

Aus der Neonatologie der Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Hepp
jetziger komm. Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese
Leiter der Neonatologie: Prof. Dr. med. Andreas Schulze



Brauchen sehr unreife Frühgeborene eine semi-elementare Nahrung für den Nahrungsaufbau?

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

vorgelegt von
Marion Selinger

aus
Bad Urach

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Koletzko
Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Mansmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2005

Meinem Dad

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1. EINLEITUNG	1
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	5
2.1. Grundlagen der enteralen Ernährung Frühgeborener	5
2.1.1. Nahrungsaufbau	5
2.1.2. Nährstoffe	6
2.1.2.1. Proteine	6
2.1.2.2. Lipide	8
2.1.2.3. Kohlenhydrate	10
2.1.2.4. Mineralstoffe	11
2.1.2.5. Spurenelemente	15
2.1.2.6. Vitamine	17
2.1.2.7. Energie	20
2.1.2.8. Osmolarität	20
2.1.3. Nahrungen	21
2.1.3.1. Muttermilch	22
2.1.3.2. Muttermilchverstärker	32
2.1.3.3. Formelnahrung	36
2.1.3.3.1. Frühgeborenennahrung	38
2.1.3.3.2. Hydrolysate	41
2.2. Nekrotisierende Enterocolitis	46
2.2.1. Ätiologie, Pathogenese	46
2.2.2. Pathologie	53
2.2.3. Klinische Symptomatik, Diagnostik und Therapie	54
2.2.4. Prävention	56
3. METHODIK	59
3.1. Patientenkollektiv	59
3.1.1. Einschlusskriterien	59
3.1.2. Ausschlusskriterien	60
3.2. Produkte	60
3.2.1. Alprem A	60
3.2.2. Alprem B	61
3.2.3. FM 85 [®]	61
3.3. Studiendesign	62
3.3.1. Fütterungstechnik	62
3.3.2. Enteraler Nahrungsaufbau	62
3.3.3. Parenterale Ernährung	63

3.4.	Datenerfassung	63
3.5.	Auswertung	64
3.6.	Statistik	65
3.7.	Ethik	65
4.	ERGEBNISSE	67
4.1.	Patientenbasisdaten	67
4.2.	Nahrungszufuhr	68
4.2.1.	Nahrungszufuhr enteral	69
4.2.2.	Kalorienzufuhr	70
4.2.2.1.	Kalorienzufuhr enteral	70
4.2.2.2.	Kalorienzufuhr parenteral	71
4.2.2.3.	Kalorienzufuhr gesamt	73
4.2.3.	Kumulierte Nahrungs- und Kalorienzufuhr	74
4.3.	Gewichtsverlauf	75
4.4.	Magenreste	76
4.4.1.	Frequenz	76
4.4.2.	Menge	78
4.5.	Stuhlgang	79
4.5.1.	Frequenz	79
4.5.2.	Anspülungen	81
4.6.	Frühgeborene unter 26 SSW	82
4.7.	Nekrotisierende Enterocolitis	82
4.8.	Andere Komplikationen	82
5.	DISKUSSION	83
5.1.	Diskussion der Methodik	83
5.1.1.	Aktualität der Fragestellung	83
5.1.2.	Repräsentativität der Studiengruppen und Selektionseffekte	83
5.1.3.	Studiennahrungen	84
5.1.4.	Datenerfassung und statistische Auswertung	84
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	86
5.2.1.	Enteraler Nahrungsaufbau	86
5.2.2.	Magenreste	87
5.2.3.	Stuhlgang	88
5.2.4.	Nekrotisierende Enterocolitis	88
5.3.	Schlussfolgerung	88
5.4.	Ausblick	92
6.	ZUSAMMENFASSUNG	95
	LITERATUR	97
	ANHANG	113
	DANKSAGUNG	119
	LEBENS LAUF	121

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGA	Appropriate for Gestational Age
APGAR	Punktesystem z. Vitalitätsbeurteilung d. Neugeborenen anhand bestimmter Befunde
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMC	Bone Mineral Content
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSSL	Bile Salt Stimulated Lipase
Ca	Calcium
CO₂	Kohlendioxid
Da	Dalton
DNA	Deoxyribonucleic Acid
E. coli	Escherichia coli
EGF	Epidermal Growth Factor
ELBW	Extremely Low Birth Weight (Geburtsgewicht < 1.000 g)
EPO	Erythropoetin
ESPGAN	European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition
ET	Errechneter Termin
et al.	et alii
GA	Gestationsalter
GH	Growth Hormon
GINI	German Infant Nutrition Intervention Program
GIP	Gastrisches Inhibitorisches Polypeptid
GMCSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HA	Hypoallergen (Nahrung)
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IGF	Insulin like Growth Factor

Abkürzungsverzeichnis

IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
IQ	Intelligenzquotient
IU	International Unit
kU	Kilounit
LBW	Low Birth Weight (Geburtsgewicht < 2.500 g)
LC-PUFA	Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LT	Lebenstag
MCT	Medium Chain Triglycerides
µg	Mikrogramm
MM	Muttermilch
mmol	Millimol
mOsm	Milliosmol
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
OP	Operation
P	Phosphat
PAF	Platelet Activating Factor
PAF-AH	Platelet Activating Factor Acetylhydrolase
PC	Personal Computer
PE	Polyethylen
pH	pondus hydrogenii
PP	Polypropylen
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
RDS	Respiratory Distress Syndrome
RNA	Ribonucleic Acid
SD	Standard Deviation
SGA	Small for Gestational Age
sIgA	Sekretorisches Immunglobulin A
SMC/IGF	Somatomedin-C/Insulin like Growth Factor
SSW	Schwangerschaftswoche

Abkürzungsverzeichnis

TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Thyreotropin)
VLBW	Very Low Birth Weight (Geburtsgewicht < 1.500 g)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

**„You cannot feed a baby with mathematics;
you must feed them with brains.“**

Abraham Jacobi (1830 – 1919)

1. EINLEITUNG

Nach der 1986 revidierten WHO-Klassifikation werden Kinder, die mit einem Gestationsalter von weniger als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) geboren werden, als Frühgeborene bezeichnet.

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Prognosen für (sehr kleine) Frühgeborene hinsichtlich ihrer Überlebensraten und ihrer unbeschadeten weiteren Entwicklung stetig verbessert.

Diese verminderte Mortalität Frühgeborener hat sicherlich zum großen Teil zur positiven Entwicklung der perinatalen Sterblichkeit beigetragen, welche seit den 50er Jahren kontinuierlich abgenommen hat und derzeit jährlich bei, in den industrialisierten Ländern relativ konstanten, 6‰ liegt.^{21,22,166,218}

Von den in Bayern zur Zeit jährlich etwa 115.000 lebend geborenen Kindern sind knapp 6% untergewichtige Neugeborene (LBW) sowie jeweils 0,6% sehr untergewichtige Kinder (VLBW) und extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW).^{21,22,218}

Bezogen auf das Geburtsgewicht unterscheidet man untergewichtige Neugeborene (Geburtsgewicht < 2.500 g, LBW – low birth weight infants), sehr untergewichtige Neugeborene (Geburtsgewicht < 1.500 g, VLBW – very low birth weight infants) und extrem untergewichtige Neugeborene (Geburtsgewicht < 1.000 g, ELBW – extremely low birth weight infants).

Der Begriff SGA (small for gestational age infants) bezeichnet Kinder, deren Geburtsgewicht unterhalb der 10. Gewichtspersentile für ihr Gestationsalter liegt. Kinder, deren Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Gewichtspersentile für ihr Gestationsalter liegt, werden als AGA (appropriate for gestational age infants) bezeichnet.

Waren die Aussichten für kleinste Frühgeborene noch vor einigen Jahrzehnten infaust, überleben heute von den Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g 90% (im Vergleich 1985: 73%) und 65% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.000 g (im Vergleich 1985: 35%) die Perinatalperiode.^{21,22,168,187}

Diese positiven Veränderungen der Überlebensrate sind sicherlich zum Großteil den in den letzten 10 bis 15 Jahren stetig optimierten Diagnose- und Behandlungsverfahren in der Neonatologie zu verdanken.^{168,187,199}

So resultiert die drastische Senkung der neonatalen Mortalität nachweislich aus der Zentralisierung der Risikogeburten in Perinatalzentren (d.h. Verlegung der Schwangeren vor der Entbindung), der präpartalen Gabe von Glucocorticoiden an die Schwangere zur Induktion der körpereigenen Surfactant-Bildung beim Kind (sog. Lungenreife) und der postpartalen Gabe von Surfactant in die kindliche Lunge.^{77,92,128,155,167,185,199,212}

Durch die gestiegenen Überlebensraten unreifer Frühgeborener ist auch die Suche nach geeigneten Spezialnahrungen für dieses Patientenkollektiv weiter in den Vordergrund gerückt. Gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen stellt der Nahrungsaufbau Ärzte und Pflegekräfte vor eine große Anzahl an Problemen.

Der Entwicklungsstand des Verdauungssystems ist längst noch nicht dem eines Reifgeborenen gleichwertig,^{30,57} was sowohl mangelnde motorische Leistungen wie Schlucken und Peristaltik, als auch die insuffiziente Ausstattung des Gastrointestinaltrakts mit Enzymen und Hormonen betrifft. Auf neonatologischen Intensivstationen führt dies zu einem vermehrten Auftreten von Komplikationen wie Magenresten vor der nächsten Nahrungsgabe, Blähungen und Obstipation. Außerdem besteht nach Ansicht einiger Autoren bei zu schneller und unangepasster Steigerung der Milchnahrung die Gefahr einer Nekrotisierenden Enterocolitis (NEC).^{122,131}

Diese diffizilen Bedingungen erfordern besonders sorgfältige und behutsame Methoden beim enteralen Nahrungsaufbau und die Auswahl einer diesem speziellen Patientengut gerecht werdenden Nahrung.

Da Muttermilch, der „Goldstandard“ bei der Ernährung reifer Neugeborener, bei Müttern Frühgeborener häufig nicht in ausreichenden Mengen zur Verfügung steht, kommen meist, zumindest für einen gewissen Zeitraum, industriell gefertigte Formelnahrungen zur Anwendung. Um den Anforderungen unreifer Frühgeborener gerecht zu werden, sind diese Formelnahrungen so gut wie möglich den speziellen Ansprüchen dieser kleinen Patienten angepasst.

Bei der Entwicklung solcher Spezialnahrungen sind viele Besonderheiten des Frühgeborenen im Vergleich zu einem reifgeborenen Kind zu beachten. So besitzen Frühgeborene kaum körpereigene Reserven und sind daher stets auf eine optimale Versorgung mit Nährstoffen von außen angewiesen. Auf der anderen Seite können sie aufgrund eingeschränkter Stoffwechsellleistungen und eingeschränkter Nierenfunktion eine übermäßige Nährstoffzufuhr schlechter kompensieren.

Dem Proteinanteil wird nunmehr, aufgrund seiner Bedeutung als Hauptlieferant der Substrate zur Synthese körpereigener Substanz, bei der Produktion von Formulanahrung besondere Beachtung geschenkt. In den letzten Jahren konnten sich so verstärkt Proteinhydrolysate auf dem Markt etablieren. Der Verwendung von Proteinhydrolysaten liegt die Vorstellung zu Grunde, eine Nahrungsquelle anzubieten, die leicht bekömmlich und verwertbar ist und die der Sorge um eine Sensibilisierung gegen Kuhmilchprotein Rechnung trägt.

Gegenstand der vorliegenden Forschungsarbeit ist nun die Frage, ob Unterschiede zwischen einer partiell hydrolysierten Frühgeborenenmischung und einer semi-elementaren Spezialnahrung hinsichtlich der Verträglichkeit und der Eignung zum raschen Nahrungsaufbau bei sehr kleinen Frühgeborenen bestehen.

Zu diesem Zweck wurden in einer prospektiven klinischen Studie sehr kleine Frühgeborene in zwei Gruppen randomisiert, welche entweder eine Formelnahrung für Frühgeborene auf Hydrolysatbasis oder eine spezielle semi-elementare (Säuglings-)Diät-nahrung erhielten. In der Folge wurden während des stationären Aufenthalts der Nahrungsaufbau und eventuelle Komplikationen bei diesen Kindern ausführlich dokumentiert und in Bezug auf Differenzen zwischen den beiden Studiengruppen evaluiert. Besondere Beachtung fanden dabei die enteral gegebenen Nahrungsmengen in Verbindung mit der Kalorienzufuhr und der Gewichtszunahme sowie Magenreste und Stuhlgang.

Zur Veranschaulichung der eingangs erwähnten außerordentlichen Bedeutung des Nahrungsaufbaus bei sehr kleinen Frühgeborenen im Hinblick auf ihre kurz- und langfristige Entwicklung und des Einflusses der in diesem Patientenkollektiv gehäuft auftretenden schwerwiegenden Erkrankung Nekrotisierende Enterocolitis (NEC), werden zuvor nochmals die Grundlagen der enteralen Ernährung Frühgeborener und die Basisinformationen zur NEC näher erläutert.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1. Grundlagen der enteralen Ernährung Frühgeborener

2.1.1. Nahrungsaufbau

Die optimale Art der Ernährung für die steigende Anzahl immer kleinerer überlebender Frühgeborener zu finden, ist auch mit unserem heutigen Wissensstand noch sehr schwierig, Gegenstand heißer Diskussionen und einer nicht geringen Zahl an klinischen Studien. Auch wenn die nutritiven Bedürfnisse unreifer Frühgeborener nicht genau bekannt sind, erscheint es dennoch logisch, die Ernährung auf ein der In-Utero-Entwicklung entsprechendes Wachstum abzustimmen, so dass eine dem postkonzeptionellen Alter entsprechende Zunahme an Länge und Gewicht sowie Retention der verschiedenen Nährstoffe und Mineralien erreicht wird.^{6,35,172}

Heutzutage herrscht die Meinung vor, dass die enterale Ernährung Frühgeborener so schnell wie möglich, im Sinne einer „Minimalen Enteralen Ernährung“,¹ begonnen werden sollte.^{28,29,32,239,243} Viele Verdauungsfunktionen sind beim Frühgeborenen noch nicht genügend entwickelt, was sich sowohl in einer mangelnden motorischen Leistung z.B. des Schluckakts und der Darmperistaltik,³³ als auch in einer ungenügenden Hormon- und Enzymausschüttung des Gastrointestinaltrakts zeigt.⁵⁷ Neuere Untersuchungen belegen, dass sich die Reifung des Gastrointestinaltrakts durch einen vorsichtigen, aber frühen Nahrungsaufbau beschleunigen lässt.^{4,26,52,134} So ergaben Untersuchungen von Dunn et al.,⁵⁸ La Gamma und Brown,¹²² McClure und Newell^{145,146} und Slagle und Gross,²¹⁷ dass dieses „Gut Priming“ den Zeitraum parenteraler Ernährung verkürzte und eine ausschließlich enterale Ernährung rascher erreicht werden konnte. Dunn et al.⁵⁸ beobachteten außerdem eine verminderte Inzidenz an Cholestase, einen schnelleren Abfall der Bilirubinwerte, somit weniger Zeit unter Phototherapie und einen verbesserten Calcium- und Phosphatmetabolismus. Berseth und Nordyke³¹ konnten zeigen, dass die Darmmotorik von Frühgeborenen unter Gabe von Formelnahrung schneller ausreifte als die derer, welche nur Wasser enteral erhielten. Aus dieser Studie lässt sich schließen, dass ein verzögerter enteraler Nahrungsaufbau die Ausbildung einer regelhaften Darmmotilität ungünstig beeinflusst. Hughes und Dowling⁹⁶ weisen im Tierversuch eine Atrophie der Darmmucosa und eine verminderte Enzymaktivität im Gastrointestinaltrakt schon nach drei Tagen ausschließlich parenteraler Ernährung nach.

Trotzdem zögern viele Kliniken den Beginn der oralen Fütterungsversuche immer noch hinaus, mit der jahrelang kommunizierten Befürchtung, ein früher enteraler Nahrungsbeginn wäre mit einer erhöhten Inzidenz an nekrotisierenden Enterocolitiden (NEC) vergesellschaftet. Sowohl Ostertag et al.¹⁷⁰ als auch Genzel-Boroviczény et al.⁶⁹ konnten jedoch nachweisen, dass ein „Gut Priming“¹⁴⁹ mit kleinsten Mengen Nahrung schon kurz nach der Geburt nicht zu einer Erhöhung der Inzidenz an NEC führte. In den letzten Jahren wird selbst bei sehr kranken oder mechanisch beatmeten Frühgeborenen ein frühzeitiger Start der Ernährung nach dem Prinzip der „Minimalen Enteralen Ernährung“ propagiert, da auch diese Kin-

der von den genannten Vorteilen profitieren und keine negativen Auswirkungen zu erwarten sind.^{1,224}

Üblicherweise erhalten Frühgeborene derzeit als Start der enteralen Ernährung gleich nach der Geburt bzw. wenige Stunden später geringe Mengen an Glukoselösung. Daran schließt sich am ersten oder zweiten Lebenstag die Gabe einer Milchnahrung an. Entsprechend dem klinischen Bild und Laborparametern wird die tägliche Nahrungsmenge und –konzentration, unter ergänzender Substitution durch parenterale Gabe von Nährstoffen, allmählich gesteigert. Zu beachten ist, dass beim Nahrungsaufbau Frühgeborener auf Intensivstationen die Geschwindigkeit der Magenentleerung und in dem Zusammenhang beobachtete Magenreste eine bedeutende Rolle spielen. Frühgeborene weisen eine sehr geringe Magenkapazität auf, so dass die Fütterungen normalerweise in relativ kurzen Abständen von drei Stunden erfolgen. Um die Verdauungskapazität der Kinder nicht zu überfordern, ist es üblich, vor der nächsten Mahlzeit die noch verbliebenen Magenreste mittels Aspiration über eine Magensonde abzusaugen und die zu gebende Nahrungsmenge darauf abzustimmen. Nur geringe bzw. keine Magenreste sollten eine weitere Steigerung des Volumens oder der Konzentration erlauben, da sich eine Nahrungsintoleranz, wie Studien belegen,^{15,164} häufig in vermehrten Magenresten widerspiegelt. Somit können unter anderem die Anzahl und das Volumen von Magenresten bei Gabe der verschiedenen Milchnahrungen Anhaltspunkte für die Verträglichkeit derselben sein.

Obstipation oder Blähungen kommen als weitere Anzeichen einer Nahrungsintoleranz in Betracht,¹⁹³ daher sollte auch das regelmäßige Absetzen von Stuhl als Parameter für die Verträglichkeit der verwendeten Nahrung dienen.

2.1.2. Nährstoffe

Die Ernährung Frühgeborener muss in ihrer Zusammensetzung viele Besonderheiten, die das Frühgeborene vom Reifgeborenen unterscheiden, berücksichtigen. Frühgeborene besitzen beispielsweise kaum körpereigene Reserven, daher sind sie in ihrer Versorgung mit Nährstoffen ständig auf eine optimale Zufuhr von außen angewiesen. Auf der anderen Seite kann der Organismus eine Überbelastung mit Nährstoffen nur schlecht kompensieren, da Stoffwechsellleistungen und Nierenfunktion noch stark eingeschränkt sind.

2.1.2.1. Proteine

Die Ernährungskommission der ESPGAN³⁵ empfiehlt in ihren Richtlinien für die Ernährung Frühgeborener einen Proteingehalt von 2,25 – 3,1 g/100 kcal. Daraus ergibt sich bei einer Kalorienzufuhr von 130 kcal/kg/die die Menge von 2,9 – 4,0 g Protein pro kg und Tag. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Ziegler et al.,²⁴⁵ die, ausgehend von der durchschnittlichen

intrauterinen Proteinakkumulationsrate, eine optimale Eiweißzufuhr von 3,0 – 4,0 g/kg/die ermittelten. Diese Empfehlungen liegen deutlich über denen für den Proteingehalt „normaler“ Säuglingsanfangsmilchen, da Frühgeborene aufgrund ihres raschen Wachstums einen höheren Proteinbedarf als reifgeborene Säuglinge haben. Das Ernährungskomitee der American Academy of Pediatrics geht deshalb noch weiter und empfiehlt sogar eine Proteinzufuhr für Frühgeborene nicht unter 3,5 g/kg/die.⁶

Die Proteinzufuhr beeinflusst nicht nur das Wachstum, sondern auch die spätere psychomotorische Entwicklung. So konnten Lucas et al.¹⁴¹ in einer prospektiven Studie zeigen, dass Frühgeborene, die mit einer Protein-angereicherten Frühgeborenenmilch ernährt worden waren, im korrigierten Alter von 18 Monaten bei einem Entwicklungstest signifikant bessere Ergebnisse erzielten als die mit einer Standardnahrung für Reifgeborene gefütterten Frühgeborenen. Auch die im Alter von 7½ – 8 Jahren getesteten kognitiven Fähigkeiten waren bei den mit Standardsäuglingsmilch ernährten ehemaligen Frühgeborenen weniger ausgeprägt.¹³⁹

Auf der anderen Seite führt eine zu hohe Eiweißgabe (über 6 g/kg/die) zu metabolischer Azidose, Azotämie, Fieber, Lethargie und erhöhten Aminosäurespiegeln, die neurologische Schäden verursachen können.^{6,75,91,180} So fanden Goldman et al.⁷⁵ bei Nachuntersuchungen ehemaliger Frühgeborener, die eine tägliche Proteinzufuhr von 6,0 – 7,2 g/kg erhalten hatten, im Alter von drei und sechs Jahren niedrigere IQ-Werte als in der Vergleichsgruppe, die 3,0 – 3,6 g/kg/die Eiweiß zugeführt bekommen hatten, und des Weiteren eine erhöhte Inzidenz an Strabismus.

