	240	248	162,2	167,6	97%
76	25	M	m	245	2550	8	2520	450	420	178,6	166,7	107%
77	26	M	m	245	2550	10	2540	450	420	177,2	165,4	107%
78	27	M	m	225	1670	21	1990	304	320	152,8	160,8	95%
79	28	M	m	238	2090	9	1940	90	300	46,4	154,6	30%
80	29	M	w	224	1850	12	1670	260	280	155,7	167,7	93%
81	30	M	w	252	2080	9	2040	330	336	161,8	164,7	98%
82	31	M	w	252	2050	9	2060	318	342	154,4	166,0	93%
83	32	M	m	224	1940	21	2160	420	360	194,4	166,7	117%
84	33	M	w	252	2570	7	2410	420	402	174,3	166,8	104%
85	34	M	w	246	2170	14	2120	184	352	86,8	166,0	52%
86	35	M	m	252	2910	13	2800	480	468	171,4	167,1	103%
87	36	M	w	238	1950	18	2130	390	360	183,1	169,0	108%
Mittelwert				234	2023	16	2102	314	349	147	166	88%
Standardabw.				16,2	552,5	9,0	496,0	129,0	82,6	44,7	3,1	26%

Tabelle 9: Rohdaten Gruppe 3. . Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Gruppe M = Frühgeborene mit Ernährung mit Muttermilch, sex = Geschlecht, GA = Gestationsalter in Tagen, GG = Geburtsgewicht in Gramm, BE-A = Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Tagen, BE-Gew. = Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm, BE-Nahr = Nahrungsmenge zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm pro Tag, G=Nahr = dem Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme berechnete Soll-Nahrungsmenge, BE-Nahr2 = dem Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme berechnete Soll-Nahrungsmenge in Gramm pro Kg Körpergewicht pro Tag, S./I. Nahr. = Anteil der zugeführten Nahrung zum Zeitpunkt der Blutentnahme von der berechneten Soll-Nahrungsmenge in Prozent.

7.1.4 Gruppe 4 - Muttermilch / Termingeborene

Nr	Z	Gr	sex	GA	GG	BE-A	BE-Gew	BE-Nahr	G=Nahr	BE-Nahr2	G=Nahr2	I/S Nahr
88	1	M2	m	273	3210	5	3060	360	510	117,6	166,7	71%
89	2	M2	m	273	3210	10	3120	378	510	121,2	163,5	74%
90	3	M2	w	273	3200	8	3110	408	510	131,2	164,0	80%
91	4	M2	m	280	3570	17	4050	810	678	200,0	167,4	119%
92	5	M2	m	287	3970	7	4080	558	680	136,8	166,7	82%
93	6	M2	w	280	3660	5	3770	408	630	108,2	167,1	65%
94	7	M2	w	273	2850	7	2950	390	480	132,2	162,7	81%
95	8	M2	w	280	4150	8	4280	350	660	81,8	154,2	53%
96	9	M2	w	280	3720	15	4000	665	665	166,3	166,3	100%
97	10	M2	m	280	3320	10	3390	630	560	185,8	165,2	113%
98	11	M2	m	280	3380	7	3560	495	593	139,0	166,6	83%
99	12	M2	m	273	2740	10	2830	468	468	165,4	165,4	100%
100	13	M2	m	287	3670	4	3670	468	612	127,5	166,8	76%
101	14	M2	w	273	3270	13	3280	540	540	164,6	164,6	100%
102	15	M2	m	280	3840	10	3900	500	650	128,2	166,7	77%
103	16	M2	w	280	3560	11	3840	515	625	134,1	162,8	82%
104	17	M2	m	280	3440	6	3470	450	570	129,7	164,3	79%
105	18	M2	m	287	3490	5	3450	410	575	118,8	166,7	71%
106	19	M2	m	287	2990	7	3110	546	518	175,6	166,6	105%
107	20	M2	m	287	4150	12	4130	600	675	145,3	163,4	89%
108	21	M2	m	280	3310	9	3330	575	554	172,7	166,4	104%
109	22	M2	w	273	2860	6	2680	400	447	149,3	166,8	89%
110	23	M2	m	280	3450	12	3630	600	600	165,3	165,3	100%
111	24	M2	m	280	3450	5	3370	390	570	115,7	169,1	68%
112	25	M2	m	280	3780	5	3600	325	600	90,3	166,7	54%
113	26	M2	m	291	3220	5	3190	450	525	141,1	164,6	86%
114	27	M2	m	287	3300	12	3330	630	558	189,2	167,6	113%
Mittelwert				280	3436	9	3488	493	576	142	165	86%
Standardabw.				5,4	364,3	3,4	420,6	114,8	67,5	29,3	2,7	17%