Die Proteinquantität darf jedoch nicht isoliert betrachtet werden. Für eine optimale Entwicklung des Frühgeborenen ist auch die Aminosäurezusammensetzung von entscheidender Bedeutung. Die Unreife einiger hepatischer Enzymsysteme beim Frühgeborenen äußert sich unter anderem in einem eingeschränkten Aminosäurenmetabolismus. So müssen wahrscheinlich einige Aminosäuren wie Tyrosin, Cystein, Taurin und Histidin, die Erwachsene oder reife Neugeborene synthetisieren können, beim Frühgeborenen als essentiell angesehen werden.¹⁵² Beispielsweise bedingt die unzureichende Cystathionase-Aktivität eine begrenzte Umwandlung von Methionin zu Cystein^{163,180} und folglich auch eine verminderte Synthese von Taurin.⁶⁸ Glutamin, das als essentiell bei schwer kranken Patienten angesehen wird, scheint in erhöhten Konzentrationen bei Frühgeborenen die Morbidität insgesamt zu vermindern. Neu et al.¹⁶² fanden bei Frühgeborenen, die enteral mit Glutamin supplementiert wurden, eine geringere Inzidenz an Sepsis, einen schnelleren Nahrungsaufbau, eine höhere Nahrungstoleranz sowie eine kürzere Klinikaufenthaltsdauer als in der Vergleichsgruppe ohne zusätzliche Glutamingabe.

Ebenso kann sich aber auch eine Überlastung des Organismus mit Aminosäuren, deren Abbau nur unzureichend erfolgt, ungünstig auf die spätere psychomotorische und intellektuelle Entwicklung auswirken. Mamunes et al.¹⁴³ wiesen dies z.B. bei Folgeuntersuchungen von Kindern mit vorübergehender Hypertyrosinämie im Neugeborenenalter nach.

2.1.2.2. Lipide

Heutzutage sieht die Empfehlung der Ernährungskommission der ESPGAN² für die Ernährung Frühgeborener einen Fettgehalt von 4,4 – 6,0 g/100 kcal vor. Bei einer Kalorienzufuhr von 130 kcal/kg/die entspricht das einer Zufuhr von minimal 5,7 g Fett pro kg und Tag. Diese Fettmenge gewährleistet mit dem geforderten Anteil von 40 – 50% der Gesamtenergie⁶ eine ausreichend hohe Energiedichte der Nahrung bei gleichzeitiger geringer osmotischer und metabolischer Belastung.¹¹⁰ Eine Lipidzufuhr von mehr als 9,0 g/kg/die wird dagegen als unnötig erachtet.³⁵

Die Fettqualität wird durch den Gehalt an mittelkettigen Triglyceriden (Medium Chain Triglycerides, MCT) und vor allem ungesättigten und essentiellen Fettsäuren bestimmt.

Bei Frühgeborenen ist die Fettresorptionsrate durch einen verminderten Gallensäurepool und eine geringere Aktivität der Pankreaslipase eingeschränkt.⁸⁴ Um dennoch eine akzeptable Fettabsorptionsquote zu erreichen, werden zur Ernährung Frühgeborener gerne mittelkettige Triglyceride eingesetzt, da MCT zu ihrer Verdauung und Resorption keine Pankreaslipase und Gallensäuren benötigen, zudem direkt via Pfortader zur Leber transportiert werden, und somit schneller verstoffwechselt werden können.⁹⁸ Sulkers et al.²²⁰ bestätigten dies in ihren Untersuchungen. Im Gegensatz dazu konnten Hamosh et al.⁸⁶ keine Verbesserung der Fettresorption durch MCT feststellen, jedoch enthielt die von ihnen verwendete MCT-freie Nahrung statt MCT mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die ebenfalls sehr gut resorbiert werden. Deren Gehalt sollte nach den Empfehlungen der ESPGAN jedoch nicht zu hoch sein.²

Trotz verbesserter Fettresorption durch die Zufuhr von MCT verändert sich die Energiezufuhr für das Kind und damit auch die Gewichtszunahme nicht, da mittelkettige Triglyceride einen deutlich niedrigeren Energiegehalt pro Gramm Gewicht aufweisen als langkettige Triglyceride.¹¹⁰

Für eine MCT-Zufuhr bei Frühgeborenen sprechen dennoch Vorteile wie eine wirksame Hypoglykämie-Prophylaxe aufgrund der schnelleren Verfügbarkeit der zugeführten Energie und eine durch die erhöhte Fettresorption indirekt verbesserte Calcium-Resorption.^{201,219}

Der Anteil der mittelkettigen Triglyceriden am Gesamtfettgehalt sollte 40% nicht überschreiten, um potenzielle metabolische Nachteile zu vermeiden.³⁵

Bei der Fettqualität legen ESPGAN und American Academy of Pediatrics besonderen Wert auf eine ausreichende und ausgewogene Zufuhr von essentiellen Fettsäuren. So wird für die mehrfach ungesättigte Linolsäure von der American Academy of Pediatrics ein Mindestgehalt von 300 mg/100 kcal empfohlen,⁵ während die ESPGAN noch weiter geht und einen Anteil von 4,5 – 10,8% der Gesamtenergie, entsprechend 500 – 1.200 mg/100 kcal, fordert und zugleich für den Quotient Linolsäure : α -Linolensäure einen Bereich von 5 – 15 empfiehlt.²

Ein Mangel an Linolsäure führt vor allem bei Frühgeborenen, die nur geringe körpereigene Reserven haben, zu Gedeihstörungen und trockenen, schuppigen Hautläsionen,^{98,110}

während eine übermäßige Zufuhr möglicherweise eine vermehrte Bildung von Lipidperoxiden, eine gestörte Arachidonsäure- und Eicosanoidsynthese sowie eine Immunsuppression bewirken kann.^{2,110}

Ein ausgewogenes Linolsäure- α -Linolensäure-Verhältnis scheint wichtig, da Linolsäure (C18:2 n-6) und α -Linolensäure (C18:3 n-3) im Stoffwechsel um das gleiche Enzym δ -6-Desaturase konkurrieren, wobei die n-3-Fettsäure eine ungleich höhere Bindungsaffinität an dieses für die weitere Metabolisierung geschwindigkeitsbestimmende Enzym aufweist. Somit würde ein Überwiegen der α -Linolensäure eine Hemmung der Metabolisierung der n-6-Fettsäure nach sich ziehen.^{2,98,110}

Im letzten Jahrzehnt rückte das Interesse an der Rolle der langkettigen Polyenfettsäuren mit 20 bzw. 22 Kohlenstoffatomen (LC-PUFA, Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids) im Entwicklungsprozess immer mehr in den Vordergrund. Das besondere Augenmerk liegt dabei auf deren wichtigsten physiologischen Vertretern Arachidonsäure (C20:4 n-6) und Docosahexaensäure (C22:6 n-3). Bei Frühgeborenen ist die Kapazität zur Eigensynthese von LC-PUFA aus Polyenfettsäuren mit 18 Kohlenstoffatomen nur sehr begrenzt vorhanden. Weil aber in den ersten Lebensmonaten der Bedarf an LC-PUFA möglicherweise die endogene Synthesekapazität des Frühgeborenen übersteigt,^{50,111,228} sollten diese Fettsäuren nach Ansicht der ESPGAN in dieser Periode als essentiell angesehen werden. Da der Mindestbedarf an n-3 und n-6 LC-PUFA für eine optimale Entwicklung nicht bekannt ist, wäre es laut ESPGAN wünschenswert, wenn der Gehalt dieser Polyenfettsäuren in Frühgeborenenahrungen zumindest dem von Muttermilch entspräche, d.h. n-6 LC-PUFA 1% und n-3 LC-PUFA 0,5% der Gesamt-Fettsäuren.²

LC-PUFA spielen eine unentbehrliche Rolle als Vorläufersubstanzen bei der Synthese von Eicosanoiden, zu denen unter anderem die Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane gehören, außerdem dienen sie als wichtige Strukturkomponenten in allen Membransystemen. So enthalten z.B. die Phospholipid-Membranen im ZNS und die Photorezeptoren der Retina relativ hohe Konzentrationen an Arachidon- und Docosahexaensäure.^{110,240} Im Tierexperiment gelang es Koletzko,¹⁰⁹ einen Zusammenhang zwischen LC-PUFA-Deposition im sich entwickelnden Nervensystem und kognitiver Fähigkeit herzustellen. Uauy et al.²²⁹ und Carlson et al.⁴² konnten in Studien bei Frühgeborenen eine signifikante Korrelation zwischen der Docosahexaensäure-Verfügbarkeit und der Sehschärfe in den ersten Lebensmonaten nachweisen.

Auf der anderen Seite sollte ein zu hoher Gehalt an LC-PUFA (> 2% n-6 LC-PUFA, > 1% n-3 LC-PUFA) laut ESPGAN-Richtlinien vermieden werden, um das Risiko von Peroxidbildung zu minimieren.²

Außerdem sollte der Gehalt an Eicosapentaensäure (C20:5 n-3) den Gehalt an Docosahexaensäure nicht überschreiten. So kam es in klinischen Studien bei der Ernährung von Frühgeborenen mit einer Formelnahrung, die einen hohen Gehalt an Eicosapentaensäure (normalerweise in Muttermilch und kindlichen Geweben kaum enthalten) aufwies, zu ausgeprägten Gedeihstörungen und einer durch metabolische Konkurrenz bedingten Reduzierung der Arachidonsäure-Konzentration in den kindlichen Phospholipiden.^{41,42,93}

Eicosapentaensäure und Arachidonsäure besitzen strukturelle Ähnlichkeiten und können somit bei vielen biochemischen Reaktionen als physiologische Antagonisten in Konkurrenz treten.⁵⁴ Ein unphysiologisches Verhältnis zwischen diesen beiden Polyenfettsäuren sollte demnach unbedingt vermieden werden, da daraus eine gestörte Eicosanoidbiosynthese mit der Folge klinisch relevanter Nebenwirkungen wie Immunsuppression und verlängerter Blutungszeit resultieren kann.¹¹⁰

2.1.2.3. Kohlenhydrate

Kohlenhydrate dienen als wichtige Nährstoffe für eine normale Gehirnentwicklung.⁹⁰ So ist Glucose die wichtigste Energiequelle für Gehirn und sonstiges Nervengewebe.¹⁰³

Aufgrund der relativ großen Gehirnmasse im Verhältnis zum übrigen Körper, wenig Energiereserven und der fehlenden Fähigkeit auf drohende Hypo- oder Hyperglykämien angemessen zu reagieren,^{14,122} benötigen Neugeborene in der ersten Lebensphase recht hohe Mengen an Glucose.¹⁰³

Nach derzeitiger Ansicht der Ernährungscommission der ESPGAN gewährleistet ein Kohlenhydratgehalt von 7 – 14 g/100 kcal den geforderten Kohlenhydratanteil von 25 – 50% an der Gesamtenergieaufnahme¹⁶³ eines Frühgeborenen.

Auch wenn sehr kleine Frühgeborene prinzipiell in der Lage sind, die Lactose aus rein lactosehaltigen Nahrungen zu verwerten,¹⁰²⁻¹⁰⁴ sollte der Lactoseanteil in Frühgeborenenahrungen laut ESPGAN bei 3,2 – 12 g/100 kcal liegen. Anders als in Muttermilch vorhanden, empfiehlt die Ernährungscommission somit für Formelnahrung einen teilweisen Ersatz der Lactose durch andere Kohlenhydrate wie Glucose, Stärke-Hydrolysate (z.B. Maltodextrin) oder Saccharose mit der Intention, dadurch den noch unreifen Verdauungsapparat des Frühgeborenen zu entlasten; einerseits durch die Berücksichtigung der anfangs noch verminderten Lactaseaktivität,¹²⁶ andererseits durch die gleichzeitige Senkung der Osmolarität der zugeführten Nahrung.

Griffin und Hansen⁸¹ konnten kürzlich in einer Studie an Frühgeborenen sogar eine allgemein verbesserte Nahrungstoleranz bei Verwendung einer Nahrung mit nur geringem Lactosegehalt (< 5%) aufzeigen. Im Vergleich zu den mit einer handelsüblichen Frühgeborenenahrung ernährten Kindern profitierten die mit der Testnahrung gefütterten Frühgeborenen von einer signifikant höheren Kalorienaufnahme, einer schnelleren Gewichtszunahme, weniger Magenresten, einer geringeren Anzahl Tage ohne enterale Ernährung und wurden insgesamt schneller voll enteral ernährt.

Obwohl es für die Empfehlungen der ESPGAN zum Mindestgehalt an Lactose bei der Ernährung Frühgeborener keine wissenschaftliche Basis gibt, sollte eine lactosefreie Formel dennoch vermieden werden, und zwar sowohl aus Gründen einer möglichst der „natürlichen“ Ernährung mit Muttermilch angepassten Ernährungsweise, als auch, um die enterale Aufnahme von Calcium und Magnesium zu fördern.^{35,103}

2.1.2.4. Mineralstoffe

Die Mineralstoffzufuhr bei Frühgeborenen muss unter Berücksichtigung des erhöhten Bedarfs in den ersten Lebensmonaten, der eingeschränkten intestinalen Resorption bestimmter Mineralstoffe und der noch nicht ausgereiften Nierenfunktion erfolgen.

Tabelle 1 gibt die derzeitigen Empfehlungen der ESPGAN und der American Academy of Pediatrics zum Mineralstoffbedarf Frühgeborener bei enteraler Ernährung wieder.^{5,6,35,225}

	ESPGAN	American Academy of Pediatrics
Calcium (mg)	70 – 140	140 – 160
Phosphat (mg)	50 – 90	95 – 108
Magnesium (mg)	6 – 12	≥ 6
Natrium (mg)	23 – 53	48 – 67
Kalium (mg)	90 – 152	66 – 98
Chlorid (mg)	57 – 89	–

Tabelle 1: Mineralstoffbedarf Frühgeborener (pro 100 kcal Nahrung)

Calcium und Phosphat

Calcium und Phosphat spielen bei der Skelettmineralisierung eine wesentliche Rolle. Ausreichend vorhandene Mengen an Calcium und Phosphat sind daher Voraussetzung für eine ungestörte Knochenmineralisation und ein normales Knochenwachstum bei Frühgeborenen.

Eine Calcium- und Phosphatdefizienz führt zu Mineralisationsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes. Erste Zeichen einer suboptimalen Knochenmineralisierung sind eine röntgenologisch nachweisbare leichtgradige Osteopenie (Grad 1), eine mäßige Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum und ein fehlender Anstieg des Mineralstoffgehalts des Knochens. Länger anhaltende und hochgradige Mangelversorgung kann zu den Symptomen einer Rachitis mit der Gefahr von Spontanfrakturen führen.

Beim Fetus steigt die Calcium- und Phosphat-Akkumulationsrate ab der 24. Schwangerschaftswoche markant an, da das fetale Skelett 80% seines Calcium- und Phosphatbedarfs im letzten Schwangerschaftsdrittel aufnimmt.¹¹² Dabei ist das Risiko Symptome eines Calcium- und Phosphatmangels zu entwickeln vor allem bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.500 g sehr hoch und nimmt umgekehrt proportional zum Geburtsgewicht zu.^{6,173}

Der Calcium-Gehalt des Körpers wird durch die intestinale Resorptionsrate gesteuert. In Abhängigkeit von Vitamin D wird Calcium im Duodenum aktiv resorbiert und durch passive Diffusion absorbiert.¹¹³

Zusätzlich hängt die Calcium-Resorptionsrate von einer Reihe von Faktoren in der Nahrung ab, wie Lactosegehalt, Quantität und Qualität der Nahrungslipide, Art der Calcium- und Phosphatverbindungen und Calcium-Phosphat-Quotient. So steigert z.B. eine zusätzliche moderate Phosphatgabe die Calcium-Absorption und -Retention, während sehr hohe Phosphatdosen, wie auch eine extreme Reduzierung des Nahrungsphosphats, die Calciumaufnahme behindern können. Hohe Lipiddosen können ebenfalls die Calciumabsorption einschränken, dagegen wird die Wirkung hoher Lactosemengen noch kontrovers diskutiert.¹¹³

Die Phosphatabsorption erfolgt im gesamten Dünndarm sowohl durch passive Diffusion als auch durch aktive Resorption zusammen mit Natrium, ist jedoch im Jejunum am höchsten und im Ileum am niedrigsten.¹¹³

Im Gegensatz zu Calcium wird die Höhe der Phosphataufnahme von nicht so vielen Faktoren beeinflusst und ist daher normalerweise relativ konstant.

Da Frühgeborene große intra- und interindividuelle Unterschiede in der Calcium- und Phosphatresorption und dem Calcium- und Phosphatbedarf aufweisen (abhängig vor allem von Alter und Wachstumsrate) und somit eine für alle Frühgeborenen gleichermaßen gültige Empfehlung für Menge und Dauer der Calcium- und Phosphatsupplementation nicht gegeben werden kann, orientieren sich die von ESPGAN und American Academy of Pediatrics gegebenen Empfehlungen zur Calcium- und Phosphatsupplementation an den intrauterinen Akkumulationsraten des Fetus.¹⁶³

Um den individuellen Bedürfnissen der Frühgeborenen gerecht zu werden, müssen daher die Parameter des Calcium- und Phosphatstoffwechsels (Calcium und Phosphat im Serum und Urin, alkalische Phosphatase im Serum) sorgfältig kontrolliert und die Supplementation den aktuellen Werten entsprechend angepasst werden. Zu diesem Zweck ist die Bestimmung der Calcium- und Phosphat-Ausscheidung im Urin eine einfache und praktikable, nicht invasive Methode, um die Zufuhr dem individuellen Bedarf anzupassen, wobei die Calciumausscheidung im Urin bei 1 – 2 mmol/l und die Phosphatausscheidung bei 0,03 – 0,06 g/l (1 – 2 mmol/l) liegen sollte.^{70,177,225}

Calcium und Phosphat sollten des Weiteren nach den Empfehlungen von ESPGAN und American Academy of Pediatrics immer gemeinsam substituiert werden. Bei alleiniger Calciumgabe drohen Hypercalcämie und hochgradige Calciurie, während eine Substitution nur mit Phosphat eine Hyperphosphatämie mit nachfolgender Hypocalcämie bedingen kann.¹¹³

Eine ausgewogene Supplementation ist jedoch nicht nur aus Gründen der Verhütung von Mangelerscheinungen notwendig. Auch eine zu hohe Calcium- bzw. Phosphatzufuhr hat negative Auswirkungen, wie z.B. reduzierte Fettabsorptionsraten, ein erhöhtes Risiko von Milch-Bolus-Obstruktionen durch unlösliche Kalkseifen und die Gefahr der Entwicklung einer

Nephrocalcinose, vor allem bei gleichzeitiger Diuretikatherapie und Flüssigkeitsrestriktion.^{11,113,177,179,233}

Großen Wert legen ESPGAN und American Academy of Pediatrics bei der Ernährung von Frühgeborenen auch auf die Calcium-Phosphat-Ratio.

In der Annahme, dass Hypocalcämie-Hyperphosphatämie-Syndrome und infolgedessen beobachtete Fälle von neonataler Tetanie und Krämpfen bei Frühgeborenen bedingt sind durch die unreife Kontrolle der Phosphathomöostase, empfiehlt die American Academy of Pediatrics eine Calcium-Phosphat-Ratio für Frühgeborenenahrung annähernd der in Muttermilch (2:1) bzw. mindestens zwischen 1,1:1 und 2,1:1, wie für Formelnahrung für Reifgeborene empfohlen.⁵ Die ESPGAN empfiehlt für Frühgeborenenahrung einen ähnlichen Calcium-Phosphat-Quotienten im Bereich von 1,4 – 2,0.³⁵

Magnesium

Bei Frühgeborenen, die mit Formelnahrung für Reifgeborene oder Frühgeborenenahrung ernährt wurden, ist bislang weder ein Magnesiummangel noch eine Magnesium-Intoxikation beschrieben worden.^{5,35}

Natrium, Kalium und Chlorid

Natrium, das wichtigste Elektrolyt der extrazellulären Körperflüssigkeit, hat eine große Bedeutung für das Säure-Basen-Gleichgewicht, den Wasserhaushalt und die Regulation des osmotischen Drucks.

Natriummangel führt zu einer Hyponatriämie mit konsekutiver Verlagerung von Extrazellulärflüssigkeit in die Zellen und der Gefahr eines Hirnödems durch Schwellung der Gehirnzellen. Des Weiteren können durch die Hyponatriämie selbst evtl. Krampfanfälle ausgelöst werden.¹⁰

Ein chronischer absoluter Natriummangel führt zu Gedeihstörungen. Als Ursache hierfür werden Sekundärwirkungen auf das Wachstum durch Mikrozirkulationsstörungen infolge Reduzierung des Blutvolumens angesehen.⁵¹

Das Risiko von Störungen der Natrium-Homöostase ist bei Frühgeborenen generell höher, da die Regelsysteme des Frühgeborenen, insbesondere die Nierenfunktion, noch unreif sind. Darüber hinaus wird die renale Elektrolytausscheidung des Frühgeborenen nicht nur von der Nierenfunktion, sondern auch von außen durch Infusionstherapie, Medikamentenzufuhr und Beatmungssituation beeinflusst.¹⁰

Bei der Natriumsupplementation sind zwei Phasen zu beachten: die unmittelbare postnatale Adaption und die anschließende stabile Phase, in der das Wachstum beginnt.

In den ersten Lebenstagen, dem Zeitraum der postnatalen Adaption, ist eine negative Wasser- und Natriumbalance, verbunden mit einer Gewichtsabnahme, physiologisch. Bauer und Versmold²⁰ wiesen nach, dass diese Gewichtsabnahme bedingt ist durch die Abnahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumen infolge Ausscheidung isotonischer Flüssigkeit. Bei hoher Natriumzufuhr zu diesem Zeitpunkt erhöht sich daher die renale Natriumausscheidung. Da jedoch bei Frühgeborenen die Fähigkeit zur Natriumausscheidung sehr begrenzt und variabel ist, besteht die Gefahr einer Natriumretention trotz höherer Ausscheidung. Kompensiert man die Natriumretention mit erhöhten Flüssigkeitsmengen, bleibt die physiologische Reduzierung des Extrazellulärvolumens aus. Die nachfolgend ausbleibende physiologische Gewichtsabnahme ist jedoch mit einer höheren Morbidität des Frühgeborenen, insbesondere einer erhöhten Inzidenz von Ductus arteriosus apertus, NEC und Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), verbunden.¹⁵⁶

Daher sind, um eine physiologische Gewichtsreduktion zu ermöglichen, frühe und hohe Natriumgaben zu vermeiden.

Nach der Phase der postnatalen Adaption ist hingegen eine ausreichende Natriumzufuhr notwendig, um ein adäquates Wachstum zu gewährleisten.