Tabelle 10: Rohdaten Gruppe 4. . Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Gruppe M2 = termingeborene Kinder mit Ernährung mit Muttermilch, sex = Geschlecht, GA = Gestationsalter in Tagen, GG = Geburtsgewicht in Gramm, BE-A = Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Tagen, BE-Gew. = Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm, BE-Nahr = Nahrungsmenge zum Zeitpunkt der Blutentnahme in Gramm pro Tag, G=Nahr = dem Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme berechnete Soll-Nahrungsmenge, BE-Nahr2 = dem Gewicht zum Zeitpunkt der Blutentnahme berechnete Soll-Nahrungsmenge in Gramm pro Kg Körpergewicht pro Tag, S./I. Nahr. = Anteil der zugeführten Nahrung zum Zeitpunkt der Blutentnahme von der berechneten Soll-Nahrungsmenge in Prozent.

7.2 Nahrungszusätze und Diagnosen

7.2.1 Gruppe 1 - Nutramigen®

Nr.	Z	Gluc	AS	Ca	P	Prot	Vit	Carn	Dg 1	Dg 2
1	1								AIS	
2	2								sfd	
3	3								sfd	
4	4	4,8		67,2	0,67		0,67			
5	5	1,1				0,23				
6	6	1,3		164						
7	7	5,2	0,9							
8	8								Hirn-Blutung	
9	9	5,1	1,1						Hirn-Blutung	Enteritis
10	10							47	pDA	
11	11									
12	12								sfd	
13	13									
14	14									
15	15									
16	16									
17	17									
18	18								sfd	
19	19	2,8								
20	20	2,6								
21	21	2,4								
22	22	1,2							AIS	
23	23	3,4								
24	24								sfd	
25	25									
26	26			319						
27	27			175						
28	28	5,6							Hirn-Blutung	
29	29								Hirn-Blutung	

Tabelle 11: Nahrungszusätze und Diagnosen der Kinder in Gruppe 1. Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Gluc = Glucose in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, AS = Aminosäuren in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, Ca = Calcium in Milligramm pro Kg Körpergewicht und Tag, P = Phosphat in mmol pro Kg Körpergewicht und Tag, Prot = Plasmaproteine in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, Vit 1 = Komplex wasserlöslicher Vitamine in ml pro Kg Körpergewicht und Tag, Carn = L-Carnitin in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, Enteritis = Säuglingsenteritis, pDA = persistierender Ductus arteriosus, AIS = Amnioninfektionssyndrom, sfd = small for date.

7.2.2 Gruppe 2 - Alfaré®

Nr.	Z	Gluc	AS	Ca	P	Prot	Vit	Vit 2	Lipid	Carn	V C	V B6	Dg 1	Dg 2
30	1	3,89	1,46	388	0,49		0,49						AIS	
31	2										11,5			
32	3	2,29		274	0,46								sfd	AIS
33	4													
34	5	1,22		243	0,8		0,4			40,5		12,2	AIS	
35	6												ANS II°	
36	7	1,88		78										
37	8	5,87	2,2	224	0,56	0,28	0,56						sfd	
38	9													
39	10	1,5		167	0,42	0,21								
40	11	3,3	0,97	290			0,48						AIS	VSD
41	12	6,04	1,65	440	0,55	0,8								
42	13												sfd	
43	14													
44	15	0,95		176	0,44								sfd	AIS
45	16	4,29	1,91	333	0,48		0,48	0,48	9,59				sfd	AIS
46	17	1,59		238	0,4								AIS	
47	18													
48	19	2,49		442	0,55								sfd	
49	20	1,89												
50	21	2,3		184										
51	22	1,6		91	0,46					54,8		45,7		

Tabelle 12: Nahrungszusätze und Diagnosen der Kinder in Gruppe 2. Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Gluc = Glucose in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, AS = Aminosäuren in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, Ca = Calcium in Milligramm pro Kg Körpergewicht und Tag, P = Phosphat in mmol pro Kg Körpergewicht und Tag, Prot = Plasmaproteine in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, Vit 1 = Komplex wasserlöslicher Vitamine in ml pro Kg Körpergewicht und Tag, Vit 2 = Komplex fettlöslicher Vitamine in ml pro Kg Körpergewicht und Tag, Lipid = Sojabohnenöl in g pro Kg Körpergewicht und Tag, Carn = L-Carnitin in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, V C = Vitamin C in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, V B₆ = Vitamin B₆ in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, VSD = Ventrikel-Septum-Defekt, AIS = Amnioninfektionssyndrom, sfd = small for date, ANS = Atemnotsyndrom.

7.2.3 Gruppe 3 - Muttermilch / Frühgeborene

Nr	Z	Gluc	AS	Ca	P	Prot	Vit	Vit 2	Lipid	Carn	V C	V B6	Tau	Dg 1	Dg 2
52	1				3,62						45,3				
53	2	1,55								64,5				ANS III°	AIS
54	3											5,5			
55	4														
56	5														
57	6														
58	7	11,04	2,33	233			0,58			23,3		11,6			
59	8														
60	9									42				sfd	
61	10	0,89										7,4		AIS	
62	11													sfd	
63	12													ANS I°	
64	13														
65	14	1,69									70,4				
66	15										70,4				
67	16	0,83	1,11				0,56	0,56	5,6					AIS	
68	17	7,5	4,75	200			1	1	17,5					sfd	APS
69	18	13,84	4,9	89	0,45	0,45	0,89	0,89	22					sfd	APS
70	19	11,68	3,11	156	1,17		0,78						5,8	sfd	APS
71	20				0,96										
72	21														
73	22														
74	23	9,23	1,46	291	1,9		0,49	0,49	29	9,7				AIS	
75	24														
76	25	0,95												AIS	
77	26														
78	27														
79	28	4,74		206										AIS	
80	29	1,44			0,6		0,6								
81	30													ANS I°	
82	31													ANS I°	
83	32														
84	33														
85	34	3,2		94	0,94									sfd	
86	35														
87	36														

Tabelle 13: Nahrungszusätze und Diagnosen der Kinder in Gruppe 3. Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Gluc = Glucose in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, AS = Aminosäuren in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, Ca = Calcium in Milligramm pro Kg Körpergewicht und Tag, P = Phosphat in mmol pro Kg Körpergewicht und Tag, Prot = Plasmaproteine in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, Vit 1 = Komplex wasserlöslicher Vitamine in ml pro Kg Körpergewicht und Tag, Vit 2 = Komplex fettlöslicher Vitamine in ml pro Kg Körpergewicht und Tag, Lipid = Sojabohnenöl in g pro Kg Körpergewicht und Tag, Carn = L-Carnitin in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, V C = Vitamin C in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, V B₆ = Vitamin B₆ in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, Tau = Taurin in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, AIS = Amnioninfektionssyndrom, sfd = small for date, ANS = Atemnotsyndrom, APS = Apple peel Syndrom der Mutter.

7.2.4 Gruppe 4 - Muttermilch / Termingeborene

Nr	Z	Gluc	AS	Ca	P	Prot	Carn	V C	V B6	Dg 1
88	1	1,73		425		0,25				Enteritis
89	2									pDA
90	3									VSD
91	4									pDA
92	5									
93	6	0,64								
94	7								3,4	AIS
95	8	0,56								
96	9									AIS
97	10									
98	11	1,01								
99	12									AIS
100	13	0,65								
101	14									AIS
102	15									
103	16									
104	17	0,69								
105	18	0,7								AIS
106	19	0,77								AIS
107	20									AIS
108	21									
109	22	1,34								
110	23									
111	24	0,71								
112	25	0,67								AIS
113	26									
114	27									

Tabelle 14: Nahrungszusätze und Diagnosen der Kinder in Gruppe 4. Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Gluc = Glucose in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, AS = Aminosäuren in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, Ca = Calcium in Milligramm pro Kg Körpergewicht und Tag, P = Phosphat in mmol pro Kg Körpergewicht und Tag, Prot = Plasmaproteine in Gramm pro Kg Körpergewicht und Tag, Carn = L-Carnitin in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, V C = Vitamin C in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, V B₆ = Vitamin B₆ in mg pro Kg Körpergewicht und Tag, Enteritis = Säuglingsenteritis, pDA = persistierender Ductus arteriosus, VSD = Ventrikel-Septum-Defekt, AIS = Amnioninfektionssyndrom.