So ist bei sehr unreifen Frühgeborenen aufgrund einer verminderten Natrium-Rückresorption in den proximalen und distalen Tubuli der Niere der Natriumbedarf oftmals erhöht.¹⁵⁶

Eine präzise Empfehlung zur Natriumsupplementation kann somit angesichts der unterschiedlich entwickelten und unterschiedlich schnell heranreifenden Fähigkeit der Niere zur Regulation des Natriumspiegels nicht gegeben werden. ESPGAN und American Academy of Pediatrics empfehlen daher regelmäßige Kontrollen der Natrium-Plasmaspiegel und eine individuelle Anpassung der Natriumzufuhr.

Die Regulation der Kaliumhomöostase hingegen bereitet Frühgeborenen keine Probleme, die den von Natrium verursachten vergleichbar wären.

Chlorid bestimmt zusammen mit Natrium und Kalium die osmotische und ionale Beschaffenheit der Körperflüssigkeit.

Mangelhafte Chloridzufuhr führt zu Gedeihstörungen, beginnend mit einer unzureichenden Gewichtszunahme, und später auch zu einer Verminderung von Längen- und Kopfwachstum.^{10,35}

Ist bei Frühgeborenen eine Natrium-Supplementierung notwendig, sollte diese nach den Empfehlungen der ESPGAN und der American Academy of Pediatrics immer in Form von Natriumchlorid erfolgen. Die American Academy of Pediatrics betont zusätzlich, dass das Verhältnis der Summe von Natrium plus Kalium zu Chlorid mindestens 1,5 betragen sollte.

2.1.2.5. Spurenelemente

Den Spurenelementen sollte in der Ernährung Frühgeborener besondere Beachtung geschenkt werden. Bedingt durch geringe körpereigene Reservedepots, die vorwiegend im letzten Schwangerschaftsdrittel angelegt werden, und den hohen Bedarf infolge des raschen Wachstums bei Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen, kann eine unzureichende Zufuhr schnell zu Mangelerscheinungen führen.

Tabelle 2 gibt die derzeitigen Empfehlungen der ESPGAN und der American Academy of Pediatrics zur Versorgung Frühgeborener mit Spurenelementen bei enteraler Ernährung wieder.^{5,6,35}

	ESPGAN	American Academy of Pediatrics
Eisen (mg)	1,5 – 1,9*	1,7 – 2,5
Kupfer (µg)	90 – 120	90
Jod (µg)	10 – 45	5
Zink (mg)	0,55 (– 1,1)	0,5
Mangan (µg)	2,1 (– 7,5)	5

*max. 15 mg/die

Tabelle 2: Bedarf Frühgeborener an Spurenelementen (pro 100 kcal Nahrung)

Eisen

Eisen übt als Bestandteil von Häm- und Myoglobin eine lebenswichtige Funktion beim Transport und der Speicherung von molekularem Sauerstoff aus, und ist außerdem als Bestandteil der Atmungsenzyme bei der Zellatmung beteiligt.

Das Risiko für Frühgeborene, eine Eisenmangelanämie zu entwickeln, ist in den ersten Lebensmonaten aufgrund der hohen Wachstumsrate, der Zunahme des Blutvolumens, der geringen körpereigenen Reserven (Eisendepots werden erst im dritten Trimenon angelegt) und Eisenverlusten durch häufige Blutentnahmen deutlich gesteigert.^{5,6,163,173}

Deshalb empfehlen ESPGAN und American Academy of Pediatrics eine Eisensupplementierung für Frühgeborene spätestens ab dem zweiten Lebensmonat.^{35,173} Dennoch wird der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Supplementierung noch kontrovers diskutiert, da ein Beginn kurz nach der Geburt die durch die kürzere Lebenszeit fetaler Erythrozyten bedingte frühe „physiologische Frühgeborenenanämie“, die etwa im Alter von einem Monat auftritt, nicht verhindern kann.⁶

In Studien von Ehrenkranz⁶⁰ führte eine Eisensupplementierung bzw. –Nahrungsanreicherung schon kurz nach Geburt zu einem besseren Eisenstatus im Alter von ein bzw. zwei Mo-

naten, was das Risiko für eine Entwicklung der Spätform der Frühgeborenenanämie reduziert.

Jedoch erhöht eine frühe Eisen-Gabe (vor dem zweiten Lebensmonat) den Vitamin-E-Bedarf, deshalb empfiehlt die American Academy of Pediatrics in diesem Fall ein sorgfältiges Monitoring des Vitamin-E-Status.^{5,173}

Kupfer

Kupfer ist Bestandteil verschiedener Kupfer-Metallenzyme und außerdem an der Erythropoese beteiligt.

Bei Frühgeborenen ist das Risiko eines Kupfermangels durch die geringen Kupferdepots, die überwiegend im letzten Schwangerschaftsdrittel angelegt werden, und den hohen Bedarf während des Aufholwachstums erhöht.

Klinische Symptome eines Kupfermangels sind eine eisenresistente Anämie, Neutropenie und Osteoporose. Außerdem kann ein Kupfermangel auch zu Gedeih- und neurologischen Störungen führen.¹⁸³

Jod

Da Jod für die Bildung von Schilddrüsenhormonen essentiell ist, kann ein Jodmangel nach der Geburt die mentale Entwicklung und das Wachstum beeinträchtigen.

Das Risiko, Jodmangelercheinungen zu entwickeln, ist für Frühgeborene noch gesteigert, da sie eine unzureichende Jodzufuhr durch die Nahrung nicht durch eine höhere Jodretention ausgleichen können. Gleichzeitig sind aber auch Kompensationsmechanismen für einen Jodüberschuss noch nicht ausgereift.¹⁸³

Zink und Mangan

Zink ist Cofaktor für zahlreiche Enzyme, die insbesondere für die Zellentwicklung und das Zellwachstum von Bedeutung sind. Dazu gehören unter anderem die DNA- und RNA-Polymerasen.

Als erste klinische Zeichen eines jedoch selten beobachteten Zinkmangels bei Frühgeborenen wird eine Gedeihstörung beobachtet. Ein schwerer Zinkmangel äußert sich in charakteristischen Hautveränderungen.¹⁸³

Mangan ist Aktivator für zahlreiche Enzyme, wie z.B. Hydrolasen, Kinasen, Decarboxylasen und Transferasen. Mangelerscheinungen durch zu wenig Mangan sind bisher nicht bekannt.

2.1.2.6. Vitamine

Vitamine sind für zahlreiche Stoffwechselfunktionen essentiell. Frühgeborene sind häufiger anfällig für Vitaminmangelerscheinungen. Ursachen dafür sind geringe Vitamindepots zum Zeitpunkt der Geburt, ein erhöhter Bedarf aufgrund des rapiden Wachstums in den ersten Lebenswochen, eine eingeschränkte Resorption im Gastrointestinaltrakt und eine anfangs verminderte enterale Vitaminzufuhr.¹⁷³

Tabelle 3 gibt die derzeitigen Empfehlungen der ESPGAN und der American Academy of Pediatrics zum Vitaminbedarf Frühgeborener bei enteraler Ernährung wieder.^{2,5,6,35}

	ESPGAN	American Academy of Pediatrics
Vitamin A (µg)	90 – 150	800 (250 IU)
Vitamin D (IU)	800 – 1600 / die	400 / die
Vitamin E (mg)	0,6 – 10	≥ 0,5*
Vitamin K (µg)	4 (– 20)	≥ 4
Vitamin B ₁ (µg)	20 (– 250)	≥ 40
Vitamin B ₂ (µg)	60 (– 600)	≥ 60
Vitamin B ₆ (µg)	35 (– 250)	≥ 35
Vitamin B ₁₂ (µg)	≥ 0,15	≥ 0,15
Niacin (mg)	0,8 (– 5)	≥ 0,25
Folsäure (µg)	≥ 60	50
Pantothensäure (mg)	≥ 0,3	≥ 0,3
Biotin (µg)	≥ 1,5	≥ 1,5
Vitamin C (mg)	7 (– 40)	35

*zusätzliche orale Supplementation mit 5 – 25 IU/die

Tabelle 3: Vitaminbedarf Frühgeborener (pro 100 kcal Nahrung)

Vitamin A

Klinische Anzeichen eines Vitamin-A-Mangels sind bei enteral ernährten Frühgeborenen nicht bekannt. Allerdings konnte in einigen Studien die Inzidenz von Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) durch mehrmalige intramuskuläre Gabe von Vitamin A in Dosen zwischen 2.000 und 5.000 IU signifikant gesenkt werden.^{213,227}

Vitamin D

Die primäre Aufgabe des Vitamin D besteht in der Regulierung des Calcium- und Phosphatspiegels im Plasma auf Werte, die eine normale Knochenmineralisierung unterstützen. Hauptwirkungsort des Vitamin D ist die Darmschleimhaut, wo der aktive Transport von Calcium und Phosphat durch das Darmepithel stimuliert wird.¹¹³

Bei einer ungenügenden Vitamin-D-Zufuhr entwickelt sich das klinische Bild einer Rachitis.

Die frühere Auffassung, dass eine Unreife der hepatischen oder renalen Umwandlung von Vitamin D zu seinem wichtigsten biologisch aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol einen erhöhten Vitamin-D-Bedarf nach der Geburt bedingt, kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden.^{59,200}

Jedoch besteht bei Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel, da ihre körperlichen Reserven geringer und evtl. die intestinale Resorption infolge einer geringeren Gallensäurekonzentration vermindert sind. Der Umfang der Vitamin-D-Reserven eines Frühgeborenen zum Zeitpunkt seiner Geburt hängt dabei von Gestationsalter, mütterlicher Ernährung und mütterlicher Sonnenlicht-Exposition ab.^{35,59} Der spätere Vitamin-D-Bedarf von Frühgeborenen ist bei adäquater Calcium- und Phosphatzufuhr nicht höher als der von Reifgeborenen.

Somit sind der Bedarf und die Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D bei Frühgeborenen in der Neonatalperiode sehr unterschiedlich, was zu der Empfehlung geführt hat, mit der Nahrung maximal 3 µg/dl Vitamin D bereitzustellen und den individuellen Bedarf durch Supplementierung zu decken. Dabei berücksichtigt die ESPGAN bei ihrer Dosierungsempfehlung gegenüber der American Academy of Pediatrics einen eventuellen, vorübergehend höheren Bedarf nach der Geburt.

Vitamin E

Vitamin E schützt die mehrfach ungesättigten Lipide in Nahrung und Zellmembranen vor Oxidation. Klinisch kann sich ein Vitamin-E-Mangel bei Frühgeborenen mit den Zeichen einer hämolytischen Anämie und in generalisierten Ödemen äußern.^{6,163}

Das Risiko von Mangelerscheinungen erhöht sich bei Gabe von relativ hohen Dosen an Eisen und bei Gabe von Formelnahrungen mit einem relativ hohen Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren.¹⁷³ Deshalb empfehlen ESPGAN und American Academy of Pediatrics ein Verhältnis von mindestens 0,9 mg α-Tocopherol/g PUFA (Polyunsaturated Fatty Acid).^{2,6}

In Anbetracht der verminderten Fettsorptionsquote bei Frühgeborenen und der eventuell dadurch beeinträchtigten Aufnahme fettlöslicher Vitamine empfiehlt die American Academy of Pediatrics zusätzlich eine orale Supplementierung mit Vitamin E von 5 – 25 mg/die.

Vitamin K

In der Gerinnungskaskade ist Vitamin K ein wichtiger Cofaktor bei der Bildung der Gerinnungsfaktoren VII, IX, X sowie Prothrombin. Ein Vitamin-K-Mangel führt daher zu einer erhöhten Blutungsneigung.

Für sehr wichtig erachten ESPGAN und American Academy of Pediatrics die intramuskuläre Gabe von Vitamin K am ersten Lebenstag eines jeden Frühgeborenen, wobei die ESPGAN 0,5 – 1 mg Vitamin K empfiehlt,³⁵ während die American Academy of Pediatrics eine Dosis von mindestens 1 mg für nötig hält.⁶

Vitamin B6 (Pyridoxin)

Als Coenzym spielt Pyridoxin bei vielen Reaktionen im Aminosäuren-Stoffwechsel eine zentrale Rolle. Der Vitamin-B₆-Bedarf ist daher direkt proportional abhängig von der Proteinzufuhr in der Nahrung.

Zeichen eines Vitamin-B₆-Mangels sind Erbrechen, Gedeihstörung, Anämie, Übererregbarkeit und schließlich Krampfanfälle.⁷⁹

Vitamin C

Vitamin C ist an einer Vielzahl von Stoffwechselfvorgängen beteiligt, wie z.B. an der Hydroxylierung von Prolin und Lysin während der Kollagensynthese und am Tyrosinabbau.⁶ Ist Vitamin C in der Nahrung in einer mindestens vierfach höheren Menge als Eisen vorhanden, wird außerdem die Eisenresorption im Verdauungstrakt gefördert.⁷⁹

Eine mangelhafte Vitamin-C-Zufuhr in der Neugeborenen-Periode kann, vor allem bei einer erhöhten Proteinzufuhr, durch einen verminderten Tyrosinabbau zu einer Tyrosinämie führen, die wiederum spätere Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten bedingen kann.¹⁴³ Schwere, chronische Mangelerscheinungen führen zu Skorbut. Erstes frühes, aber unspezifisches Anzeichen dafür kann eine unzureichende Gewichtszunahme sein.

Das Risiko, Vitamin-C-Mangelerscheinungen zu entwickeln, ist bei Frühgeborenen durch die erhöhten renalen Verluste von Vitamin C und den gesteigerten Aminosäurenstoffwechsel besonders groß.

Folsäure

Folsäure ist ein wichtiges Coenzym bei der Übertragung von C₁-Bruchstücken und ist beteiligt an der Nukleinsäuresynthese.

Ein Folsäure-Mangel bedingt die Störung der DNA-Synthese, wodurch die Zellteilung vor allem in Geweben mit hohen Multiplikationsraten, wie Knochenmark und Darm, beeinträchtigt wird.

In der Klinik äußert sich ein schwerer Folsäuremangel in einer makrozytären, hyperchromen Anämie, Gedeihstörungen infolge einer durch Veränderung der Darmschleimhaut hervorgerufenen intestinalen Resorptionsstörung sowie neurologischen Symptomen wie z.B. einer muskulären Hypotonie.

Durch eine Antibiotika-Therapie erhöht sich das Risiko für einen Folsäure-Mangel, da durch die Medikamente die Synthese der Folsäure durch Darmbakterien im Darm beeinträchtigt ist.⁶⁰

2.1.2.7. Energie

Frühgeborene kommen mit geringen Fett- und Glykogendepots zur Welt. Ihre Energiereerven sind daher schnell für Muskelarbeit, Thermoregulation, Stoffwechseleerhaltungsbedarf und Nahrungsverwertung verbraucht. Die Grundvoraussetzung, um den für ein schnelles Wachstum nötigen „Energieüberschuss“ für Gewebesynthese und in den neugebildeten Geweben gespeicherte Energie bereitzustellen, ist daher eine ausreichende Energiezufuhr.¹⁷⁸

Bei einer Energiedichte der zugeführten Nahrung von 65 – 85 kcal/dl³⁵ und einer täglichen Flüssigkeitszufuhr von 150 – 200 ml/kg ermöglicht die in den Richtlinien der ESPGAN empfohlene Energiezufuhr von 130 kcal/kg/die (die American Academy of Pediatrics hält 120 kcal/kg/die für ausreichend) den meisten Frühgeborenen ausreichende Wachstumsraten, die denen in Utero (15 g/kg/die) vergleichbar sind.^{5,6,35}

Eine Zufuhr von weniger als 110 kcal/kg/die ist laut ESPGAN für eine befriedigende Gewichtszunahme inadäquat, während bei gleicher Proteinzufuhr eine Erhöhung der Energiezufuhr über 165 kcal/kg/die zu einer erhöhten Fettakkumulation in den neugebildeten Geweben führt.

Dahingegen kann eine Erhöhung der Gewichtszunahme und eine Verminderung des Fettanteils bei ausreichender Energiezufuhr durch eine Steigerung der Proteinzufuhr (bis zu 4 g/kg/die) erreicht werden.¹⁷⁸

2.1.2.8. Osmolarität

Da in Studien höhere Wachstumsraten bei Verwendung von Nahrungen mit hoher kalorischer Dichte nachgewiesen wurden, verwenden die meisten Kliniken bei der Ernährung Frühgeborener heutzutage Formula, deren Energiedichte im oberen von der ESPGAN empfohlenen Bereich (65 – 85 kcal/dl) liegt. Das Volumen der über den Tag zugeführten Nahrung kann so, bei gleichbleibender Energiezufuhr, verringert werden.

Jedoch steigt durch einen erhöhten Protein- und Mineralgehalt in den höher konzentrierten Nahrungen die renale Molenlast. Der unreifen Niere eines Frühgeborenen mit ihrem noch nicht ausgereiften Konzentrationsvermögen stehen so bei hochkonzentrierten Nahrungen evtl. ungenügende Wasserreserven zur Ausscheidung von Stoffwechselprodukten und Elektrolyten zur Verfügung.⁶

2.1.3. Nahrungen

Die strukturelle Entwicklung des Darms geht der funktionellen voraus. Dieser biologische Zeitplan ist prinzipiell genetisch determiniert, äußere Einflüsse können ihn jedoch modulieren. Die enterale Ernährung an sich und die dafür verwendeten Nahrungen spielen daher eine wichtige Rolle bei der Reifung des neonatalen Gastrointestinaltrakts. Durch enterale Ernährung postnatal wird die Sekretion gastrointestinaler Hormone stimuliert und somit die physiologische Adaption an die extrauterine Ernährung gefördert. Womöglich spielt der Plasmakonzentrationsanstieg z.B. der trophischen Hormone Motilin, Gastrin und Enteroglucagon als Reaktion auf eine enterale Ernährung sogar die Hauptrolle für die physiologischen und strukturellen Änderungen im Gastrointestinaltrakt nach der Geburt. Frühgeborene können sich also durchaus mit ihren Darmfunktionen an eine drei Monate zu früh einsetzende enterale Ernährung anpassen.^{52,132,133,135}

So ist es aber auch verständlich, wenn Fehl- bzw. Mangelernährung während der besonders sensiblen Phase zu Beginn des Lebens die Entwicklung eines Neugeborenen negativ beeinflussen und schließlich auch aufgrund von Langzeiteffekten zu Erkrankungen im Erwachsenenalter führen kann.⁷⁶

Der menschliche Gastrointestinaltrakt ist normalerweise erst ab der 34. Gestationswoche reif genug, um eine extrauterine Ernährung zu unterstützen.²³⁷ Daher sind Frühgeborene in den ersten Lebenswochen, einer Phase, in der die Entwicklung der Zellmembranen besonders anfällig ist, insbesondere von einer ungenügenden Versorgung mit essentiellen Fettsäuren betroffen. Dies kann eine Beeinträchtigungen der Entwicklung von Gehirn und Retina nach sich ziehen.⁷⁶

Die im Folgenden dargestellten, heutzutage gebräuchlichen Nahrungsarten zur Ernährung von Frühgeborenen sollten somit die Reifung der gastrointestinalen Funktionen unterstützen und das Frühgeborene ausreichend mit allen Nährstoffen versorgen, die für seine adäquate Entwicklung und Wachstum nötig sind.

2.1.3.1. Muttermilch

Muttermilch gilt als der „Goldstandard“ in der Säuglingsernährung und sollte, aufgrund ihrer einzigartigen Zusammensetzung, erhöhten Bioverfügbarkeit von Nährstoffen, immunologischen Eigenschaften und der Anwesenheit von Hormonen, Enzymen und Wachstumsfaktoren, die bevorzugte Nahrung für Neugeborene und auch für sehr kleine Frühgeborene sein.^{172,232}

„Reife“ Muttermilch enthält 3 – 5% Fett, 0,8 – 0,9% Protein, 6,9 – 7,2% Kohlenhydrate in Form von Lactose und 0,2% mineralische Bestandteile. Der Energiegehalt liegt bei 60 – 75 kcal/dl. Im Vergleich dazu ist in Colostrum der Proteingehalt markant höher und der Kohlenhydratgehalt niedriger. Auch nimmt der Proteingehalt der Muttermilch im Laufe der Laktation ab, was wahrscheinlich dem geringeren Proteinbedarf von Säuglingen zu einem späteren Zeitpunkt entspricht. Der Lipidgehalt ändert sich dagegen nicht wesentlich, unterliegt jedoch starken täglichen Variationen und steigt während eines Stillvorgangs kontinuierlich an. Die Milchzusammensetzung wird weder von Rasse, Alter oder Zahl der vorangegangenen Geburten, noch von der mütterlichen Ernährung stärker beeinflusst und unterscheidet sich auch nicht zwischen den beiden Brüsten.^{100,207,232}

Die wichtigsten Proteine der Muttermilch sind Casein und die Hauptkomponenten der Molkenproteinfraktion α -Lactalbumin, Lactoferrin, sekretorisches Immunglobulin A (sIgA), Lysozym und Serum-Albumin. Des Weiteren findet man viele Enzyme und einige „kleinere“ Proteine. Die mittlere Gesamtproteinkonzentration in Muttermilch liegt bei 1,2 g/dl und beträgt mit 7% nur ungefähr ein Drittel des Proteingehalts der Kuhmilch (20%), wobei die Milch von Frauen, die ein Frühgeborenes zur Welt bringen, signifikant mehr Protein enthält als die Milch von Müttern Reifgeborener. Einige Proteine wie sIgA, Lactoferrin und Lysozym besitzen jedoch eher einen physiologischen denn nutritiven Wert, sind außerdem gegen die Proteolyse im Gastrointestinaltrakt resistent und werden in relevanten Mengen wieder ausgeschieden. Deshalb sind sie nicht vollständig nutritiv verwertbar. Die Schätzungen des Anteils der nicht als Aminosäurenquelle verfügbaren Proteine liegen bei 3 – 10%. Daraus ergibt sich eine Menge von 0,85 – 0,9 g/dl für die Kinder nutritiv verfügbares Protein in Muttermilch. Das in Muttermilch vorhandene essentielle Aminosäurenmuster kommt dem für reife Säuglinge als optimal erachteten ziemlich nahe.

Die löslichen Molkenproteine repräsentieren den größten Teil der Proteinfraktion in Muttermilch und zugleich die Fraktion, in der die meisten Substanzen zum Nutzen des Kindes angesiedelt sind, wie Antiinfektiva, Wachstumsmodulatoren, Lysozym und Hormone. Das vorherrschende Molkenprotein α -Lactalbumin repräsentiert 40% der Muttermilchproteine, während es nur zu 3% in der Kuhmilchproteinfraktion enthalten ist. Kuhmilch enthält dagegen als hauptsächliches lösliches Molkenprotein β -Lactoglobulin, welches in unbedeutenden Mengen auch in der Muttermilch gefunden wird und seinen Ursprung möglicherweise im Kuhmilchkonsum der Mutter hat. β -Lactoglobulin ist das Kuhmilchprotein mit der höchsten antigenen Aktivität und wird daher bei Säuglingen unter anderem für Kuhmilchallergien und Koliken verantwortlich gemacht. Lactalbumin hat für das Kind hingegen einen hohen nutriti-

ven Wert und stellt wahrscheinlich außerdem einen wichtigen metallbindenden Charakter dar. Generell ist die Molkenfraktion löslicher Proteine leichter zu verdauen und fördert eine schnellere Magenentleerung. Daher ist Muttermilch mit ihrem Molken-Casein-Verhältnis von 60% Molke zu 40% Casein (die Angaben schwanken je nach Autor zwischen 70:30 und 50:50, Kuhmilch besteht jedoch aus 82% Casein) auch besonders für die Ernährung Frühgeborener geeignet.

Die humane Casein-Fraktion enthält 50% dem bovinen β -Casein homologes β -Casein und 50% κ -Casein, während bovines Casein zu 50% aus α -Casein (35% β -Casein, 14% κ -Casein, 2% γ -Casein) besteht. Das regelmäßig in Kuhmilch vorhandene α -Casein scheint in der Muttermilch zu fehlen.

Bei niedrigem pH ($\leq 4,6$) flockt Casein aus, während Molkenprotein löslich bleibt. Casein formt Micellen, die von Calcium und Phosphat zusammengehalten werden und der Milch ihre weiße Farbe geben. Folglich beeinflusst der Caseingehalt der Milch auch indirekt die Menge der Calcium- und Phosphataufnahme.

Lactoferrin umfasst 26% des humanen Milchproteins und ist das zweithäufigste Molkenprotein. In Kuhmilch wird Lactoferrin nur in Spuren nachgewiesen. Humanes Lactoferrin ist säureresistent und wird von der Magensäure und den proteolytischen Enzymen des Verdauungstrakts nicht denaturiert. Seine Funktion schließt unter anderem die Kontrolle der Eisenabsorption mit ein. Durch seine eisenbindende Fähigkeit verringert Lactoferrin das Risiko der Bildung von freien Radikalen. Außerdem wirkt Lactoferrin auf eisenabhängige Bakterien wie z.B. *E. coli* und *Candida* im Darm bakteriostatisch, da es der Umgebung der Keime das für sie essenzielle Eisen entzieht und den Bakterien so die Grundlage zur Vermehrung nimmt, entsprechend seiner Wirkung bei einer Infektion, wenn es von neutrophilen Granulozyten freigesetzt wird. Lactoferrin besitzt außerdem antiinflammatorische und bakterizide Eigenschaften, stimuliert die mucöse Proliferation und trägt zur Regulation der Myelopoese bei. Die Lactoferrin-Konzentration nimmt im Laufe der Laktation ab, parallel zur Reifung der Schleimhaut-Abwehrfunktionen beim Neugeborenen. Die Lactoferrinkonzentration ist in Frühgeborenen-Muttermilch erhöht.

Lysozym ist ein in externen Sekreten vorhandenes, lytisches Enzym und in der Muttermilch in 300mal höherer Konzentration zu finden als in Kuhmilch. Lysozym wirkt als bakterizides Agens, indem es die Zellwand der Bakterien angreift und damit den Effekt der Immunglobuline verbessert. Mit sIgA wirkt es synergistisch vor allem auf *E. coli*. Auch hat Lysozym antiinflammatorische Eigenschaften, die die Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten begrenzen und die Generierung toxischer Sauerstoffradikale durch diese Zellen während der Phagozytose hemmen. Die Konzentration von Lysozym ist in Frühgeborenen-Muttermilch ebenfalls gesteigert.

sIgA stellt mit einem Anteil von 90% das in Muttermilch hauptsächlich vorkommende Immunglobulin dar, während in Kuhmilch IgG und IgM dominieren. sIgA bietet dem Neugebore-

nen eine spezifische Immunität und schützt, indem es Toxine oder virulente Faktoren neutralisiert sowie das bakterielle und virale Anhaften an Schleimhautzellen hemmt. Es wirkt synergistisch mit Komplement, Lysozym und Lactoferrin. Die sIgA-Konzentration nimmt im Laufe der Laktation parallel zur sich erhöhenden sIgA-Produktion des Neugeborenen ab und ist in Frühgeborenen-Muttermilch ebenso wie Lactoferrin und Lysozym anfangs höher.

70 – 80% des Stickstoffs in der Muttermilch haben ihren Ursprung in den Proteinen. Der Rest findet sich in Nicht-Protein-Stickstoff-Verbindungen wie z.B. Harnstoff, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Aminozucker, Epidermal Growth Factor (EGF), Schilddrüsenhormonen und Somatomedin-C/Insulin like Growth Factor (SMC/IGF-1) wieder. Die Nicht-Protein-Stickstoff-Fraktion in der Muttermilch ist weitaus größer als die in Kuhmilch.

Freie Aminosäuren wie z.B. Glutamat, Taurin und Carnitin, Polyamine und Nucleotide finden sich ebenfalls bevorzugt in Muttermilch, während sie in Kuhmilch, wenn überhaupt, nur in Spuren nachgewiesen werden können. Vor allem Taurin ist in Muttermilch in wesentlichen Mengen vorhanden. Der aktuelle Konsens ist, dass Taurin während der Kindheit eine semi-essentielle Aminosäure darstellt, und insbesondere bei Frühgeborenen eine normale Entwicklung der Retina begünstigt. Daher wird es mittlerweile auch den meisten Formulanahrungen zugegeben.^{66,72,82,100,163,180,182,196,204,205,208,231,232,238}

Das vorherrschende Kohlenhydrat der Muttermilch ist mit einer Konzentration von ungefähr 6 – 7 g/dl und einem Anteil von 70% an den Gesamtkohlenhydraten Lactose, ein Disaccharid aus Glucose und Galactose. In Kuhmilch ist Lactose nur in einer Konzentration von 4 – 5 g/dl vorhanden. Auch die Milch von Müttern Frühgeborener weist eine signifikant niedrigere Lactosekonzentration auf als reife Muttermilch. Lactose wird selektiv von dem Enzym Lactase hydrolysiert, welches vorwiegend an der Spitze der intestinalen Villi lokalisiert ist, während andere kohlenhydratspaltende Enzyme wie Sucrase und Maltase mehr in der Mitte der Villi und in den Darmkrypten zu finden sind. Dies ist von Bedeutung, da bei Schädigungen der Darmwand zuerst die Spitzen der Villi betroffen sind. Somit ist Lactase das erste Enzym, welches bei einer Schädigung der Mucosa verloren geht und auch das letzte Enzym, welches danach seine Funktion wieder aufnimmt.

Lactose wird im Gastrointestinaltrakt nicht vollständig verdaut und absorbiert. Die kleinen Mengen nicht absorbierter Lactose aus der Kohlenhydratfraktion der Muttermilch sorgen im Darm allerdings für eine weichere Stuhlkonsistenz und eine verbesserte Aufnahme von Mineralien.

Insgesamt mehr als 30 andere Oligosaccharide (3 – 14 Saccharide pro Molekül), die in Kuhmilch nur in Spuren vorhanden sind, liefern zusätzliche Kohlenhydrate. Einige dieser Oligosaccharide besitzen spezielle bioaktive und protektive Funktionen und modulieren z.B. die Zusammensetzung der intestinalen Flora, da sie die Fähigkeit besitzen, das Wachstum bestimmter Lactobacillus-Stränge, vor allem Lactobacillus bifidus, zu fördern und damit indirekt das Wachstum anderer Erreger zu begrenzen. Da die Oligosaccharide bakterienähnliche Strukturen besitzen, fungieren sie außerdem als Rezeptoranaloga in Konkurrenz mit epitheli-

alen Liganden für Bakterien(-fimbrien) und blockieren so das Anhaften pathogener Bakterien an der Schleimhautoberfläche. Insgesamt enthält reife Muttermilch bis zu 1 g/dl dieser Oligosaccharide und Colostrum bis zu 2,5 g/dl.^{55,72,73,82,85,100,118,163,204,205,209,231,232}

Als Energiequelle repräsentiert das Muttermilchfett durchschnittlich 50% der in Muttermilch vorhandenen Kalorien. Das Muttermilchfett ist in Milchfetttröpfchen gespeichert, deren Kern aus Triglyceriden (98 – 99% des Gesamt-Milchfetts) besteht und die von einer Membran aus mehr polaren Lipiden, Phospholipiden, Cholesterol und Protein umgeben sind. Die Größe der Fettglobuli nimmt in den ersten 3 – 4 Wochen der Laktation zu. Zu Beginn der Laktation sind außerdem die Fetttröpfchen in der Milch von Müttern Frühgeborener kleiner als die in reifer Muttermilch. Diese physikalische Differenz ist begleitet von Unterschieden in der Zusammensetzung: die kleinere Globuligröße resultiert in einer größeren Gesamtkonzentration der Membrankomponenten wie Phospholipiden und Cholesterol.

Die Fettqualität der Muttermilch hängt von der Nahrungsaufnahme der Mutter ab. So spiegelt sich die Fettsäurezusammensetzung der mütterlichen Diät in der Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch wider. Der Unterschied zwischen Muttermilch und Kuhmilch betrifft vor allem die verschiedenen Fettsäureklassen. MCT sind in Muttermilch in geringeren Konzentrationen (nur etwa 10% des Fettkörpers) als in Kuhmilch vorhanden. Dagegen sind gesättigte C14- bis C18-Fettsäuren in höheren Mengen in Muttermilch zu finden (42% der Fettsäuren in Muttermilch). LC-PUFA sind nur in Muttermilch zu finden, wobei die höchsten Konzentrationen im Colostrum gemessen werden können, um dann im Laufe der Laktation abzunehmen. Auch Arachidon- und Docosahexaensäure sind nur in Muttermilch enthalten. Frühgeborenen-Muttermilch enthält im Vergleich zu reifer Muttermilch höhere Level an LC-PUFA (n-3- und n-6-Fettsäuren) und auch einen höheren Anteil an MCT. Als Phospholipide sind in Muttermilch Phosphatidyl-Ethanolamin, Phosphatidyl-Cholin, Phosphatidyl-Serin, Phosphatidyl-Inositol und Sphingomyelin enthalten.

Weitere allein in der Muttermilch vorkommende Substanzen sind die fettspaltenden Lipasen BSSL (Bile Salt Stimulated Lipase) und Lipoprotein Lipase. Neugeborene und insbesondere Frühgeborene weisen einen Mangel an Pankreaslipase und Gallensäuren auf, die für die Verdauung und die Auflösung von Fett im Verdauungsprozess benötigt werden. Daher ist die Fettverdauung beim Neugeborenen von der Aktivität der Muttermilch-Lipasen abhängig, die nicht auf das Vorhandensein von Gallensäuren angewiesen sind. Die Fettverdauung beginnt im Magen, wo diese Enzyme die Hydrolyse des Milchfetts katalysieren. Ein niedriger pH-Wert (2,5 – 6,5), die Unabhängigkeit von Gallensalzen und anderen Cofaktoren sowie die Resistenz gegenüber Pepsin ermöglichen es den Muttermilch-Lipasen, im Magen zu wirken.^{85,100,204,205,208,209}

Die Hauptmineralbestandteile der Muttermilch sind Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphat und Chlorid. Die Calciumkonzentration variiert von 25 – 35 mg/dl. Der Phosphatgehalt ist mit 13 – 16 mg/dl weitaus konstanter, aber im Verhältnis zu Casein und Calcium deutlich geringer als in der Milch der meisten anderen Spezies. Ungefähr die Hälfte von

Calcium und Magnesium sind in der Proteinfraction der Muttermilch zu finden, wobei sich der Hauptanteil im Molkenprotein befindet (im Gegensatz zur Kuhmilch, dort ist der Hauptanteil des Calciums und Magnesiums in der Casein-Fraktion zu finden). Ein weiteres Drittel des Calciumgehalts und die Hälfte des Magnesiumgehalts sind an niedermolekulare Bestandteile gebunden. Die restlichen 20% des Calciums sind in der Fettfraktion enthalten. Im Vergleich zu den anderen Mineralien nimmt im Laufe der Laktation nur die Natriumkonzentration in der Muttermilch deutlich ab. Der Eisen-, Kupfer- und Zinkgehalt der Muttermilch schwankt von Anfang an beträchtlich. Außerdem ist in Muttermilch noch eine lange Liste anderer Spurenelemente zu finden.

Die Milch von Müttern mit Frühgeborenen unterscheidet sich im Calcium-, Phosphat-, Magnesium- und Kaliumgehalt nicht von der Milch der Mütter Reifgeborener, enthält jedoch deutlich höhere Natrium- und Chloridkonzentrationen.^{100,151,207,209}

Die in Muttermilch enthaltenen Vitamine sind bis auf Vitamin K alle in ausreichenden Mengen vorhanden.¹⁰⁰

Muttermilch enthält überdies lebende Zellen (Makrophagen, Leukozyten, T- und B-Lymphozyten) und mannigfaltige bioaktive Faktoren. Diese beinhalten unter anderem antimikrobielle Faktoren (z.B. die zur Molkenfraktion gehörenden Proteine IgA, Lactoferrin und Lysozym, Vitamin-B₁₂- und Folsäure-bindende Proteine, Komplement und antivirale Faktoren), eine große Zahl von (hormonfreisetzenden) Hormonen und Wachstumsfaktoren (u.a. Steroide, Thyroxin, Gonadotropine, LH-RH, TRH, TSH, ACTH, Prolactin, EPO, Melatonin, Prostaglandine, Calcitonin, EGF), sowie mindestens 60 Enzyme, die zum Teil verdauungsspezifisch sind und zum Teil als Transportmittel für andere Substanzen wie z.B. Zink, Selenium und Magnesium dienen.

Eine Rolle für jedes einzelne dieser vielen Milch-Hormone und trophischen Faktoren konnte bisher weder bei Reifgeborenen noch bei Frühgeborenen exakt festgelegt werden. Diese Hormone werden oftmals vom mütterlichen Organismus aktiv in großer Konzentration in die Muttermilch sezerniert.^{131,207,209,232,241}

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die quantitativen Unterschiede der wichtigsten Inhaltsstoffe von Muttermilch und Kuhmilch.^{173,196,204}

	Muttermilch	Kuhmilch
Brennwert (kcal/dl)	67	65
Proteine (g/dl)	1,2	3,3
Casein:Molkenprotein	40 % : 60%	82 % : 18%
Casein (g/dl)	0,4	2,7
α_{S1} -Casein (g/dl)	–	1,0
α_{S2} -Casein (g/dl)	–	0,26
β -Casein (g/dl)	0,3 – 0,5	0,93
γ -Casein (g/dl)	–	0,08
κ -Casein (g/dl)	0,1 – 0,3	0,33
Molkenproteine (g/dl)	0,7	0,6
α -Lactalbumin (g/dl)	0,4	0,1
β -Lactoglobulin (g/dl)	Spuren	0,3
Lactoferrin (g/dl)	0,1 – 0,3	Spuren
Lysozym (g/dl)	0,05	Spuren
Serumalbumin (g/dl)	0,05	0,04
Immunglobuline (g/dl)	0,1	0,07
Kohlenhydrate (g/dl)	5 – 7	4,8
Lactose (g/dl)	6 – 7	4,7
Oligosaccharide (g/dl)	0,3 – 0,6	Spuren
Lipide (g/dl)	2,4 – 6,4	3,6
Linolsäure (mg/dl)	380	92
α -Linolensäure (mg/dl)	22	25
Mineralstoffe (mg/dl)	210	740
Calcium (mg/dl)	25 – 35	110
Phosphat (mg/dl)	13 – 16	95
Ca-P-Relation	2,0	1,3

Tabelle 4: Zusammensetzung Muttermilch versus Kuhmilch

Ernährungsphysiologisch werden der Muttermilch im Vergleich zu „künstlichen“, zumeist auf Kuhmilch basierenden Formula eine ganze Reihe an vorteilhaften Faktoren zugesprochen, die sich vor allem auf eine Verbesserung der Verdauung und Absorption von Nährstoffen, der gastrointestinalen Funktionen, der Immunabwehr und der neurologischen und körperlichen Entwicklung des Neugeborenen, sowie auf die psychologische Verfassung der Mutter beziehen.^{91,157,207,209}

So beeinflusst der Unterschied zwischen humanem und in Formula enthaltenem bovinem Casein die Nährstoffabsorption, die Magenentleerung und die intestinale Transit-Zeit, was sich bei Gabe von Muttermilch klinisch in weniger Magenresten (Menge und Frequenz) und insgesamt weniger Episoden an Nahrungsintoleranz zeigt.^{46,62,66,122,164,205,241}

Ein für Neugeborene als optimal erachtetes physiologisches Plasma-Aminosäurenmuster ist ebenfalls nur mit Muttermilch zu erreichen. Das in modernen „modifizierten“ Formula gebräuchliche Molken-Casein-Verhältnis von 60:40 ist zwar dem des Muttermilch-Proteins relativ identisch. Werden jedoch Neu- oder auch Frühgeborene mit diesen Formula ernährt, wiesen sie trotzdem Plasma-Aminosäurenlevel auf, die keineswegs mit den bei gestillten Kindern gefundenen identisch sind. Dies wurde teilweise auf die Proteinaufnahme bei Verwen-

dung adaptierter Formula zurückgeführt, die in den ersten sechs Lebensmonaten im Vergleich zu gestillten Kindern sehr hoch ist. Eine Verringerung der Proteinmenge in Verbindung mit der Verwendung von Molke-dominanten Formula nützt jedoch im Hinblick auf die Erlangung eines dem der Muttermilch-ernährten Säuglinge analogen Aminosäurenmusters nicht viel. Die in bovinem Molkenprotein reichlich vorkommenden Aminosäuren wie Threonin, Valin, Histidin, Alanin, Glycin und Serin sind auch in hohen Konzentrationen im Plasma von Kindern zu finden, die mit einer Molke-dominanten Formelnahrung gefüttert werden.^{180,181}

Muttermilch ermöglicht eine bessere Fettabsorption als Formelnahrung, enthält immer LC-PUFAs und hat eine höhere Bioverfügbarkeit verschiedener Spurenelemente. Die durch Gallensäuren im Duodenum aktivierte Lipase in Muttermilch steigert die intestinale Lipolyse und erhöht damit zusätzlich die Fettabsorption.^{164,241}

Des Weiteren neigen mit Muttermilch ernährte Kinder seltener zu Obstipation, da sie eine höhere Frequenz an weicheren und voluminöseren Stühlen aufweisen als mit Kuhmilch-Formula ernährte Kinder.^{164,235,236}

Auf die Darmflora hat die Nahrungswahl ebenfalls Auswirkungen. Die aus dem bakteriellen Metabolismus der im Colon vorhandenen Restmengen an Kohlenhydraten resultierende Säure ergibt einen niedrigen pH, welcher das Wachstum von Lactobacillen eher als von E. coli fördert. Der niedrige Phosphat- und Caseingehalt der Muttermilch limitiert deren Pufferkapazität und trägt so ebenso dazu bei, den niedrigen pH zu erhalten. Im Stuhl gestillter Neugeborener finden sich daher vor allem Bifidusbakterien, Lactobacillen und Staphylokokken, während im Stuhl Formula-ernährter Babys coliforme Bakterien, Enterokokken und Bacteroides vorherrschen.^{18,238}

Auch in immunologischer Hinsicht ist Muttermilch Formelnahrung weit überlegen, da nur die Muttermilch vielfältige immunologische bzw. auf das Immunsystem wirkende Faktoren besitzt, die die teilweise noch unterentwickelten Abwehrmechanismen im Gastrointestinaltrakt Neugeborener unterstützen oder sogar kompensieren können.^{198,241}

Hervorstechende immunoprotektive Komponenten und gleichzeitig direkt wirkende antibakterielle Substanzen in der Muttermilch sind sIgA (schützt auch im respiratorischen System), Lactoferrin und Lysozym. Diese Proteine sitzen gewöhnlich in den Schleimhäuten, sind gegen Verdauungsenzyme resistent und überleben daher auch im Gastrointestinaltrakt. Zusammen wirken sie gegen Bakterien synergistisch und schützen, ohne Entzündungsreaktionen hervorzurufen.^{73,232}

Die Milchlipide warten auf mit antiviralen, antibakteriellen und Antiprotozoen-Eigenschaften.

Milch-Leukozyten sorgen für die Phagozytose von Bakterien, Viren und Pilzen sowie die Sekretion zahlreicher bioaktiver Substanzen.^{231,232}

Die in großer Zahl in Muttermilch vorhandenen Makrophagen nehmen eventuell ebenfalls immunologische Funktionen im Gastrointestinaltrakt wahr. Sie spielen womöglich eine schüt-

zende Rolle, indem sie als antigen-präsentierende Zellen bei der lokalen Immunantwort im Darm agieren.^{95,232}

An antiinflammatorischen Substanzen bietet Muttermilch cytoprotektive Substanzen wie Prostaglandine, epitheliale Wachstumsfaktoren (EGF, Lactoferrin, Cortisol), Antioxidantien (Harnsäure, α -Tocopherol, β -Carotin, Ascorbinsäure), Leukozyten-Modulatoren (Lysozym, sIgA), Enzyme, die Entzündungsmediatoren verringern (PAF-AH) und Enzymbinder (α 1-Antichymotrypsin).