7.3 Aminosäurenwerte

7.3.1 Gruppe 1 - Nutramigen®

Nr	Z	Tau	Asp	Thre	Ser	Asn	Glu	Gln	Pro	Gly	Ala	Citr
1	1	131	9	118	150	61	50	1267	256	232	327	28
2	2	67	5	109	102	49	30	1251	209	173	316	10
3	3	73	6	180	119	58	31	1276	250	192	273	14
4	4	133	18	91	129	46	52	320	218	187	200	17
5	5	144	9	125	134	63	89	691	194	237	266	12
6	6	157	13	198	131	47	117	390	253	193	158	40
7	7	43	11	252	79	16	15	291	55	180	143	5
8	8	62	7	88	100	40	39	231	141	89	138	14
9	9	35	14	212	99	32	42	305	122	222	138	14
10	10	61	4	169	151	60	21	310	194	342	184	12
11	11	80	5	134	102	50	22	716	269	229	165	23
12	12	31	2	151	95	48	15	733	222	196	203	13
13	13	114	7	157	159	83	55	310	194	191	252	11
14	14	123	6	104	125	60	39	667	247	273	283	11
15	15	48	4	105	120	55	25	543	206	242	237	10
16	16	59	6	122	178	58	53	1071	206	224	183	12
17	17	75	8	125	169	65	66	1237	298	324	270	12
18	18	47	7	164	131	61	40	854	146	210	292	11
19	19	89	7	105	108	44	47	336	190	195	164	9
20	20	138	97	130	146	59	96	498	207	295	314	10
21	21	88	15	109	118	61	63	423	214	220	213	8
22	22	77	4	76	73	42	38	271	171	132	112	10
23	23	129	4	94	79	54	45	359	192	189	165	15
24	24	117	5	127	152	67	35	816	245	295	228	23
25	25	58	5	158	123	83	29	1103	234	320	284	23
26	26	212	6	168	98	48	38	615	156	228	262	30
27	27	63	5	168	133	61	36	799	155	240	258	24
28	28	61	7	112	67	24	72	133	142	126	129	8
29	29	78	36	176	276	46	49	387	170	203	204	13
Mittelwert		89,4	11,4	138,9	125,7	53,1	46,5	627,7	198,5	220,0	219,3	15,2
Standardabw.		42,7	17,7	41,0	40,6	14,5	23,7	355,2	50,8	58,2	62,9	7,8

Nr	Z	Val	Cys	Met	Ile	Leu	Tyr	Phe	Orn	Lys	His	Arg
1	1	195	38	36	48	93	77	48	108	186	67	66
2	2	150	41	22	41	84	61	51	54	99	60	40
3	3	170	43	25	56	130	93	65	107	140	74	74
4	4	89	13	18	20	52	33	52	68	75	51	28
5	5	125	17	25	25	72	50	64	86	144	74	23
6	6	160	9	24	81	126	103	56	65	197	51	37
7	7	89	6	12	19	41	6	33	25	73	75	12
8	8	101	9	12	28	45	31	48	64	79	52	24
9	9	122	7	16	21	59	18	91	65	128	81	26
10	10	136	27	24	36	92	195	54	93	116	79	40
11	11	124	29	20	29	63	79	41	60	86	60	33
12	12	146	35	28	39	83	93	50	78	144	62	50
13	13	162	24	27	55	107	62	49	84	127	74	32
14	14	132	30	24	24	67	67	48	84	80	59	22
15	15	149	39	30	28	79	77	58	71	145	67	20
16	16	142	46	26	27	75	51	51	75	132	63	38
17	17	149	45	25	26	80	44	52	86	148	65	37
18	18	159	44	32	31	76	106	63	73	3132	78	27
19	19	116	24	31	29	68	80	48	59	103	51	20
20	20	126	20	32	34	71	45	44	66	123	54	35
21	21	130	18	31	36	76	70	50	50	108	68	22
22	22	117	9	20	29	72	51	61	36	67	50	21
23	23	136	11	23	31	73	52	53	45	93	51	24
24	24	117	31	30	31	70	78	50	93	117	65	26
25	25	133	32	30	30	74	84	40	105	151	70	40
26	26	156	28	24	26	58	101	42	89	142	56	25
27	27	177	43	29	32	89	173	63	90	194	63	34
28	28	70	8	12	19	37	22	38	35	48	46	4
29	29	124	11	19	39	68	38	60	94	82	79	18

Mittelwert	134,6	25,4	24,4	33,4	75,2	70,3	52,5	72,7	222,7	63,6	31,0
Standardabw.	27,4	13,5	6,3	13,1	21,2	41,0	10,9	21,7	560,8	10,3	14,5

Tabelle 15: gemessene Plasma-Aminosäurenwerte in Gruppe eins in $\mu\text{mol/l}$, Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Tau = Taurin, Asp = Asparaginsäure, Thre = Threonin, Ser = Serin, Asn = Asparagin, Glu = Glutaminsäure, Gln = Glutamin, Pro = Prolin, Gly = Glycin, Ala = Alanin, Citr = Citrulin, Val = Valin, Cys = Cystin, Met = Methionin, Ile = Isoleucin, Leu = Leucin, Tyr = Tyrosin, Phe = Phenylalanin, Orn = Ornithin, Lys = Lysin, His = Histidin, Arg = Arginin.