Die Wirkung immunmodulierender Cytokine (IL 1 β /6/8/10, TNF- α , TGF- β) beschränkt sich in der Muttermilch wahrscheinlich auf antiinflammatorische Funktionen.⁷³

Die Wachstumsfaktoren TGF- α und EGF sind zudem auch potente Inhibitoren der Magensäure-Sekretion der Mucosazellen.²³¹

Studien lassen den Schluss zu, dass die Inzidenz verschiedener Infektionen, u.a. Sepsis-ähnlicher Zustände wie NEC oder Meningitis, Harnwegsinfektionen und Durchfallerkrankungen, bei Muttermilch-ernährten Kindern, selbst wenn sie nur teilweise mit Muttermilch ernährt werden, durch die bioaktiven Substanzen signifikant geringer ist als bei rein Formula-ernährten Kindern, und die gestillten Säuglinge demzufolge weniger antibiotische Therapien benötigen.^{43,72,97,207,209,232}

Im Hinblick auf die neurokognitive Entwicklung bekräftigten Anderson et al.⁹ nach einer Meta-Analyse von 20 Studien, dass die Gabe von Muttermilch gegenüber Formelnahrung mit signifikant höheren Entwicklungs-Scores assoziiert ist. Dieser Unterschied präsentierte sich bei Frühgeborenen noch ausgeprägter.⁹

Die durch differierende Nahrungen (Muttermilch versus Formula) bedingten Unterschiede in der Körperkonstitution (Gewichtszunahme, Wachstumsrate, BMC) im Säuglingsalter sind im Allgemeinen nur bis zum Ende der Stillphase der Muttermilch-ernährten Kinder auszumachen. Sobald Formula oder Ergänzungsnahrung gegeben wird, gleichen sich die Parameter an. Ab dem zweiten Lebensjahr weisen gesunde, anfangs verschiedenartig ernährte Kinder durchweg die gleichen Wachstumsraten, Gewichtszunahmen und Mineralgehalte in Knochen und übriger Körpermasse auf.³⁸

Generell sollte bei der Ernährung mit Muttermilch beachtet werden, dass die Wahl des Aufbewahrungsmittels, die Art der Aufbewahrung und die Behandlung der Muttermilch zur Vermeidung bakteriellen Wachstums die Nährstoffe und immunologischen Komponenten darin beeinflussen. So vermindert ein Behälter aus Polyethylen (PE) im Gegensatz zu Polypropylen (PP) und Glas die Menge direkt wirkender antimikrobieller Faktoren. Durch Hitzebehandlung bzw. Pasteurisierung wird die Stickstoffretention, die Fettabsorption und die Konzentration wasserlöslicher Vitamine in der Muttermilch vermindert, außerdem werden antimikrobielle Faktoren wie Leukozyten, Immunglobuline, Lactoferrin, Lysozym, C₃-Komplement, spezifische E.-coli-Antikörper und Vitamin-B₁₂- und Folsäure-bindende Proteine zerstört oder dezimiert. Zu starke Kälte kann die Muttermilch-Leukozyten zerstören. Als Alternative zur Aufbewahrung von Muttermilch bietet sich die Kühlung bei 3 – 4°C an, bei der die Nährstoffe

bis auf Vitamin C stabil bleiben, die Lebensfähigkeit und Funktion der Leukozyten bewahrt wird und auch die Konzentration antimikrobieller Proteine hoch bleibt. Vergessen werden darf jedoch nicht, dass auch die Dauer der Aufbewahrung Einfluss auf die in der Muttermilch enthaltenen Substanzen hat.^{73,241}

Frühgeborene

Die außergewöhnlichen Eigenschaften der Muttermilch wirken sich auch bei der Ernährung Frühgeborener vorteilhaft aus. Trotzdem erfordert die spezielle Situation dieser Kinder mit ihren von Reifgeborenen abweichenden Nährstoffbedürfnissen die Beachtung einiger Besonderheiten bei der Verwendung von Muttermilch und unter Umständen eine Anpassung der Ernährung.

Viele der bioaktiven Faktoren in Muttermilch können das gastrointestinale Wachstum und die Motilität stimulieren und so die Reifung des Gastrointestinaltrakts beschleunigen. Ernährung mit Muttermilch führt ebenso zu einem reiferen Muster der postprandialen Hormonkonzentrationen.^{164,205,208,237}

Für Frühgeborene von besonderer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist die schnellere Magenentleerung nach Gabe von Muttermilch und die leichtere Verdaulichkeit. So wies Cavell⁴⁵ in seiner Untersuchung bei mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen eine signifikant höhere Magenentleerungsrate und –zeit gegenüber Formula-Kindern nach. Eine geringere Menge und Frequenz an Magenresten, sowie eine schnellere gastrointestinale Passagezeit belasten den unreifen Gastrointestinaltrakt weniger, was sich in einer insgesamt niedrigeren Inzidenz an Nahrungsintoleranzen und vor allem niedrigeren Rate an NEC zeigt.^{62,131,205,207-209}

Alles in allem erreichen Frühgeborene unter einer Ernährung mit Muttermilch das Ziel „volle enterale Ernährung“ rascher als unreife Kinder, die ausschließlich Formula erhalten.^{205,209}

Des Weiteren beschleunigt Muttermilch im Vergleich zu Formula die Abnahme der gastrointestinalen Permeabilität und sorgt zudem für eine schnellere Entwicklung einer physiologischen Darmflora mit Bifidus-Bakterien, was ein bakterielles Überwuchern des Darms mit pathogenen Keimen und ein Eindringen dieser Pathogene erschwert.^{55,164,207,209,214}

Zusätzlich unterstützen die immunprotektiven und antiinfektiven Substanzen der Muttermilch das anfällige Frühgeborene bei der Abwehr von Infektionen. Dabei spielt für Frühgeborene auf Intensivstationen das enteromammäre Immunsystem eine bedeutende Rolle. Es wird angenommen, dass der Kontakt der Mutter mit der Umgebung auf Neugeborenen-Intensivstationen durch den Haut-zu-Haut-Kontakt mit ihren Neugeborenen zur Bildung spezifischer, mütterlicher Antikörper gegen die auf der Station vorhandenen nosokomialen Patho-

gene anregt, welche wiederum dem Kind über die Muttermilch zur Verfügung gestellt werden und ihm so eine auf das jeweilige „stationsspezifische“ Keimspektrum zugeschnittene Abwehr ermöglichen.

Generell ist die Inzidenz an Infektionen, Sepsis, Meningitis und NEC, bei ausschließlicher Ernährung mit Muttermilch auch die Rate an allergischen Symptomen, bei Frühgeborenen, die Muttermilch erhalten, vermindert.^{12,39,76,125,131,161,164,205,207,209,221,232,240}

In Bezug auf die langfristige intellektuelle und motorische Performance eruierten Lucas et al.¹⁴² in einer groß angelegten multizentrischen Studie, dass die Gabe von Muttermilch in den ersten Lebenswochen eines Frühgeborenen mit einer fortgeschritteneren Entwicklung der psychomotorischen und mentalen Fähigkeiten im Alter von 18 Monaten assoziiert ist. Ferner haben ehemals mit Muttermilch ernährte Kinder im Alter von 7,5 – 8 Jahren einen signifikant höheren IQ gegenüber ehemaligen Frühgeborenen, die keine Muttermilch erhalten hatten. Bei Muttermilch-ernährten Kindern ist zudem die neurokognitive Entwicklung besser.

Selbst eine nur kurzfristige Gabe von Muttermilch scheint die Entwicklungs-Scores in späteren Lebensphasen positiv zu beeinflussen.^{12,39,131,142,207,209,240,241}

Auch in Bezug auf die nutritiven Eigenschaften weist Muttermilch Vorteile für Frühgeborene auf. So kommt die Fettsäurenkomposition der Muttermilch den Bedürfnissen Frühgeborener in einzigartiger Weise entgegen. Z.B. sind die für die strukturelle Entwicklung des Nervensystems und der Retina wichtigen langkettigen Fettsäuren Docosahexaensäure und Arachidonsäure nur in Muttermilch, nicht aber in Kuhmilch vorhanden, obgleich immer mehr kommerzielle Formula damit angereichert werden.^{76,142,164,209} Ausreichende Versorgung mit essentiellen Fettsäuren ist verbunden mit verbesserten kognitiven und visuellen Fähigkeiten im späteren Leben.^{76,207,209} Ein potenzieller Vorteil im Hinblick auf die erschwerte Fett-Lipolyse in einem frühen Gestationsalter infolge der reduzierten Aktivität von Pankreas-Lipase und Lingual-Lipase, des verminderten Gallensäurepools und der verminderten Gallensäuresekretion, ist möglicherweise die Unterstützung der Fettverdauung durch die Muttermilch-Lipase.¹³¹

Cystein, eine für Frühgeborene essentielle Aminosäure, ist in Muttermilch-Protein in höheren Konzentrationen enthalten als in Kuhmilchprotein. Auch das für Frühgeborene möglicherweise essentielle Taurin ist in Muttermilch in erhöhten Konzentrationen gegenüber Kuhmilch und einigen kommerziellen Formula zu finden.^{65,164,241}

Weiter sind die in der Muttermilch enthaltenen zahlreichen Hormone und Wachstumsfaktoren, die unter anderem das Wachstum stimulieren und die Reifung des Gehirns beeinflussen, gerade für unreife Frühgeborene von besonderem Wert.^{142,209}

Die Kohlenhydratfraktion der Muttermilch ist als wichtige Lactose- und Oligosaccharidquelle bedeutend, da Frühgeborene im Allgemeinen mehr als 90% der in der Muttermilch bereitgestellten Lactose absorbieren können.²⁰⁹

Als alleinige Nährstoffquelle ist Muttermilch jedoch für Frühgeborene, vor allem nach dem ersten Lebensmonat, nicht die optimale Alternative. Da sie eine höhere Nährstoffdichte auf-

weist als reife Muttermilch, befriedigt die Milch der eigenen Mütter eher die nutritiven Bedürfnisse von Frühgeborenen.^{39,82} Dennoch liegt der Calcium- und Phosphatgehalt von sowohl Frühchen- als auch reifer Muttermilch weit unterhalb der für das adäquate Wachstum und eine normale Knochenmineralisierung eines Frühgeborenen nötigen Menge. So ist der Gesamt-Calcium-Gehalt von Muttermilch für ein Frühgeborenes zu niedrig im Vergleich zu der Menge, die nötig wäre, um eine intrauterine Akkretionsrate von 120 – 130 mg/kg/die zu erreichen. Der Knochenmineralgehalt bei ausschließlich mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen liegt deutlich unterhalb der in Utero beobachteten Werte, und es werden bei diesen Kindern vermehrt Fälle von Rachitis und Osteomalazie berichtet.^{47,200} Auch der Proteingehalt von Muttermilch liegt unterhalb des von vielen Gruppen geforderten Minimums für Frühgeborene und unterhalb des Levels, welches in kommerziellen Formula gefunden wird. Obendrein erhalten Frühgeborene mit der Muttermilch nur unzureichende Mengen an Energie, Natrium, einigen Mineralstoffen und Vitaminen.^{12,13,35,39,47,164,180,205,207,209}

Ferner ist die Milch von Müttern Frühgeborener in den ersten Lebenswochen nicht optimal an die hohen LC-PUFA-Bedürfnisse ihrer Kinder angepasst. Freilich könnte der leicht höhere Anteil mittel- und intermediärkettiger Fettsäuren, zusammen mit dem hohen Lactosegehalt, in Frühgeborenen-Muttermilch während des ersten Monats nach der Geburt vorteilhaft für die Fett- und Calcium-Absorption Frühgeborener sein.^{71,200}

Technische Begebenheiten im Zusammenhang mit der Sammlung, Aufbewahrung und Verabreichung von Muttermilch führen ebenfalls zu einer verminderten Menge an verfügbaren Nährstoffen.²⁰⁷

Gleichwohl zeigten Lucas et al.¹⁴⁰ in ihrer Studie, dass für die spätere motorische und mentale Entwicklung von Frühgeborenen jede Art von Muttermilch, also die Milch der eigenen Mutter, gepoolte Muttermilch oder auch „reife“ Muttermilch, in den ersten Lebensmonaten besser ist als Formula für Reifgeborene. Trotz der geringeren nutritiven Qualität der Muttermilch (niedriger Nährstoff- und Energiegehalt), scheinen andere Faktoren der Muttermilch den vermeintlichen Nachteil der niedrigen nutritiven Dichte aufzuwiegen.

Da aber auf jeden Fall die ausschließliche Gabe von Muttermilch, speziell Frühchen-Muttermilch, regelmäßig die nutritiven Anforderungen an Protein, Energie, Natrium, Calcium, Phosphat, Magnesium, Eisen, Kupfer, Zink, die Vitamine A, B₂, B₆, C, D, E, K und Folsäure verfehlt und mit geringeren Wachstumsraten und Ernährungsdefiziten während und nach der Hospitalisationsphase assoziiert wird,^{131,207,209} sollte eine Anreicherung der Muttermilch mit Proteine, Mineralien und Vitamine enthaltenden Muttermilchverstärkern erfolgen, um so für Frühgeborene eine adäquate nutritive Versorgung sicherstellen zu können.^{39,131,164,205,207}

2.1.3.2. Muttermilchverstärker

Auf der Entwicklung kommerzieller Frühgeborenen-Formula aufbauend, wurden sogenannte Frauen- oder Muttermilchverstärker konzipiert, mit derselben Intention, nämlich die

Nährstoffaufnahme von Frühgeborenen, deren Mütter sich für eine Ernährung mit Muttermilch entschieden hatten, durch Erhöhung des nutritiven Gehalts der Muttermilch zu steigern und somit ihre Wachstumsraten zumindest auf eine in Utero entsprechende Geschwindigkeit zu beschleunigen und gleichzeitig die Hospitalisationsdauer dieser Frühgeborenen zu verkürzen, was außer psychologischen Benefits für Kinder und Eltern durchaus auch ökonomische Vorteile (Klinikkosten) bietet. Die Effekte einer Supplementierung der Muttermilch mit den verschiedensten Nährstoffen sind im Wesentlichen die gleichen wie bei Frühgeborenen-Formula: Eine adäquate Mineralisierung, eine ausgeglichene Elektrolyt-Balance und eine zufriedenstellende Versorgung mit Protein und Energie.^{39,80,157,158,164,184,206,210}

In Europa kommerziell erhältliche Muttermilchverstärker sind üblicherweise auf bovinem, bei einigen Produkten hydrolysiertem Molkenprotein basierende Präparationen in Pulverform. Der primäre Vorteil eines Muttermilchverstärkers in Pulverform gegenüber einem flüssigen ist die geringere Verdünnung der Muttermilch mit dem Vorteil, dem Frühgeborenen nicht eine kleinere Menge der in Muttermilch enthaltenen bioaktiven Komponenten zukommen lassen zu müssen.

Prinzipiell sind alle Muttermilchverstärker vergleichbar. Das auch in dieser Studie verwendete FM 85[®] führt zwar zu einem tendenziell höheren alkalischen Phosphatase-Level im Serum, der aber immer noch innerhalb der Normgrenzen liegt.¹⁵⁰

Muttermilchverstärker enthalten als Kohlenhydrate vorwiegend oder ausschließlich die Osmolarität beeinflussende Glucosepolymere (v.a. Dextrin), des Weiteren Mineralstoffe wie Calcium, Phosphat, Natrium und Magnesium, variierende Konzentrationen an Spurenelementen wie Zink, Kupfer und Eisen und schließlich Vitamine. Kein heutzutage erhältlicher Muttermilchverstärker enthält genügend Eisen für die Bedürfnisse Frühgeborener, daher sollte dieses spätestens ab der achten Lebenswoche zusätzlich supplementiert werden. Auf eine ausreichende Auflösung des Verstärkers in der Milch ist zu achten, damit alle Nährstoffe für die Absorption verfügbar sind.^{12,35,39,157,158,184,207,225,241}

Aufgrund der sehr unterschiedlichen interindividuellen Nährstoffkonzentrationen der Muttermilch ist bei standardgemäßer Anreicherung mit einem pulverförmigen Muttermilchverstärker etwas Vorsicht geboten hinsichtlich einer eventuellen Überdosierung einiger Nährstoffe, insbesondere Protein und Calcium. Um das Problem der nutritiven Variabilität zu lösen, wird mittlerweile ein variables Anreicherungs-Regime propagiert, welches die metabolischen Reaktionen (Serum-Harnstoff-Konzentration) des Frühgeborenen zur Bemessung des Anreicherungsgrades oder eine Milchanalyse als Grundlage hat.^{39,158,244}

Angereicherte Muttermilch sollte auch nicht zu lange aufbewahrt werden. Erstens steigt die Bakterienkolonisation gegenüber natürlicher Muttermilch stärker an, zweitens nimmt auch die Osmolarität von mit kommerziellen Muttermilchverstärkern angereicherter Muttermilch in 72 Stunden um durchschnittlich 4% zu. Da die Aufbewahrung von jeweils Muttermilch oder in Wasser aufgelöstem Muttermilch-Verstärker alleine zu keinem Anstieg der Osmolarität führt, scheint der Ausgangspunkt für diese Zunahme durch Muttermilch-Amylase in Glucose umgewandeltes Dextrin (hauptsächliche Energiequelle in Muttermilchverstärkern) zu sein. Dieses

hat dann einen konsekutiven Anstieg der Osmolarität in der angereicherten Muttermilch zur Folge.^{56,207,209}

Generell wird empfohlen, die Supplementation der Muttermilch spätestens mit Erreichen der vollen enteralen Ernährung oder dem Tolerieren von mindestens 100 ml Nahrung pro kg/die zu beginnen.²⁴¹ Übliche Praxis ist jedoch die Zugabe von Muttermilchverstärkern, sobald Muttermilch problemlos vertragen wird.^{205,208} Nach Ansicht verschiedener Autoren sollten gestillte Frühgeborene selbst nach der Entlassung eine Supplementierung zur Muttermilch erhalten, da sie ansonsten im Vergleich zu Formula-ernährten Frühgeborenen zwei Jahre brauchen, um den gleichen Knochenmineralgehalt zu erreichen.^{205,208}

Grundlage für die Empfehlungen zur Anreicherung der Muttermilch ist die zuvor erwähnte, für Frühgeborene nicht adäquate, nutritive Komposition der Muttermilch:

Frühgeborene benötigen mehr Protein als Reifgeborene, um adäquate Wachstumsraten zu erreichen, und haben auch einen höheren Proteinumsatz. Eine ungenügende Proteinzufuhr ist zumindest partiell verantwortlich für niedrige Serumalbumin- und Harnstoffkonzentrationen bei Frühgeborenen.

Protein- und Energie-Supplementierung führt nun zu einem Anstieg der Gewichtszunahme und Erhöhung der biochemischen Marker für den Proteinstoffwechsel: Serum-Albumin, Serum-Harnstoff und Transthyretin.

Teilweise nach Proteinsupplementation beobachtete, erhöhte Serum-Harnstoffspiegel dürften eher eine adäquate denn eine übermäßige Proteinzufuhr mit der Nahrung widerspiegeln, da die Werte immer noch innerhalb der Toleranzgrenzen lagen.^{119,120,205,208,209} Die Verwendung Protein-angereicherter Muttermilch ermöglicht bei Frühgeborenen laut Råihä¹⁸¹ eine tägliche Proteinaufnahme von 3,0 – 3,5 g/kg und damit ein optimales Wachstum ohne unangemessene metabolische Effekte.

Zwei Drittel seines gesamten Körpermineraliengehalts speichert der Fetus im letzten Trimester der Schwangerschaft. Daher werden Frühgeborene mit geringen Knochenmineralspeichern geboren und benötigen demzufolge sehr hohe Mengen an Calcium und Phosphat, um ein angemessenes postnatales Skelettwachstum zu erreichen. Diese Anforderungen werden bei alleiniger Gabe von Muttermilch nicht erfüllt, was sich in einer Hypophosphatämie, radiologischen Anzeichen einer nur mäßigen Knochenmineralisierung und einer erhöhten Aktivität der alkalinen Phosphatase niederschlägt und zu Frakturen und einer nicht adäquaten Wachstumsrate führen kann.

Eine Mineraliensupplementation von Muttermilch verhindert einen Abfall der linearen Wachstumskurve und erhöht signifikant den Knochenmineralgehalt während und nach der Neonatalperiode. Sichtbar wird dies an einer Normalisierung der biochemischen Indizes des Mineralstoffwechsels: Serum-Calcium, Serum-Phosphat, Serum-Natrium, Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum, Calcium- und Phosphatausscheidung im Urin.

Eine übermäßige Zugabe von Calcium und Phosphat kann jedoch auch zu negativen Effekten wie Hypercalcämie, Nephrocalcinose und Nahrungstoleranz führen.^{119,121,200,205,208,209}

Verschiedene Ernährungsstudien mit kommerziell erhältlichen Muttermilchverstärkern (Protein, Kohlenhydrate, Calcium, Phosphat, Magnesium, Zink, Kupfer und Vitamine enthaltend) deuten darauf hin, dass Frühgeborene im Vergleich zu Kindern, die ausschließlich nicht angereicherte Muttermilch bekommen, weniger Volumen erhalten. Gleichzeitig erfahren sie jedoch infolge der höheren Protein- und Mineralienaufnahme eine schnellere Gewichtszunahme und ein schnelleres Längenwachstum. Dieser lineare Zusammenhang zwischen Gesamt-Proteinaufnahme, Stickstoff-Retention und Verlauf der Gewichtszunahme führte zu der Annahme, dass das Wachstum, insbesondere das der Muskelmasse, bei Frühgeborenen immens von der Proteinaufnahme beeinflusst wird.¹⁰¹ Weitere Studiendaten zeigen, dass die Anwendung von angereicherter Muttermilch eine Netto-Nährstoffretention ermöglicht, die den in Utero erwarteten Zuwachsraten entspricht bzw. sie sogar übertrifft, was sich bei den Frühgeborenen auch in einem angemesseneren Protein- und Mineralstatus niederschlägt. Eine Ausnahme hierbei macht nur die Fettabsorption, die durchweg niedriger ist, als man sie sich von der Verwendung von Muttermilchverstärkern erwartet hatte.^{206,209} Von einigen Autoren wird außerdem Sinn und Zweck einer Magnesium-, Zink- und Kupfer-Supplementierung der Muttermilch in Frage gestellt.²²⁵

Auch im Hinblick auf die längerfristige Entwicklung Frühgeborener konnten Lucas et al.¹³⁸ in ihrer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in Wachstum, mentaler und psychomotorischer Entwicklung oder sozialer Reife im Alter von neun und 18 Monaten zwischen mit angereicherter oder purer Muttermilch ernährten ehemaligen Frühgeborenen feststellen.