7.3.2 Gruppe 2 - Alfaré®

Nr	Z	Tau	Asp	Thre	Ser	Asn	Glu	Gln	Pro	Gly	Ala	Citr
30	1	49	2	201	175	78	49	1246	188	302	282	8
31	2	72	5	199	121	65	62	774	228	213	304	17
32	3	37	7	96	64	37	23	562	58	230	122	11
33	4	146	11	599	130	60	92	522	236	289	264	40
34	5	121	12	323	193	98	60	1708	198	293	360	10
35	6	85	7	277	147	41	33	322	138	163	153	15
36	7	94	7	195	126	48	46	902	85	230	184	17
37	8	10	6	195	116	75	68	612	73	378	278	10
38	9	115	10	186	102	32	34	660	229	136	292	16
39	10	25	3	133	85	48	26	801	131	169	107	17
40	11	100	7	146	146	65	29	985	144	285	170	10
41	12	96	6	126	125	49	31	870	202	379	319	15
42	13	76	10	613	125	50	68	725	181	206	210	36
43	14	72	5	241	106	38	66	803	170	152	231	26
44	15	71	6	294	131	73	42	1239	188	265	269	18
45	16	77	7	191	145	56	44	987	104	349	207	17
46	17	43	7	175	100	37	37	950	163	179	179	10
47	18	86	8	158	153	68	76	541	190	268	293	12
48	19	35	7	500	122	68	57	480	240	149	379	14
49	20	66	7	270	152	52	33	740	158	150	166	9
50	21	61	4	96	142	52	53	478	141	213	161	12
51	22	61	6	158	129	52	81	610	225	166	244	11
Mittelwert		72,6	6,8	244,2	128,9	56,5	50,5	796,2	166,8	234,7	235,2	16,0
Standardabw.		32,6	2,4	146,8	28,4	16,1	19,3	313,1	53,3	75,6	75,1	8,2

Nr	Z	Val	Cys	Met	Ile	Leu	Tyr	Phe	Orn	Lys	His	Arg
30	1	134	30	28	38	81	711	78	97	171	71	26
31	2	127	36	16	37	74	202	36	83	104	62	40
32	3	50	43	12	14	33	46	23	35	88	25	16
33	4	144	15	25	63	100	64	31	97	247	43	54
34	5	145	21	44	72	96	126	51	124	227	52	46
35	6	103	15	16	46	71	141	25	61	192	35	25
36	7	92	21	23	30	58	46	33	77	163	41	43
37	8	79	38	34	23	55	33	60	74	165	94	28
38	9	139	35	21	62	110	69	43	66	202	41	55
39	10	76	28	18	21	49	60	52	41	85	41	29
40	11	92	30	29	30	62	113	74	60	118	65	38
41	12	61	34	22	22	27	85	60	67	94	54	47
42	13	102	26	18	35	68	68	29	100	165	27	65
43	14	132	26	19	60	87	100	36	60	204	36	43
44	15	136	21	26	49	96	78	50	79	173	43	32
45	16	83	24	24	15	47	47	59	68	126	81	27
46	17	92	14	19	23	55	44	32	46	168	41	12
47	18	99	23	21	27	63	65	40	85	145	54	19
48	19	184	22	23	74	126	135	52	111	275	56	12
49	20	134	18	22	61	104	66	38	76	199	47	17
50	21	96	52	20	27	58	73	42	75	142	49	22
51	22	181	33	22	80	137	127	43	120	253	47	63
Mittelwert		112,8	27,5	22,8	41,3	75,3	113,6	44,9	77,4	168,5	50,2	34,5
Standardabw.		35,5	9,6	6,8	20,5	28,9	139,6	14,9	23,7	53,8	16,6	16,0

85,1
42,0 => ohne Nr. 30

Tabelle 16: gemessene Plasma-Aminosäurenwerte in Gruppe zwei in $\mu\text{mol/l}$, Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Tau = Taurin, Asp = Asparaginsäure, Thre = Threonin, Ser = Serin, Asn = Asparagin, Glu = Glutaminsäure, Gln = Glutamin, Pro = Prolin, Gly = Glycin, Ala = Alanin, Citr = Citrulin, Val = Valin, Cys = Cystin, Met = Methionin, Ile = Isoleucin, Leu = Leucin, Tyr = Tyrosin, Phe = Phenylalanin, Orn = Ornithin, Lys = Lysin, His = Histidin, Arg = Arginin.