Der Vergleich mit Frühgeborenen, die spezielle Frühgeborenen-Nahrung erhalten, wies bei mit angereicherter Muttermilch ernährten Kindern hingegen niedrigere Gewichtszunahmeraten, ein langsames Längenwachstum und eine verminderte Zuwachsrate der Hautfaltendicke auf. Um die erwünschte Gewichtszunahme zu erreichen müssen Frühgeborene, die angereicherte Muttermilch erhalten, wesentlich höhere Milchvolumina aufnehmen als Formula-ernährte Kinder. Ein Unterschied besteht ebenfalls in der Fettabsorptionsrate, die bei mit angereicherter Muttermilch gefütterten Kindern durchweg niedriger war als bei Formula-Kindern.

Ein Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Wachstumsraten könnte somit einerseits die geringere Proteinaufnahme bei mit angereicherter Muttermilch ernährten Kindern sein. Andererseits lässt sich eventuell auch die geringere Fettabsorption und somit niedrigere Energieabsorption für die niedrigeren Wachstumsraten bei Frühgeborenen, die mit angereicherter Muttermilch ernährt werden, verantwortlich machen. Da bei mit Frühgeborenen-Formula ernährten Kindern die schnellere Gewichtszunahme aber eher zu einer vermehrten Verteilung der Gewichtszunahme in Körperfett führt, stellt sich die Frage, ob die geringere Fettabsorption nicht doch vernachlässigbar ist.^{150,206,207,209,210}

Ungeklärt ist dennoch, warum die Fettabsorption so gering ist. Möglich wäre, dass die in der Muttermilch enthaltenen freien Fettsäuren mit den in Muttermilchverstärkern meist in löslicher Form vorhandenen Mineralsalzen interagieren und somit der Gehalt an freien Fettsäuren in der Muttermilch vermindert wird. Gleichzeitig wird angenommen, dass die Frühgeborenen die mineralgebundenen Fettsäuren nicht gut absorbieren können, was zu einer erhöhten

Fettexkretion führt und folglich zu einer verminderten Energieaufnahme. In den Faeces nachgewiesene Mineral-Seifen untermauern diese Theorie.^{184,206} Auch eine Studie von Boehm et al.,³⁴ die zwei im Gehalt von unter anderem Calcium und Phosphat unterschiedliche Muttermilchverstärker verglich, kommt zu dem Schluss, dass die Fettabsorption erheblich höher ist, wenn der Mineralgehalt des Verstärkers nicht überproportional hoch ist. Eventuell spielt der höhere MCT-Gehalt in Frühgeborenenahrung auch eine Rolle, da diese ja von Frühgeborenen leichter und daher vermehrt absorbiert werden können.¹²⁴

Mit der Einführung von auf Kuhmilch basierenden Muttermilchverstärkern kamen auch Fragen betreffend der Nahrungstoleranz auf. Es wurden Bedenken geäußert, dass der durch die Verwendung von Muttermilchverstärkern bedingte Anstieg der Osmolarität der Milch und die erhöhten Protein- und Kohlenhydratkonzentrationen zu einer verminderten Verträglichkeit und einer erhöhten Inzidenz von NEC bei Frühgeborenen führen würde.¹²⁷ Tatsächlich ist die Rate an NEC jedoch signifikant niedriger als bei Frühgeborenen, die Frühgeborenen-Formeln erhalten.^{209,210} Bei einer kleineren Studie von Ewer und Yu⁶³ traten verlängerte Magenentleerungszeiten nach Gabe von angereicherter Muttermilch auf. Moody et al.¹⁵⁷ führten vermehrte Episoden von Magenresten und Erbrechen in einer eigenen Studie dagegen eher auf die gesteigerten Fütterungsvolumina bei Gabe angereicherter Muttermilch zurück, denn auf die Anreicherung selber. Auch eine große multizentrische Studie in Großbritannien von Lucas et al.¹³⁸ belegte das Gegenteil, nämlich dass die Gabe von angereicherter Muttermilch nicht zu einer Nahrungsintoleranz mit den Zeichen von Magenresten, Erbrechen, gespanntem Abdomen oder Veränderung der Stuhlfrequenz führt. Andere Untersucher kamen ebenso zu diesem Ergebnis. Mehr noch wiesen sie nach, dass zwischen der Gabe von angereicherter Muttermilch und nachgewiesenen einzelnen Fällen von Infektionen bzw. NEC keine Assoziation besteht, und dass die Verträglichkeit gegenüber Frühgeborenen-Formeln deutlich besser ist.^{119,144,164,184,206,207,209,210}

So bleibt als Schlussfolgerung, dass für Frühgeborene die Milch der eigenen Mutter trotz aller Unzulänglichkeiten, wie zu niedriger Energie- und Nährstoffgehalt, dennoch aufgrund ihrer einzigartigen immunoprotektiven Substanzen, ihren die gastrointestinale Reifung und allgemeine körperliche und geistige Entwicklung des Kindes fördernden Faktoren und auch ihren psychologischen Effekten für die Mutter-Kind-Bindung die Nahrung der Wahl bleibt, insbesondere, wenn eine nutritive Verdichtung durch Muttermilchverstärker erfolgt.^{210,226}

2.1.3.3. Formelnahrung

Für Kinder, für die aus welchen Gründen auch immer keine Muttermilch zur Verfügung steht, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Formulanahrungen entwickelt, die in Europa hauptsächlich in Pulverform erhältlich sind, während in Nordamerika vorwiegend flüssige Formeln vertrieben wird.²⁰³

Formulanahrung ermöglicht gesunden Neugeborenen ein gleichwertiges Wachstum und eine gleichwertige Entwicklung gegenüber gesunden gestillten Neugeborenen,¹²⁹ obwohl

auch potenzielle Nachteile der Formula, wie ein schlechterer Schutz vor Infektionen¹²⁹ und härtere Stühle bzw. eine höhere Rate an Obstipation¹⁷⁹ erwähnt werden. Auch wird es immer einige wenige Kinder geben, deren Gesundheit, Wachstum und Entwicklung nicht optimal unterstützt werden, egal ob sie Muttermilch oder irgendeine Formelnahrung erhalten.¹²⁹

Allgemein orientiert sich die Zusammensetzung adaptierter Formula für Reifgeborene in Bezug auf den Gehalt an Energie, Protein, Kohlenhydraten, Lipiden, Mineralien und Vitaminen an reifer Muttermilch, dem „Goldstandard“ in der Säuglingsernährung.^{203,241,246}

Als Grundlage für die Herstellung von adaptierter Formelnahrung wird in den meisten Fällen Kuhmilch verwendet. Die Beobachtung bei einigen Tieren, dass diese mit einer Milchnahrung besser gediehen, die außer Quarkprotein (Casein) auch Molkenprotein (Lactalbumin) enthielt, ergab die Schlussfolgerung, dass für das Gedeihen von Säuglingen deswegen Muttermilch (mit 40% Molke) ebenfalls Vorteile gegenüber Kuhmilchprotein (mit 15% Molke) hat. Dies führte zu einer Modifizierung des Proteins in einigen Formula, so dass das Molken-Casein-Verhältnis dem in Muttermilch ähnelte. Eine Bestätigung dieser Vorgehensweise fand sich schon Ende der 70er Jahre in den Beobachtungen von Berger et al.,²⁵ die bei mit einer modifizierten Kuhmilchnahrung gefütterten Kindern in den ersten Lebenswochen ein schnelleres Wachstum, höhere Stickstoffabsorption, proportional niedrigere Harnstoffausscheidung und eine geringere Azidoserate feststellen konnten.

Die Bezeichnung „adaptiert“ wird gegenüber der Bezeichnung „humanisiert“ favorisiert, um dem Eindruck zu entgehen, es könne auf irgendeine Art und Weise industriell eine der Muttermilch identische Säuglingsnahrung hergestellt werden. „Adaptierte“ Formula bedeutet, dass die Formula für die Säuglingsernährung während der ersten 4 – 6 Lebensmonate, wenn die nutritiven Bedürfnisse der Kinder hoch sind, aber ihre Toleranz gegenüber bestimmten Nährstoffen gering ist, so geeignet und zweckmäßig wie möglich ist.²⁴⁶

Weiterhin beeinflussen verschiedene Institutionen wie ESPGAN oder American Academy of Pediatrics mit ihren Ernährungsrichtlinien die Komposition der verschiedenen Formula. So sind mittlerweile moderne Säuglingsformula, die diesen Standards folgen, mehr und mehr vergleichbar.²⁰³

Die Empfehlungen der ESPGAN von 1988²⁴⁶ besagen z.B., dass die Proteinzusammensetzung in adaptierter Formula der in Muttermilch so ähnlich wie möglich sein sollte und Hitzeverfahren zur Produktion vermieden werden sollten, um Aminosäureverluste zu minimieren.

Lipide sollten in einer Form bereitgestellt werden, die es ermöglicht, mindestens 85% der aufgenommenen Fettmenge auch zu absorbieren. Der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren sollte den der gesättigten übersteigen, und der Gehalt an Linolsäure sollte mindestens 3,5% der Gesamtkalorien betragen.

Kohlenhydrate sollten primär als Lactose bereitgestellt werden, die übrigen Kohlenhydrate sollten bevorzugt aus Glucose oder Dextromaltose sein, nicht aus Sucrose.

Die Summe von Natrium, Kalium und Chlorid sollte 1,1 g/dl nicht übersteigen, die minimale Menge an Calcium sollte 60 mg/dl und die minimale Menge an Phosphat 30 mg/dl betragen, so dass das Calcium-Phosphat-Verhältnis nicht unter 1,2 und nicht über 2,0 liegt.

Vitamine und Spurenelemente sollten entsprechend dem Codex Alimentarius enthalten sein.

Leider fehlen den aktuell erhältlichen Formula außer den in Muttermilch enthaltenen Enzymen, Hormonen oder Wachstumsfaktoren auch die immunologischen Faktoren der Muttermilch, deshalb bieten sie keinen zusätzlichen Schutz vor Infektionen.^{39,122}

Für die Ernährung Frühgeborener ist jedoch normale, auf Kuhmilch basierende Formula für Reifgeborene inadäquat, da ihr Gehalt an Protein, Natrium, Calcium, Phosphat und anderen Spurenelementen den nutritiven Bedürfnissen Frühgeborener nicht angemessen ist.

Auch auf Sojamilch basierende Formula sind für die Ernährung Frühgeborener ungeeignet. Sojaprotein ist von geringer Bioverfügbarkeit und durch Bindung an Phytansäure gehen viele Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine für die Utilisation verloren. Weitere Probleme entstehen durch die niedrigen Konzentrationen von Methionin, Chlorid und Jod in Soja-Formula.^{180,241}

Daher wurden in der Vergangenheit verschiedenste, speziell auf die nutritiven Bedürfnisse Frühgeborener abgestimmte Formulanahrungen entwickelt, die eine dem intrauterinen Wachstum entsprechende Wachstumsrate ermöglichen und die Entwicklung dieser unreifen Kinder bestmöglich unterstützen, aber wahrscheinlich dennoch nie komplett ideal für diese besondere Patientengruppe sein können.^{129,241}

2.1.3.3.1. Frühgeborenennahrung

Auch für Frühgeborene gilt in der Regel der Grundsatz, dass Muttermilch, angereichert mit diversen Nährstoffen, die Nahrung der Wahl für die ersten Lebensmonate ist. Wenn keine Muttermilch verfügbar ist, bleibt als adäquate Alternative Frühgeborenen-Formula, zumeist auf modifizierter Kuhmilchbasis, da sie diesen kleinen Patienten gegenüber Formula für Reifgeborene einen langfristigen Vorteil sowohl in der körperlichen als auch in der neurologischen Entwicklung verschafft.^{39,164}

Faerk et al.⁶⁴ postulierten aufgrund ihrer Untersuchungen, dass Frühgeborenenformula gegenüber nicht angereicherter Muttermilch sogar zu bevorzugen ist, da sie eine schnellere Gewichtszunahme ermöglicht.

Die Entwicklung kommerzieller Formula für Frühgeborene erfolgte primär aus dem Wunsch heraus, die Wachstumsraten von Frühgeborenen zumindest auf eine in Utero entsprechende Geschwindigkeit zu beschleunigen und gleichzeitig die Hospitalisationsdauer dieser Frühgeborenen zu verkürzen. Das Ergebnis der Anwendung dieser speziellen Frühge-

borenenformula ist eine zufriedenstellende Versorgung mit Protein und Energie, eine adäquate Mineralisierung und eine ausgeglichene Elektrolyt-Balance, was wiederum ein angemessenes Wachstum ohne übermäßigen metabolischen Stress gestattet.^{39,53,206}

Optimum einer ausbalancierten Formelnahrung für sehr kleine Frühgeborene wäre ein niedrigosmolares Proteinhydrolysat mit wenig oder keiner Lactose, aber höheren Mengen leicht zu verdauender Glucosepolymere und MCT-Öl. Diese Zubereitung würde die limitierte Kapazität Frühgeborener zur Verdauung von Makromolekülen wie Proteinen, sowie die niedrigere Gallensäuresekretion, die niedrigeren Lactaselevel und die Fähigkeit Glucosepolymere zu hydrolysieren berücksichtigen. Leider ist dieses Optimum hypothetisch, da es bis dato kein kommerzielles Produkt gibt, das genau diesen Vorgaben entspricht.¹²²

Der überwiegende Teil der im Handel erhältlichen Frühgeborenenformula enthält mindestens 2 g/dl Protein, so dass die Kinder bei einer täglichen Aufnahme von 150 ml/kg mit mindestens 3 g/kg/die Protein versorgt sind. Meist wird Protein-Hydrolysat verwendet, was unter anderem die Verringerung des mit Kuhmilchprotein assoziierten Allergierisikos zum Ziel hat und mit der Prädominanz von entmineralisiertem Molkenprotein (in erster Linie Lactoglobulin) dem Bestreben folgt, einen der Muttermilch ähnlichen Proteinkörper bereitzustellen. Bei Frühgeborenen, die eine Casein-dominierende Nahrung erhalten, sind oftmals erhöhte Serum-Ammoniak- und Serum-Harnstoffwerte, sowie vermehrt metabolische Azidosen zu beobachten. Außerdem weisen diese Kinder höhere Plasma-Aminosäurespiegel von Phenylalanin, Tyrosin und Methionin auf. Auch wenn die hepatische Unreife für die erhöhten Konzentrationen dieser Aminosäuren verantwortlich sein könnte, ist doch die Aufnahme dieser Aminosäuren aus Casein-dominierenden Nahrungen sehr viel größer als die Kapazitäten des hepatischen Stoffwechsels. Da diese Aminosäuren im Tierversuch für die Gehirnentwicklung toxisch waren, gibt es doch einige Bedenken, eine Casein-dominante Milch an Frühgeborene zu verfüttern.^{205,208} Im Vergleich zu Casein-dominanten Formula bewirkt die Ernährung mit vorwiegend Molkenprotein auch am ehesten eine dem Muttermilch-ernährten Kind ähnliche Darmflora.^{17,238} Molkenprotein formt überdies im Gastrointestinaltrakt eine weichere Masse, die leicht verdaut werden kann, und so hat das Überwiegen von Molkenprotein- gegenüber Casein-dominanten Formula zu einem fast gänzlichen Verschwinden des Auftretens von Lactobezoars geführt. Der Gehalt an Phenylalanin und Tyrosin ist in Molkenprotein-dominanten Frühgeborenenformula reduziert und der Gehalt an Cystein erhöht, was zu verminderten Blutspiegeln von Phenylalanin, Tyrosin, Harnstoff-Stickstoff und Ammoniak sowie einer verringerten metabolischen Azidose führt. Generell hat sich die höhere Proteinaufnahme mit Frühgeborenenformula als metabolisch sicher erwiesen und geht, bis auf die vorgehend erwähnten Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin, mit normalen Aminosäurespiegeln einher.^{122,163,196,209,223,241}

Der Kohlenhydratgehalt ist unter Verwendung von hauptsächlich hochmolekularen Glucosepolymeren, Sucrose und modifizierter Stärke, z.B. festen Bestandteilen aus Maissirup, in Frühgeborenenennahrung auf 8 – 9 g/dl erhöht. Um das Risiko einer Lactoseintoleranz zu minimieren, ist gleichzeitig der Lactose-Gehalt auf ein Minimum reduziert. Um den Stimulus für

die Aktivierung der intestinalen Lactase jedoch nicht gänzlich zu eliminieren, wird Lactose nicht vollständig aus der Zusammensetzung ausgeklammert.^{163,241}

Der Fettkörper enthält in manchen Frühgeborenen-Formula bis zu 40% MCT, da diese ohne Hilfe von Lipase und Gallensalzen absorbiert werden können. Jedoch werden die Vorteile eines solch hohen MCT-Gehalts, wie z.B. die verbesserte Fettabsorption, teilweise in Frage gestellt, da bei Verwendung von Formula mit hohem MCT-Gehalt verstärkt Nahrungstoleranzen (Magenreste, Erbrechen, geblähtes Abdomen, dünner Stuhl und nicht zuletzt Fälle von NEC) beobachtet wurden. Außerdem wird ein Teil des bovinen Fetts durch verschiedene pflanzliche Öle ersetzt, die nur wenig gesättigte, dafür aber sehr viele ungesättigte Fettsäuren inklusive Linol- und Linolensäure enthalten.^{89,122,241}

Erst in den letzten Jahren ist man dazu übergegangen, die für Frühgeborene so wichtigen LC-PUFAs Arachidonsäure und Docosahexaensäure in Frühgeborenenformula zu supplementieren, mit dem Potenzial, die neurologische Entwicklung der mit dieser Formula ernährten Kinder weiter positiv zu beeinflussen.^{66,241}

Der Energiegehalt von Frühgeborenen-Formula liegt bei ca. 80 kcal/dl und ist somit um 10 – 20 kcal/dl höher als in Formula für Reifgeborene und auch in reifer Muttermilch.²⁴¹

Insgesamt wird die Protein- und Energie-Supplementation mit verbesserten Wachstumsraten und einem verbesserten Proteinstatus assoziiert.^{53,206}

Auch der Gehalt an Mineralien, Spurenelementen und Vitaminen ist in Formula für Frühgeborene erhöht, was vor allem in Bezug auf Calcium und Phosphat eine der fetalen Akkumulation vergleichbare Retentionsrate ermöglicht und somit das Risiko für eine Metabolic Bone Disease minimiert. Im Einzelnen führt eine Anreicherung mit Calcium und Phosphat zu einer Normalisierung der folgenden biochemischen Indizes des Mineralstoffhaushalts: Serum-Calcium, Serum-Phosphat und Aktivität der alkalischen Phosphatase, sowie Calcium- und Phosphat-Ausscheidung im Urin. Natriumzugabe normalisiert das Serum-Natrium.^{64,163,206,241}

Trotz höherer Kohlenhydrat- und Mineralkonzentrationen bleibt die Osmolarität von Frühgeborenenennahrung auf einem niedrigen Level von 250 – 300 mOsm/l.²⁴¹

Abgesehen vom Nutzen für die physische Entwicklung Frühgeborener haben mit Frühgeborenenformula ernährte Kinder auch große Entwicklungsvorteile hinsichtlich ihrer motorischen, mentalen und sozialen Fähigkeiten, wobei diese Vorteile gemessen im korrigierten Alter von 18 Monaten mehr im motorischen als im mentalen Bereich und bei der sozialen Reife zu sehen sind.¹⁴¹

In einigen Fällen kann es auch entgegen den üblichen Gepflogenheiten durchaus angebracht sein, bei nicht gestillten Frühgeborenen spezielle Frühgeborenenformula über den Entlassungstermin hinaus zu verabreichen. Carver et al.⁴⁴ konnten nämlich bei Kindern, ins-

besondere bei ehemaligen sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.250 g, die nach der Entlassung aus der Klinik eine angereicherte Nahrung erhielten, bis zum Ende des Untersuchungszeitraums ein verbessertes Wachstum nachweisen gegenüber Kindern, die „nur“ normale Formula für Reifgeborene erhielten. Auch die Knochenmineralisierung war bei den Kindern besser, die weiterhin Frühgeborenenahrung erhielten. Weiterhin brachten Carver et al.⁴⁴ ein schlechteres Wachstum bei ehemaligen Frühgeborenen im ersten Lebensjahr, als Folge einer ungenügenden nutritiven Versorgung, mit einer Verzögerung der neurologischen Entwicklung in Verbindung. Insbesondere betonten sie die prognostische Signifikanz kleinerer Kopfumfänge für die spätere neurologische Entwicklung in der Kindheit.

2.1.3.3.2. Hydrolysate

Mitte/Ende der 80er Jahre wurden in der Säuglingsernährung hydrolysierte Formula eingeführt. Als präventive Maßnahme zur Vermeidung von Hypersensitivität bei Reifgeborenen mit familienanamnestischen Erkrankungen des atopischen Formenkreises wurden und werden Nahrungen mit partiell hydrolysiertem Protein eingesetzt.