7.3.3 Gruppe 3 - Muttermilch / Frühgeborene

Nr	Z	Tau	Asp	Thre	Ser	Asn	Glu	Gln	Pro	Gly	Ala	Citr
52	1	106	4	251	93	44	24	382	142	183	166	28
53	2	184	7	104	108	39	72	213	220	187	244	13
54	3	101	3	86	88	34	28	238	224	150	147	10
55	4	79	5	150	115	58	32	435	195	276	227	8
56	5	70	5	158	145	62	85	771	398	237	491	11
57	6	67	5	91	114	48	45	1178	178	216	177	8
58	7	108	28	294	167	50	85	494	239	225	345	7
59	8	101	7	186	119	57	59	720	199	280	282	7
60	9	150	8	192	137	67	43	512	123	192	219	15
61	10	98	5	87	110	60	45	746	266	219	273	13
62	11	78	6	149	137	54	76	633	319	227	282	15
63	12	54	3	145	209	48	23	864	126	202	157	11
64	13	71	3	75	104	50	20	741	169	191	157	14
65	14	258	25	167	123	50	189	360	222	234	204	12
66	15	78	4	96	137	14	50	334	295	147	175	14
67	16	15	7	216	86	41	45	455	131	187	203	19
68	17	109	14	309	168	62	100	1280	351	534	302	2
69	18	45	7	237	142	53	70	889	284	468	240	13
70	19	33	5	229	138	53	50	919	206	355	299	13
71	20	72	4	140	113	48	24	595	242	173	156	18
72	21	126	5	131	99	46	41	496	371	183	209	13
73	22	96	7	220	91	55	49	732	197	226	158	20
74	23	94	18	291	165	49	57	555	287	253	243	23
75	24	78	4	233	132	60	29	820	216	257	268	9
76	25	69	6	151	120	64	34	871	244	208	181	11
77	26	60	6	92	84	62	39	837	173	179	246	13
78	27	116	6	261	152	79	74	696	234	264	356	8
79	28	73	3	42	91	23	24	267	81	162	83	4
80	29	91	7	118	119	46	34	251	138	194	184	11
81	30	65	5	137	111	45	43	620	229	231	223	14
82	31	103	6	136	97	43	46	556	228	224	205	15
83	32	112	6	178	144	94	51	694	316	260	429	19
84	33	105	9	124	113	49	79	758	175	193	240	17
85	34	68	6	131	84	36	49	416	142	226	127	5
86	35	75	6	99	154	44	36	520	241	289	236	16
87	36	68	4	112	112	42	32	1250	194	168	197	22
Mittelwert		91,0	7,2	161,6	122,8	50,8	52,3	641,6	222,1	233,3	231,4	13,1
Standardabw.		42,3	5,6	68,0	28,5	14,1	30,9	269,8	72,6	79,1	81,9	5,5

Nr	Z	Val	Cys	Met	Ile	Leu	Tyr	Phe	Orn	Lys	His	Arg
52	1	83	46	18	26	64	73	46	95	73	67	56
53	2	69	22	13	26	55	131	37	91	94	31	33
54	3	65	36	16	19	44	102	40	44	58	25	48
55	4	103	34	13	37	86	46	36	100	87	54	52
56	5	220	39	36	90	171	119	40	106	229	63	70
57	6	94	32	20	26	64	59	37	82	105	52	37
58	7	224	10	40	59	116	38	68	73	169	85	66
59	8	122	38	22	58	114	58	53	94	118	78	27
60	9	103	29	14	31	78	93	44	101	91	41	53
61	10	110	20	21	34	86	51	38	84	125	49	47
62	11	120	40	23	47	97	208	38	113	136	62	43
63	12	94	41	18	28	72	89	41	62	80	54	42
64	13	94	43	15	24	69	110	38	91	117	46	60
65	14	89	23	21	17	60	154	51	68	95	65	33
66	15	84	38	21	24	75	78	46	48	92	60	53
67	16	68	17	7	15	46	72	40	70	55	41	29
68	17	102	54	36	20	65	57	73	74	200	75	37
69	18	93	64	23	17	64	63	64	63	197	74	20
70	19	101	46	21	25	59	57	49	48	147	70	21
71	20	96	36	17	34	76	92	37	71	97	64	85
72	21	71	19	18	29	59	53	31	64	108	47	33
73	22	85	51	25	33	70	99	41	97	83	72	64
74	23	196	10	18	39	102	49	75	169	197	79	40
75	24	90	51	17	41	78	88	44	111	151	61	90
76	25	91	34	26	31	64	89	53	63	132	45	38
77	26	122	42	26	42	81	106	44	77	118	52	39
78	27	138	62	20	61	124	84	43	135	149	57	85
79	28	65	24	14	21	37	24	38	36	62	33	32
80	29	89	17	21	27	67	124	37	78	95	55	49
81	30	90	28	22	37	75	124	37	71	68	67	43
82	31	91	31	20	30	69	94	37	68	81	68	43
83	32	176	50	36	71	132	103	53	101	219	67	84
84	33	126	23	21	24	85	188	59	116	118	68	21
85	34	73	21	12	16	53	60	37	42	47	39	16
86	35	117	38	16	37	92	80	30	110	116	61	45
87	36	101	45	17	34	76	94	36	53	84	59	78

Mittelwert	107,1	34,8	20,7	34,2	78,5	89,1	44,8	82,5	116,5	57,9	47,6
Standardabw.	39,4	13,6	7,1	16,3	26,8	39,2	11,2	27,9	47,2	14,2	19,7

Tabelle 17: gemessene Plasma-Aminosäurenwerte in Gruppe drei in $\mu\text{mol/l}$, Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Tau = Taurin, Asp = Asparaginsäure, Thre = Threonin, Ser = Serin, Asn = Asparagin, Glu = Glutaminsäure, Gln = Glutamin, Pro = Prolin, Gly = Glycin, Ala = Alanin, Citr = Citrulin, Val = Valin, Cys = Cystin, Met = Methionin, Ile = Isoleucin, Leu = Leucin, Tyr = Tyrosin, Phe = Phenylalanin, Orn = Ornithin, Lys = Lysin, His = Histidin, Arg = Arginin.

7.3.4 Gruppe 4 - Muttermilch / Termingeborene

Nr	Z	Tau	Asp	Thre	Ser	Asn	Glu	Gln	Pro	Gly	Ala	Citr
88	1	138	12	160	152	96	93	985	340	386	358	27
89	2	77	4	104	94	49	40	845	225	240	244	9
90	3	48	7	119	145	54	78	828	174	266	236	17
91	4	68	7	107	114	48	81	1091	277	215	304	10
92	5	146	7	143	119	54	54	700	149	242	239	33
93	6	60	6	109	109	43	53	798	187	241	192	12
94	7	101	11	91	120	73	96	967	260	271	331	21
95	8	42	7	143	154	50	77	997	165	202	254	4
96	9	96	6	85	90	46	58	956	302	190	230	20
97	10	105	6	72	87	60	91	968	248	154	328	14
98	11	58	7	136	141	55	72	761	257	235	303	13
99	12	99	7	118	108	81	49	708	272	203	245	20
100	13	54	5	100	84	80	39	776	430	154	228	14
101	14	71	6	70	97	44	118	942	297	176	159	10
102	15	79	8	137	112	104	66	925	313	246	289	9
103	16	59	4	50	74	34	44	442	300	120	149	8
104	17	30	5	88	114	56	59	626	205	230	159	6
105	18	53	4	82	97	40	57	563	185	179	177	7
106	19	61	5	93	113	50	67	586	268	216	280	7
107	20	87	6	144	94	58	69	542	321	269	252	12
108	21	202	17	119	140	55	96	529	201	258	235	17
109	22	64	5	146	74	69	37	1099	164	186	217	5
110	23	200	5	80	81	50	35	956	213	205	223	7
111	24	55	4	175	146	82	30	1469	318	253	276	5
112	25	65	3	129	123	61	19	987	191	213	177	7
113	26	40	4	112	81	45	39	587	217	213	195	4
114	27	110	16	91	92	45	121	772	229	180	362	12
Mittelwert		84	7	111	109	59	64	830	248	220	246	12
Standardabw.		43,9	3,4	30,3	24,4	17,2	26,4	225,0	66,0	50,6	59,6	7,2