Im Gegensatz zu diesen sogenannten hypoantigenen Formula, bei denen die Antigenität mindestens um den Faktor 100 reduziert sein muss, wurden zur therapeutischen Ernährung bei bereits bestehenden Unverträglichkeiten, Malabsorptionen und Allergien, insbesondere einer Kuhmilchprotein-Allergie, schon vor über 50 Jahren hypoallergene Formula entwickelt. Diese sind hochgradig hydrolysiert, möglichst ohne Verwendung auf Kuhmilch basierender Proteine hergestellt und teilweise, um ihren potenziellen nutritiven Nutzen zu verbessern, auch in ihrer Fett- und Kohlenhydratzusammensetzung modifiziert. Das Attribut hypoallergen darf jedoch nur für Formelnahrungen verwendet werden, die weder in vitro noch bei Tierversuchen in vivo zu allergischen Reaktionen führen.^{3,7,37,40,190,191,196,203,222}

Der Unterschied zwischen geringgradig (partiell) und hochgradig (extensiv) hydrolysierte Formula, welche auch als semi-elementare Formula bezeichnet wird, besteht im Gehalt an hochmolekularen Proteinen. Während partiell hydrolysierte Formula immer noch eine größere Anzahl solch hochmolekularer (Peptide > 5.000 Da), potentiell antigener Moleküle enthält, besteht semi-elementare Nahrung nur noch aus niedrigmolekularen Peptiden (Peptide < 1.500 Da) und einzelnen freien Aminosäuren ohne restliche Antigenität.^{7,196,222}

Normalerweise erfolgt die Produktion von Proteinhydrolysaten enzymatisch. Das Ziel dieser Prozedur ist die Zerstörung der physikalischen Funktionalität der Proteine, sowie die Reduktion antigener Strukturen oder der Epitope der Kuhmilchproteine und somit eine Reduktion der Immunogenität. Proteine für hypoallergene Formula sollten soweit hydrolysiert werden, dass keinerlei Epitope mehr vom Immunsystem erkannt werden können. Der Grad der Hydrolyse scheint eine wichtige Rolle bei der Stickstoffabsorption zu spielen, da in Studien nachgewiesen werden konnte, dass Peptide besser aufgenommen werden als freie Amino-

säuren.¹⁹¹ Er hängt von den zur Spaltung verwendeten Enzymen ab und kann durch Variation der technischen Bedingungen wie Temperatur, pH oder Hydrolysedauer kontrolliert werden.^{37,203}

Diese zur Verminderung der Protein-Antigenität notwendigen technischen Prozesse und auch die als Basis verwendete Proteinart beeinflussen jedoch den Aminosäuregehalt und die Aminosäuren-Bioverfügbarkeit in diesen Hydrolysaten.¹⁹¹ Abgesehen von der Gesamteiweiß-Konzentration im Serum, die außer bei Ernährung mit einem Molken-Casein-Hydrolysat generell reduziert ist, hängt das beobachtete Plasma-Aminosäurenmuster stark von der Art des Hydrolysats ab. Molkenprotein-Hydrolysate bewirken hauptsächlich einen Anstieg der Threoninkonzentration und einen Abfall der Tyrosin- und Prolinkonzentration. Soja-Kollagen-Hydrolysate führen zu einem Konzentrationsanstieg der nicht essentiellen Aminosäuren Glycin und Hydroxyprolin und zu einem Abfall der Konzentrationen von Lysin und Cystein. Molken-Casein-Hydrolysate ermöglichen dahingegen ein dem unter Muttermilch-Ernährung beobachteten Plasma-Aminosäurenprofil sehr ähnliches Aminosäuren-Muster, gleichwohl die Konzentrationen der meisten Aminosäuren im Plasma bei Verwendung von Molken-Casein-Hydrolysaten tendenziell höher sind als bei Gabe von Muttermilch.

Obwohl Rudloff und Lonnerdal¹⁹⁷ im Tierversuch eine der bei Verwendung eines Hydrolysats normaler Formula analoge Calcium-Retention nachwiesen, kann die Calciumabsorption und -retention in der Säuglingsernährung durch reine Molkenhydrolysate beeinträchtigt sein, da Calcium ausschließlich in der Form von Calciumsalzen bereitgestellt wird, und nicht wie bei konventionellen Formula als organischer Bestandteil des Caseins.

Auch die Zinkretention ist bei Verwendung bestimmter Protein-Hydrolysate verringert.

Abhängig von der Art des Protein-Hydrolysats können auch die Gewichtszunahmerate und das Längenwachstum im Vergleich zu gestillten Kindern vermindert sein. Dieser Nachteil wird jedoch eher auf den geringeren Energiegehalt hydrolysierter Formula und die geringeren Trinkmengen, als auf die veränderte Aminosäurezusammensetzung zurückgeführt. Die niedrigere Energieverfügbarkeit mancher Hydrolysat-Formula resultiert aus der Verwendung von Fettsäuren wie Palmitat, Stearat und Oleat, die von Neugeborenen allgemein schlechter absorbiert werden, insbesondere wenn die Formula auch noch mit Calciumsalzen angereichert ist.^{88,189-192,196}

Die Hydrolyse an sich führt zu weiteren Nachteilen. So schmecken hochgradig hydrolysierte Proteine extrem unangenehm und bitter, was zu einer Intoleranz semi-elementarer Nahrung bei Säuglingen führen kann. Die Osmolarität von Hydrolysaten kann hoch sein, vor allem bei hypoallergenen Formula. Überdies können kleine Peptide keine Lipidtröpfchen stabilisieren, und daher kann die typische emulgierte Form der Milch nicht erreicht werden.^{196,203}

Anthropometrische Daten und die gastrointestinale Motilität als Untersuchungsparameter wurden in einer Cross-Over-Studie von Medjad-Guillou et al.¹⁴⁸ beurteilt. So führte die Ernährung mit Formula identischer Zusammensetzung, die sich nur in hydrolysiertem oder nicht hydrolysiertem Proteinkörper unterschieden, zu einer vergleichbaren Menge an aufgenom-

mener Nahrung, vergleichbarem und genügendem Längenwachstum und Gewichtszunahme. Kinder, die hydrolysierte Formula erhielten, hatten zahlreichere und grünere Stühle. Beide Parameter blieben aber noch im normalen Rahmen. Das bemerkenswerteste Ergebnis dieser Studie war jedoch die signifikant höhere Rate an Regurgitationen in der mit Hydrolysat ernährten Gruppe, was aber, wie zuvor erwähnt, keine gegenteiligen Auswirkungen auf das Wachstum hatte.

Trotz aller Nachteile ist also insgesamt gesehen die Verwendung partiell hydrolysierter Formula, vor allem wenn vorzugsweise Nahrung auf Molken-Casein-Basis verwendet wird, durchaus sicher und nur mit kleineren nachteiligen Effekten behaftet.¹⁴⁸

Partiell hydrolysierte Frühgeborenenformula

In Bezug auf die Ernährung Frühgeborener führte nun die Vermutung, dass Frühgeborene trotz der ihnen eigenen limitierten Verdauungskapazität Proteinhydrolysate eventuell besser verwerten könnten, dazu, für die Herstellung von Frühgeborenenformula ebenfalls hydrolysierte Proteinkörper zu verwenden.

Um die Sicherheit hydrolysierter Frühgeborenenformula zu dokumentieren, wurden daraufhin eine Vielzahl klinischer Studien initiiert.

So untersuchten Szajewska et al.²²² die Wachstumsrate sowie die biochemischen Marker des Proteinstoffwechsels und die Aminosäurenkonzentrationen, welche sich zwischen mit Standard-Frühgeborenenennahrung und hydrolysierter Frühgeborenenformula ernährten Frühgeborenen nicht signifikant unterschieden. Auch aus dem Vergleich semi-elementarer mit partiell hydrolysierter Frühgeborenenformula ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.²²²

Die in früheren Studien nachgewiesene verminderte Stickstoff- und Phosphatabsorption bei Verwendung hydrolysierter Nahrung^{191,241} ist, da die Retentionsraten nicht verändert sind, laut Szajewska et al.²²² klinisch nicht relevant.

Rigo und Senterre¹⁹¹ zeigten, dass sich die Calcium- und Magnesium-Absorption Hydrolysat-ernährter Frühgeborener nicht von der mit Standard-Formula gefütterter Kinder unterscheidet. Um jedoch die gleiche Calcium-Retention zu erreichen, müssen die Hydrolysat-Kinder größere Mengen an Calcium aufnehmen.

In einer randomisierten Cross-over-Studie zeigten Mihatsch und Pohlandt,¹⁵⁴ dass die jeweils fünf Tage erfolgte Gabe von Standard-Frühgeborenenformula und hydrolysierter Frühgeborenenformula (beide mit einem Molken-Casein-Verhältnis von 60:40) bei ein und demselben Studienkind trotz einer um 12% höheren Aminosäureaufnahme mit hydrolysierter Nahrung nahezu identische Plasma-Aminosäurespiegel bewirkte. Einzig die

Konzentrationen von Lysin und Aspartat waren während der Hydrolysat-Ernährung etwas höher, jedoch immer noch innerhalb der Referenzwerte.

Die im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Szajewska et al.²²² Anfang der 90er Jahre von Rigo und Senterre¹⁹¹ beobachteten signifikant erhöhten Threonin- und signifikant erniedrigten Tyrosin- und Valinkonzentrationen bei Ernährung Frühgeborener mit hydrolysierte Formula lassen sich möglicherweise auf die Zusammensetzung des damals verwendeten Hydrolysats aus 78% Molke und 22% Casein zurückführen.²²²

Für diese Theorie sprechen auch die Erkenntnisse von Picaud et al.,¹⁷⁴ die mit einer neuartigen Hydrolysatzusammensetzung eine adäquate Stickstoffretention, normale Aminosäurespiegel und sogar eine erhöhte mediane Calcium-Absorption bei Frühgeborenen erreichten.

Insgesamt kann man daher davon ausgehen, dass hydrolysierte Formula eine den Standard-Frühgeborenenformula äquivalente Ernährung ermöglicht, ohne die metabolischen Fähigkeiten des Frühgeborenen im Übermaß zu beanspruchen.²²²

Hinsichtlich der intestinalen Motilität fanden Riezzo et al.¹⁸⁸ in ihrer Studie keine Unterschiede betreffend Regurgitation, Erbrechen, Magenentleerung, Anzahl der Stühle und gastrischer elektrischer Aktivität bei Frühgeborenen, die entweder Standard-Frühgeborenenernährung oder hydrolysierte Frühgeborenenernährung erhielten. Sie folgerten daraus, dass es, nur um die intestinale Motilität bei Frühgeborenen zu verbessern, unnötig erscheint, Hydrolysate zu verwenden.

Dahingegen wiesen Mihatsch et al.¹⁵³ bei der Ernährung Frühgeborener mit hydrolysierte Frühgeborenenernährung eine signifikant kürzere Passagezeit im Gastrointestinaltrakt nach. Sie postulieren deshalb, mit dem Hintergrund, die Verträglichkeit der Nahrung zu verbessern und somit die Inzidenz von Nahrungsintoleranzen zu verringern, auch für diese Spezialnahrungen einen Platz in der Ernährung sehr kleiner Frühgeborener.

Semi-elementare Formula

Semi-elementare Nahrung enthält extensiv hydrolysierte Proteine. Diese sind nicht wie bei Elementardiäten bis in alle einzelnen Aminosäuren gespalten, aber doch ausreichend, um die Antigenität der Peptide auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

In Europa werden vorwiegend folgende vier semi-elementare Diätahrungen zur Ernährung von Säuglingen verwendet: Alfaré[®] (Nestlé[®], auf Molkenprotein-Hydrolysat basierend), Pregestimil[®] (Mead Johnson[®], auf Caseinhydrolysat basierend), Nutramigen[®] (Mead Johnson[®], auf Caseinhydrolysat basierend) und Pregomin[®] (Milupa[®], auf Sojaproteinhydrolysat basierend).

Allgemein werden semi-elementare Nahrungen als sicher für die Verwendung bei Frühgeborenen angesehen, wenn die Osmolarität und die gefütterten Volumina der Nahrung nicht zu hoch sind. Die früher unter semi-elementarer bzw. elementarer Nahrung beobachteten, gehäuft auftretenden Fälle von NEC wurden auf die überhöhte Osmolarität der verwendeten Nahrungen zurückgeführt.

Als Vorteile für die Verwendung von semi-elementarer Formula nach Art des Alfaré® werden als Ergebnis einer Studie von Pardou und Brion¹⁷¹ vor allem folgende Gründe angeführt:

- Die Aufspaltung des Proteinkörpers in Peptide und Aminosäuren trägt der verminderten Trypsinaktivität des Frühgeborenen infolge fehlender oder nur geringer Aktivierung durch die duodenale Enterokinase Rechnung. Somit kann ein höherer Anteil des zugeführten Proteins auch nutritiv verwertet werden.
- MCTs erlauben trotz der bei Frühgeborenen verminderten Lipase-Aktivität und reduzierten Gallensäuresekretion eine adäquate Fettresorption, verhindern Steatorrhöen und damit verbundenen Kalorienverlust und steigern zudem die Calciumabsorption und Stickstoffretention.
- Fehlende Lactose und der Ersatz durch Dextrin und Maltose erlaubt eine dem Enzymstatus des sehr kleinen Frühgeborenen angemessene Verwertung von Kohlenhydraten. Um die 30. SSW beträgt die Lactase-Aktivität nur etwa 30% dessen, was bei Reifgeborenen gefunden werden kann. Dagegen ist zu diesem Zeitpunkt die Maltase-Aktivität schon zu 70% ausgereift.
- Die Möglichkeit, mit einer hochkalorischen Nahrung das Volumen pro kg/die zu reduzieren, senkt die Rate an NEC und erneut geöffnetem Ductus arteriosus, da für beide Ereignisse hohe Volumina mitverantwortlich gemacht werden.
- Die niedrige Antigenität vermindert das Risiko für allergische Reaktionen, einerseits durch Peptide mit geringer Größe, andererseits durch die Modifikation des Casein-Lactalbumin-Verhältnisses zu Gunsten des Lactalbumins, was eher den Gegebenheiten in Muttermilch entspricht (Das Protein in Pregestimil® und Nutramigen® ist hauptsächlich bovinen Ursprungs!).

Eventuell auf die semi-elementare Formula zurückzuführende Nebenwirkungen wie vorübergehend geblähtes Abdomen, Regurgitationen, Erbrechen und Durchfall sind ohne Auswirkungen auf Wachstum und Gedeihen und daher von untergeordneter Bedeutung.

Der Calcium- und Phosphatgehalt von semi-elementarer Formula ist jedoch für Frühgeborene zu gering, somit sollte die Nahrung auf jeden Fall mit diesen Mineralien angereichert werden.

Ansonsten erlaubt semi-elementare Nahrung auch bei Frühgeborenen ein adäquates postnatales Wachstum ohne ernstere klinische Intoleranzen oder biochemische Abnormitäten.¹⁷¹

2.2. Nekrotisierende Enterocolitis

Die akute nekrotisierende Enterocolitis (NEC) ist eine lebensbedrohliche, akut entzündliche Erkrankung des Gastrointestinaltrakts von Neugeborenen, die durch eine multisegmental auftretende ischämisch-inflammatorische Nekrose der Darmwand gekennzeichnet ist, welche häufig zu einer Darm-Perforation mit letalem Ausgang führt. NEC ist die häufigste Ursache für abdominelle Notfall-OPs im Neugeborenenalter. NEC tritt bevorzugt bei Frühgeborenen oder unterentwickelten Neugeborenen auf, wobei die Inzidenz (1 – 2%) umgekehrt proportional zu Geburtsgewicht und Gestationsalter ist. Trotz der starken Assoziation zwischen NEC und Frühgeburtlichkeit, sind 10% der betroffenen Patienten reifgeborene Kinder.^{19,49,78,116,122,129,186,195}

2.2.1. Ätiologie, Pathogenese

Die genaue Ätiologie der NEC ist auch heute noch nicht geklärt. NEC scheint kein einzelner offensichtlicher pathophysiologischer Vorgang zu sein. Die initiale Mucosaschädigung der NEC im unreifen Gastrointestinaltrakt wird durch eine finale gemeinsame Sequenz vorhergehender multifaktorieller pathologischer Ereignisse bewirkt.^{16,49,122,129,186,234}

Nach heute überwiegend vorherrschender Meinung scheinen die einzigen bedeutenden Risikofaktoren für eine NEC niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit zu sein.^{23,49,108,137,186}

Durch die Unreife bedingt sind besondere pathophysiologische Gegebenheiten im Organismus vorhanden. Die intestinale Permeabilität, das Blutströmungsverhalten bei Hämoglobin-Abfall oder Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks und damit auch die Aufnahme, der Transport, die Abgabe und Utilisation von Sauerstoff, weiterhin die Verdauung von Kohlenhydraten und Proteinen sowie die intestinale Motilität unterscheiden sich wesentlich von denen reifgeborener Kinder.¹⁸⁶

Im Unterschied zu Frühgeborenen tritt eine NEC bei Reifgeborenen meistens während der ersten Lebensstage auf und ist mit cyanotischen Herzfehlern, Polycythämie, schwerer Asphyxie bei der Geburt oder Perfusions-Reperfusions-Schäden assoziiert.^{23,122}

Die meisten der im Folgenden aufgeführten, im Laufe der Jahre zusätzlich postulierten Risikofaktoren für die Entwicklung einer NEC sind am ehesten Symptome, die allgemein in einer Population kranker, sehr kleiner Frühgeborener beschrieben werden. Konkrete Beweise für die Relevanz dieser Symptome in der Ätiologie der NEC konnten ansonsten bisher nicht erbracht werden.^{78,137,186,242}

Vermutete Risikofaktoren:

- frühe enterale Ernährung^{131,176,186}
- rapide Steigerungsrate der enteralen Ernährung^{122,131}
- Fehlen der protektiven Faktoren der Muttermilch bei Ernährung mit Formula¹⁸⁶
- hyperosmolare Nahrung und Medikamente^{78,122,131,186}
- Störung der gastrointestinalen Motilität infolge Unreife⁷⁸
- pathologisches Sekretionsverhalten der gastrointestinalen Peptide⁷⁸
- bakterielle Fehlbesiedelung^{16,78}
- gestörte lokale Immunität⁷⁸
- herabgesetzte Infektabwehr des Frühgeborenen¹⁸⁶
- embolische Komplikationen umbilikaler arterieller Katheterisierung^{105,108,122,137,186}
- Portalvenenstauung (durch venöse Umbilikal-Katheter)¹²²
- Schwere abdominelle Distension¹⁸⁶
- Mikrozirkulationsstörungen bei Hyperviskosität des Blutes (Polycythämie)^{105,122,137,186,242}
- Mikrozirkulationsstörungen bei schwerer Hypothermie oder Dehydratation^{108,122,242}
- Persistierender Ductus arteriosus^{108,186}
- Akute fetale Asphyxie^{105,108,186}
- Schock^{105,186}
- Hypotension¹⁰⁸
- Hypoxie¹⁸⁶
- Hyperthermie¹⁸⁶
- RDS, Azidose^{105,108,137,186}
- Austauschtransfusion^{105,186}
- Plazentainsuffizienz mit gesteigertem fetalem Gefäßwiderstand^{105,186}
- Kokainkonsum der Mutter^{105,186}

Der Zusammenhang zwischen NEC und Frühgeburtlichkeit lässt vermuten, dass die strukturelle Integrität des unreifen Gastrointestinaltrakts und die unterentwickelten gastrointestinalen Immunmechanismen während der ersten Lebenswochen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der NEC spielen.^{49,116}

Allgemein wird angenommen, dass die NEC sich aus der Interaktion bzw. Koinzidenz von mindestens zwei von drei pathologischen Elementen entwickelt.

Diese drei zentralen pathophysiologischen Punkte sind erstens eine entzündlich-ischämische Läsion der intestinalen Mucosa, zweitens eine bakterielle Kolonisation des Darms

und drittens das Vorhandensein von Substrat im Darmlumen, üblicherweise in Form von (Formula-)Nahrung.^{16,78,108,114,116,117,122,176}

Hypoxisch-Ischämische Schädigung

Eine intestinale Ischämie bedingt durch eine mesenteriale Minderperfusion (z.B. durch Kreislaufinstabilität), eine mesenteriale Azidose bedingt durch eine schwere Hypoxie (z.B. infolge einer iatrogen durch häufige Blutentnahmen bewirkten Anämie) oder angestiegener intramuraler Druck bei abdomineller Distension verursacht durch Ileus, Stase und Gasproduktion, gehen mit einem erhöhten mesenterialen Gefäßwiderstand, bis hin zur vasculären Insuffizienz, einher. Dies führt wiederum zur Reduktion der intestinalen Sauerstoffausschöpfung und somit zur ischämisch-hypoxämischen Mucosaschädigung und infolgedessen zu einer gesteigerten Permeabilität der Mucosa für Entzündungsmediatoren, Endotoxine, Bakterien, Viren oder Wasserstoff. Weitere Folgen der Mucosaschädigung können auch Malabsorption durch Inhibition des aktiven Transports, Nekrose mit Ulzerationen und Gewebsabstoßung, submucöse Hämorrhagien oder gasförmige Zysten (Pneumatosis intestinalis) sein.

Nach einem akuten hypoxisch-ischämischen Ereignis kann der reperusionsinduzierte Gewebsuntergang eine fortschreitende Verletzung der intestinalen Mucosa bewirken, in deren weiterem Verlauf es dann zu Durchwanderungsperitonitis und Darmperforation kommen kann.^{165,186}

Weitere, seltener vorkommende Mechanismen, die beim Neugeborenen eine intestinale Ischämie auslösen können, sind z.B. chronische Plazentainsuffizienz mit erhöhtem fetalem Gefäßwiderstand, Polycythämie, Austauschtransfusionen, Vasospasmus als physiologischer Reflex auf Asphyxie, von intravasculären Katheterspitzen abgelöste Mikrothromben oder eine niedrige viscerale Perfusion infolge von septischem oder cardiogenem Schock.^{105,114}

Bakterielle Kolonisation des Darms

Die Darmschädigung einer NEC manifestiert sich nahezu ausschließlich nach der Geburt, trotz eines in Utero normal funktionierenden Gastrointestinaltrakts. Daraus lässt sich schließen, dass sich die Pathogenese von NEC unter anderem aus einer Interaktion zwischen der Exposition des unreifen Darms gegenüber den abnormalen Bedingungen einer nichtuterinen Umgebung und der bakteriellen Darmbesiedelung herleitet. Das Fehlen von NEC in Utero legt eine entscheidende Rolle, wenn nicht sogar eine zwingende Notwendigkeit der intestinalen Kolonisation für die Pathogenese von NEC nahe.^{122,195} Untermuert wird diese These von Mosemeche et al.,¹⁶⁰ die 1986 im Tierversuch feststellten, dass die Hauptkomponente der NEC die Präsenz von Bakterien ist. Weder Ischämie noch die Gabe von Formula alleine hatten bei ihren Untersuchungen einen signifikanten Effekt.