Nr	Z	Val	Cys	Met	Ile	Leu	Tyr	Phe	Orn	Lys	His	Arg
88	1	181	22	23	36	109	131	63	128	184	64	9
89	2	122	36	13	34	93	58	40	99	96	56	26
90	3	136	45	18	43	104	106	54	98	157	82	68
91	4	178	48	22	74	151	98	46	99	193	75	63
92	5	189	40	22	62	130	77	59	104	205	76	31
93	6	112	22	21	28	70	110	53	82	112	53	29
94	7	143	32	13	48	117	88	37	116	160	68	60
95	8	129	29	24	43	89	87	52	69	118	68	47
96	9	133	35	16	44	98	88	44	63	160	61	44
97	10	214	50	12	73	140	104	40	69	151	65	65
98	11	158	35	25	60	128	102	57	117	181	75	71
99	12	132	51	19	45	108	99	51	95	123	71	51
100	13	158	29	18	57	112	153	72	92	131	58	39
101	14	153	30	22	59	130	94	42	70	125	59	56
102	15	193	59	25	69	145	131	48	104	170	71	54
103	16	120	31	17	45	96	85	43	59	103	55	24
104	17	131	37	19	57	110	76	41	72	131	76	52
105	18	103	19	9	30	79	65	39	62	83	41	27
106	19	155	28	21	63	131	65	51	90	142	61	46
107	20	121	28	17	45	93	62	31	87	147	60	56
108	21	103	35	13	27	77	89	38	84	100	75	40
109	22	152	28	13	24	98	211	49	68	113	61	31
110	23	113	44	15	35	76	56	27	53	90	52	29
111	24	175	40	26	65	141	81	55	85	128	70	32
112	25	124	45	19	36	87	118	34	85	124	58	53
113	26	110	48	15	31	80	62	32	72	133	49	35
114	27	140	34	12	49	106	104	37	93	164	46	36
Mittelwert		144	36	18	47	107	96	46	86	138	63	43
Standardabw.		29,5	9,9	4,7	14,7	23,2	33,1	10,5	19,0	32,3	10,3	15,6

Tabelle 18: gemessene Plasma-Aminosäurenwerte in Gruppe vier in $\mu\text{mol/l}$, Nr. = durchlaufende Nummerierung aller Kinder, Z = Nummer innerhalb der Gruppe, Tau = Taurin, Asp = Asparaginsäure, Thre = Threonin, Ser = Serin, Asn = Asparagin, Glu = Glutaminsäure, Gln = Glutamin, Pro = Prolin, Gly = Glycin, Ala = Alanin, Citr = Citrulin, Val = Valin, Cys = Cystin, Met = Methionin, Ile = Isoleucin, Leu = Leucin, Tyr = Tyrosin, Phe = Phenylalanin, Orn = Ornithin, Lys = Lysin, His = Histidin, Arg = Arginin.

Lebenslauf

- Geboren am 08.09.1970 in Rosenheim
- 1976-1980 Grundschule Vachendorf, Landkreis Traunstein
- 1980-1982 Chiemgau-Gymnasium Traunstein
- 1981-1989 Landschulheim Schloß Ising, Ising am Chiemsee
- Juni 1989 Allgemeine Hochschulreife, Landschulheim Schloß Ising
- 1989 -1996 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Staatsexamen 1996, Approbation 1997
- 1997-1998 Ärztin im Praktikum, Abteilung für Orthopädie und Sportorthopädie, Klinikum Rosenheim (Chefarzt Dr. R. Finsterwalder, Dr. F. Hoffmann)
- 1999-2000 Assistenzärztin Chirurgie und Handchirurgie, Praxisklinik München West (Prof. Dr. P. Krueger, Dr. A. Neumann)
- 2000-2001 Assistenzärztin Orthopädie, Orthopädische Gemeinschaftspraxis (Dres. Kaiser, Wunderlich, Bingmann, München)
- 2001-2002 Assistenzärztin Orthopädie, Klinikum Berchtesgadener Land (Chefarzt Dr. L. Weh)
- 2002-2004 Assistenzärztin Orthopädie, Orthozentrum München, Orthopädische Klinik (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. H.M. Mayer)
- seit 05/2004 Fachärztin für Orthopädie, Abteilung für Knie-, Hüft- und Schulterchirurgie, Orthozentrum München, Orthopädische Klinik (Chefarzt PD. Dr. med. M. Engelhardt)