Die bakterielle Kolonisation des neonatalen Gastrointestinaltrakts beginnt während der Geburt, wenn das Kind mit der cervikalen und vaginalen Flora der Mutter in Kontakt kommt. Die Mehrheit der gesunden Neugeborenen erwirbt innerhalb von wenigen Tagen nach der Geburt eine komplexe aerobe und anaerobe Darmflora. Kinder, die einer Intensivbehandlung bedürfen, erwerben Darmorganismen verzögert, insbesondere, wenn sie parenteral ernährt werden.

In einer Umgebung exzessiven Antibiotikagebrauchs und potenzieller Verbreitung nosokomialer Organismen ist es nicht verwunderlich, wenn die erste Darmflora Neugeborener in Intensivbehandlung aus einer begrenzten Anzahl und Spezies von insbesondere atypischen Bakterien besteht, gegen die die Kinder eventuell keinen passiven mütterlichen Schutz erhalten haben.^{55,114,211}

Obwohl NEC-Epidemien mit einer großen Anzahl verschiedener bakterieller und auch viraler, aus Blut, Stuhl, Peritonealflüssigkeit oder Resektionspräparaten von an NEC erkrankten Kindern isolierter Pathogene (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* Spezies, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium butyricum*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, Coronaviren, Enteroviren und Rotaviren) assoziiert wurden, konnte keiner dieser Mikroorganismen als direkter Erreger der Epidemien identifiziert werden. Außerdem gehören die Bakterien, die am häufigsten mit einer NEC in Verbindung gebracht werden – *Escherichia coli*, *Klebsiella* und *Clostridien* –, zur normalen Colonflora eines Neugeborenen und sind daher nicht notwendigerweise das pathologische Agens für die NEC.^{61,105,114,186,234}

Des Weiteren wurden *Clostridium difficile* und sein potentes Toxin auch bei überaus gesunden Frühgeborenen entdeckt, die keinerlei Anzeichen einer NEC aufwiesen. Anfang der 90er Jahre fanden Kliegman et al.¹⁰⁸ die Erklärung für die „Ungefährlichkeit“ von *Clostridium difficile*: sie konnten nachweisen, dass das unreife Intestinum gar keine Brush-Border-Rezeptoren für das *Clostridium-difficile*-Toxin-A besitzt.

Die durch das unreife enterale Nervensystem gestörte Motilität im Gastrointestinaltrakt führt bei Frühgeborenen oftmals zu verzögerten intestinalen Transitzeiten, was nachfolgend ein bakterielles Überwuchern und somit ein Darmmilieu ermöglichen kann, welches unter Umständen zur Entwicklung einer NEC beiträgt. Es ist jedoch nicht endgültig geklärt, welche Rolle genau Abnormitäten in der motorischen Funktion bei der Pathogenese und dem klinischen Ausdruck von NEC spielen.²⁷

Im Gegensatz zu der weiter oben erwähnten These von Musemeche et al.¹⁶⁰ geht Kosloske¹¹⁴ zwei Jahre zuvor noch davon aus, dass die bakterielle Darmbesiedelung alleine, auch eine bakterielle Überwucherung, nicht ausreichend zu sein scheint, um eine intestinale Nekrose zu initiieren, außer sie ist von exzessiven Mengen bakterieller Toxine begleitet. So ein Übermaß an Toxinen kann durch eine Überproduktion oder verminderte Zerstörung bedingt sein.

Eine erhöhte Toxin-Produktion kann im Zusammenhang mit einem übermäßigen Wachstum bestimmter toxin-produzierender Bakterienstränge auftreten. Veränderungen im Darm-

milieu, wie z.B. durch Ileus, antibiotische Suppression kompetitiver Bakterienstränge oder eine Verminderung des Oxidations-Reduktions-Potentials in Folge mucöser Ischämie tragen zu diesem übermäßigen Wachstum bei.

Die verminderte Zerstörung bakteriellen Exotoxins ist ein theoretisch möglicher Effekt von übermäßiger Formulaernährung.¹¹⁴

Kommt es jedoch durch andere Ereignisse zur initialen Mucosaschädigung der NEC, brechen die intestinalen Schutzmechanismen zusammen. Der Gastrointestinaltrakt dient, wie andere Schleimhautoberflächen beim Menschen auch, als wichtiges Interface zwischen der externen Umgebung und dem internen Milieu der einzelnen Person. In dieser kritischen Position spielt die intestinale Oberfläche auf zwei verschiedene Arten eine schützende Rolle. Erstens agiert sie als Hauptbarriere für Noxen wie Bakterien, Viren und andere Produkte, genauso wie für potenzielle Noxen, wie unverdaute Nahrungsproteine. Zweitens dient sie als selektiver Eingang für andere nützlichere Substanzen, wie Nährstoffe (und bei manchen Spezies Antikörper). Abgestorbene oder geschädigte Zellen nun stellen weder Verdauungsoberfläche noch eine effektive Barriere dar, was nachfolgend in einer erhöhten Invasion von Colonbakterien in die Mucosa und den Blutkreislauf resultieren kann.^{99,186}

Enterales Substrat

Allgemein wird angenommen, dass eine enterale Alimentation zur Pathogenese von NEC beiträgt, da 90 – 95% der Patienten erkrankten, nachdem sie mit Milchnahrung (gewöhnlich Formula) gefüttert wurden. Trotz dieses Zusammenhangs konnte der genaue Mechanismus, durch den enterales Substrat zur Entwicklung einer NEC beiträgt, noch nicht bestimmt werden.¹⁰⁸

Obwohl die meisten Neonatologen darin übereinstimmen, dass eine rapide Nahrungssteigerung das Risiko einer NEC für das Frühgeborene erhöht, konnten die exakten Steigerungsraten, die prädisponierend für NEC sein sollen, nicht definiert werden.¹⁰⁸

Große Milchvolumina produzieren Stress an einer bereits geschädigten intestinalen Mucosa. Überernährung und abdominelle Distension interferieren eventuell mit der Fähigkeit des Kindes, den mesenterialen Blutfluss nach einer Mahlzeit zu steigern, weshalb eine lokale intestinale Hypoxämie produziert und unterstützt werden kann.^{105,114,186}

Exzessive Nahrungsgabe kann auch durch einen weiteren Mechanismus prädisponierend für eine intestinale Nekrose sein. Frühgeborene sind in ihren ersten Lebenswochen relativ arm an proteolytischen Pankreasenzymen. Diese Defizienz pankreatischer Proteasen kann für die Bildung obstruktiver Casein-Massen verantwortlich sein. Ein ähnliches Phänomen manifestiert sich bei mit Casein-dominanten Formula ernährten Frühgeborenen als Lactobezoar-Formation. Casein, das Hauptprotein in Kuhmilch, ist ein chemotaktischer Faktor für humane polymorphkernige Leukozyten. Daher können Casein-dominante Formula auch noch

einen anderen nachteiligen Effekt haben, nämlich die Bindung polymorphkerniger Leukozyten im Darmlumen.¹¹⁵ Im Tierexperiment verhindert Casein die Phagozytose von Staphylokokken in der Milch durch polymorphkernige Leukozyten. Es ist jedoch unbekannt, inwieweit dieser Mechanismus bei der Pathogenese von NEC eine Rolle spielt.¹¹⁴

Frühgeborene sind außerdem nicht in der Lage, Kohlenhydrate, Fette und Proteine vollständig zu verdauen. Malabsorbierte langkettige Fettsäuren, speziell Oleinsäure, können eine erhöhte intestinale Permeabilität und hämorrhagische Nekrose bewirken, wenn sie in hohen Mengen im distalen Ileum präsent sind. Unverdautes Casein kann zu intestinaler Inflammation und Schädigung beitragen. Malabsorbierte Kohlenhydrate können als Substrat für die intestinale Mikroflora dienen, was dem Frühgeborenen jedoch wiederum auch Vorteile bietet.

Lactose z.B. wird im Dünndarm durch die β -Galactosidase (Lactase) zu Glucose und Galactose hydrolysiert und normalerweise auch dort absorbiert. Die fetale intestinale Lactaseaktivität entwickelt sich während der Gestation später als die der anderen Glycosidasen und erreicht ihre maximale Aktivität erst in der 36. – 40. SSW. Die Lactaseaktivität im fetalen Jejunum ist extrem niedrig und konstant bis ungefähr zur 25. SSW, um dann langsam anzusteigen und ab der 32. SSW rapide exponentiell anzuwachsen. Trotz der bis zur 36. SSW unreifen Lactaseaktivität gedeihen Frühgeborene, die eine Nahrung erhalten, die als einzige Kohlenhydratquelle Lactose enthält. Nicht vollständig im Dünndarm hydrolysierte Lactose kann das Colon erreichen, wo verschiedene Bakterien über unterschiedliche biochemische Reaktionen die Lactose in kurzkettige Fettsäuren (Acetat, Butyrat und Propionat), Lactat und verschiedene Gase wie CO₂, Methan und Wasserstoff umwandeln. Die meisten kurzkettigen Fettsäuren und ein gewisser Prozentsatz der Gase werden im Colon absorbiert. Für die Colon-Enterozyten stellen die bakteriell erzeugten kurzkettigen Fettsäuren sogar die Hauptenergiequelle dar.

Obwohl während des Prozesses der bakteriellen Energiemetabolisierung etwas Adenosin-triphosphat (ATP) verloren geht, wird durch die bakterielle Fermentation ein großer Teil der Nahrungsenergie gerettet. Wahrscheinlich ist das der Grund, warum Frühgeborene auch mit nur Lactose enthaltenden Formula gut gedeihen. Zusätzlich wird durch die Fermentation im Colon die Akkumulation von Kohlenhydraten verhindert, was ansonsten über einen osmotischen Stimulus zu Diarrhöen führen könnte.

Fermentation im Colon hat aber auch negative Effekte. So können die restlichen, nicht absorbierten Gase zu abdomineller Distension führen, damit die luminale Spannung erhöhen. Infolgedessen wird durch den angestiegenen intraluminalen Druck die Perfusion der Mucosa beeinträchtigt, und es kann eine vasculäre Insuffizienz resultieren. Auch für eine Pneumato-sis intestinalis können die nicht absorbierten Gase verantwortlich sein, während die nicht absorbierten kurzkettigen Fettsäuren potenziell toxisch auf intestinale Epithelzellen wirken. Wenn die Fermentation große Mengen Lactat oder andere organische Säuren ergibt, kann daraus eine metabolische Azidose resultieren. Steigt die Rate der bakteriellen Colon-Fermentation an, wächst in gleichem Maße die Anzahl der Colonbakterien. Diese Tatsache und auch eine hohe Rate an Acetatabsorption, dem Hauptnebenprodukt bakterieller Fermentation im Colon, könnte eventuell eine lokale Inflammation induzieren.^{102,105,108,159,186}

Ein anderer für die intestinale Schädigung ursächlicher Mechanismus könnte die spontane Endotoxinämie sein, die im Zusammenhang mit der enteralen Ernährung bei Frühgeborenen beobachtet wird. Bei Kindern mit Ernährungsschwierigkeiten bzw. -intoleranz ist eine Übertragung des von mutmaßlichen Darmbakterien stammenden Endotoxins beobachtet worden. Die durch die Endotoxinämie ausgelöste Produktion/Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren wie TNF (Tumor Necrosis Factor) und PAF (Platelet Activating Factor) führt zu Symptomen des septischen Schocks wie Fieber, Hypotonie, Hämorrhagie und erhöhter Gefäßpermeabilität, was wiederum Auslöser für die histopathologischen Veränderungen sein kann, die zu NEC führen. Die Ursache für die Endotoxinämie (Resultat einer gesteigerten Produktion, eines verminderten Katabolismus oder einer gesteigerten Mucosapermeabilität) konnte nicht ermittelt werden.^{105,186}

Auch zwischen hyperosmolaren Nahrungszubereitungen, die eine direkte Schädigung der intestinalen Mucosa verursachen können, und NEC scheint es einen Zusammenhang zu geben. So tritt NEC bei mit hyperosmolaren Formula oder angereicherter Muttermilch ernährten Kindern häufiger auf als bei Kindern, die ausschließlich pure Muttermilch erhalten. Viele üblicherweise bei kranken Neugeborenen oral verabreichte Medikamente besitzen ebenso eine extrem hohe Osmolarität.^{56,114}

Des Weiteren wurden Allergien auf Milchproteine, sowohl Casein als auch Soja-Protein, mit NEC verknüpft. Dabei könnte das initiiierende Moment die Absorption intakter Macromoleküle sein, die dann eine inflammatorische oder allergische Reaktion provozieren. Nachdem die mucöse Barriere erst durchbrochen ist, können bakterielle Invasion und intestinale Nekrose fortschreiten.¹¹⁴

Allgemeiner Konsens besteht darin, dass eine Ernährung mit Muttermilch das Risiko einer NEC gegenüber Formulanahrung vermindert.^{66,114,131,137}

Muttermilch spielt eine Rolle bei der passiven Immunisierung des neonatalen Intestinums und enthält Faktoren, die das Wachstum von Bifidobakterien in der intestinalen Flora fördern. Diese Faktoren sind vor allem Makrophagen, sIgA, Lactoferrin und weitere Substanzen. Damit wird die Etablierung eines gastrointestinalen Milieus ermöglicht, welches mutmaßlich den Vorteil haben kann, das Auftreten von NEC zu verringern.^{114,122}

Im Tierversuch vermittelten Monozyten in der Milch von Ratten an der gastrointestinalen Schleimhautbarriere passiven Schutz gegen eine systemische bakterielle Invasion und somit vor Enterocolitis und Sepsis.¹⁷⁵

Bestehen schon erste Anzeichen einer NEC, können evtl. Enzyme in der Muttermilch, die Entzündungsmediatoren verringern (z.B. PAF-AH), helfen, die Pathogenese von NEC zu unterbrechen.⁷³

Der Zusammenhang von NEC mit dem Zeitpunkt des Beginns der enteralen Ernährung wird uneinheitlich bewertet. So führte in der Untersuchung von Lucas und Cole¹³⁷ die Verzögerung des Beginns der enteralen Ernährung nur bei ausschließlich mit Formula ernährten

Frühgeborenen zu einer signifikant verminderten Rate an NEC, während bei ganz oder teilweise mit Muttermilch ernährten Kindern ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet werden konnte. Dieselbe Studie zeigte eine zehnfach höhere NEC-Rate in der Gruppe der Formula-ernährten Kinder im Vergleich zu Frühgeborenen, die ausschließlich Muttermilch erhielten. Andere Studien wiesen sogar nach, dass ein früher, behutsamer Nahrungsaufbau mit geringen Volumen-Steigerungsraten nicht zwangsläufig eine höhere NEC-Inzidenz mit sich bringt, sondern im Gegenteil das Risiko von NEC vermindert.^{36,74,186} Analog zeigten La Gamma et al.¹²³ schon 1985 in ihrer Studie, dass ein verzögerter enteraler Nahrungsaufbau die Inzidenz der NEC nicht verringert, sondern eventuell sogar das Auftreten von NEC fördert. In anderen Studien wiederum wurde festgestellt, dass Kinder mit NEC früher enteral ernährt wurden, bei ihnen die täglichen Nahrungssteigerungsraten schneller zunahmen und sie insgesamt höhere Volumina an enteraler Nahrung zugeführt bekamen.^{8,147}

Zusammengefasst scheint es ratsam, die täglichen Steigerungsraten der Nahrungsmenge bei Frühgeborenen nicht zu hoch anzusetzen (< 40 – 60 ml/kg/die) und ebenso sehr große enterale Nahrungsvolumina (> 150 ml/kg/die) mit Vorsicht zu betrachten.^{8,176,241}

2.2.2. Pathologie

Normalerweise sind das distale Ileum und das proximale Colon die bevorzugten Stellen für die Manifestation einer NEC, obwohl dennoch jeder Teil des Darms betroffen sein kann. Auch können disseminiert einzelne Darmabschnitte, aber auch umfangreiche kontinuierliche Darmabschnitte betroffen sein.^{106,108,117,122}

Sibbons et al.²¹⁵ fanden im Tierversuch eine Erklärung für die Prädisposition der NEC für das distale Ileum und das proximale Colon: Sie konnten zeigen, dass reifgeborene Meerschweinchen bei Okklusion von Mesenterialgefäßen einen ausreichend hohen kompensatorischen Kollateralblutfluss sowohl im proximalen als auch im distalen Ileum aufbauen können. Bei frühgeborenen Meerschweinchen ist diese Fähigkeit jedoch nur für das proximale Ileum in ausreichendem Maße vorhanden. Die Dekompensation des Blutflusses im distalen Ileum frühgeborener Meerschweinchen könnte die bevorzugte Manifestation der NEC im terminalen Ileum und proximalen Colon erklären.

Pathologisch erscheint das Darmlumen irregulär erweitert mit Arealen hämorrhagischer oder ischämischer Nekrosen. Diese können entweder fokal oder diffus im Darm verteilt auftreten und favorisieren die antimesenteriale Seite des Intestinums. Perforationen, vorwiegend in der ileocökalen Gegend, können vorhanden sein.

Frühe histopathologische Läsionen sind charakterisiert durch ein Ödem der Mucosa, oberflächliche Ulzerationen und Hämorrhagien, weniger häufig sind eosinophile Infiltrationen und Kryptenabszesse zu sehen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung vertiefen sich die mucösen Ulzerationen und können sich zu einer kompletten transmuralen Koagulationsnekrose

der Mucosa und Muscularis entwickeln. Pneumatosis wird gewöhnlich in der Submucosa festgestellt, kann aber auch subserös auftreten. Eine Thrombose großer Arterien oder Venen ist selten zu sehen, während Microthromben in mesenterischen Arteriolen und Venolen häufig sind, eventuell infolge einer späten intravasculären Koagulation. Die Inflammation des Gewebes ist in der Akutphase minimal, kann aber zu einem späteren Zeitpunkt während Revascularisation und Heilung zu sehen sein. Extrem geschädigte Areale heilen eventuell mit übermäßigem Granulationsgewebe und Fibrosen ab, was zu intestinalen Strikturen führen kann.^{49,78,106,108,117,186}

2.2.3. Klinische Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Die NEC ist ein sich schnell entwickelndes, septisches Krankheitsbild. Die klinische Manifestation kann sich sehr variabel darstellen und reicht von milden gastrointestinalen Störungen mit geblähtem Abdomen bis zu Peritonitis und intestinaler Perforation.

In 90% der Fälle beginnt die NEC innerhalb der ersten zehn Lebenstage, obwohl sie im Zeitraum von weniger als 24 Lebensstunden bis zu drei Monaten auftreten kann.¹¹⁷

Die Symptome der NEC, von denen keines obligatorisch oder spezifisch ist, werden üblicherweise in zwei verschiedene Kategorien unterteilt. Gastrointestinale Symptome wie abdominelle Distension, Meteorismus und Retention von Mageninhalt, gefolgt von galligem Erbrechen und gastrointestinalen Blutungen (blutige Stuhlauflagerungen) kündigen die Krankheit an und werden direkt dem primären Krankheitsprozess zugeordnet. Abwehrspannung, Erytheme der Bauchwand, Ileus, Aszites, Perforation und Peritonitis können bei fortgeschrittener NEC auftreten und sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Systemische, nichtspezifische Symptome wie Dyspnoe/Apnoe, Tachy-/Bradycardie, Blutdruckabfälle, Azidose, Oligurie, Temperaturinstabilität und Lethargie sind auch bei vielen verschiedenen anderen Krankheitszuständen des Neugeborenen zu finden.^{49,78,106,117,186}

Um eine Progression der NEC zu verhindern, sind eine frühzeitige Diagnose und ein rascher Therapiebeginn von großer Bedeutung.^{176,234} Obwohl der Verdacht auf NEC aufgrund klinischer Anzeichen gestellt werden kann, sollte daher bei Auftreten von Zeichen einer stärkeren Nahrungstoleranz für mindestens 12 – 24 Stunden eine Nahrungskarenz eingehalten werden und weitere diagnostische Maßnahmen zur Bestätigung der NEC durchgeführt werden.¹²²

Die empfohlene Diagnostik beinhaltet ein (Differential-)Blutbild, um Infektionszeichen bzw. Anhaltszeichen für eine Blutung zu identifizieren, Blutgase und Elektrolyte, um eine sich entwickelnde metabolische Azidose oder Elektrolytentgleisung zu entdecken, Kontrolle der Vitalzeichen, um eine Schocksymptomatik rechtzeitig zu erkennen, offene Magensonde und Hämocults, um intestinale Blutungen zu identifizieren, außerdem Stuhlkulturen für eine gezielte Antibiotikatherapie.¹²²

Pathognomonisch für NEC ist jedoch eine auf der radiologischen Abdomenübersicht erscheinende Pneumatosis intestinalis (intramurale Luft), welche in 85% der Fälle auftritt. Portalvenöses Gas, das in 15 – 30% der Fälle vorhanden ist, deutet üblicherweise auf eine ausgedehnte Erkrankung hin und sagt eine hohe Mortalität von bis zu 71% vorher. Ein Pneumoperitoneum ist Zeichen einer intestinalen Perforation und erfordert eine umgehende chirurgische Versorgung. Nichtspezifische radiologische Zeichen beinhalten intestinale Distension, Spiegelbildung im Intestinum, Verdickung der Darmwand, Ascites und bei fortschreitender Erkrankung fixierte, dilatierte Darmschlingen.^{49,106,117,176,186} Hat sich der Verdacht auf eine NEC bestätigt, sollte während der akuten Phase alle sechs Stunden eine Abdomenübersichtsaufnahme angefertigt werden.²³⁴

Die Therapie der NEC erfolgt grundsätzlich konservativ und symptomatisch: Nahrungskarenz, adäquate Dekompression des Gastrointestinaltrakts durch eine offene Magenablaufsonde, Kontrolle und Therapie der Sepsis unter Verwendung einer auf die neonatale gastrointestinale Microflora abgestimmten Antibiotikakombination. Weiterhin Wiederherstellung des Flüssigkeitshaushalts und damit Sicherstellung der Urinausscheidung, des Blutdrucks und einer adäquaten Gewebepерfusion, außerdem häufige klinische und radiologische Examination des kleinen Patienten im Hinblick auf die Entwicklung einer Gangrän oder Perforation. Bei Bedarf kommen auch Katecholamine zur Kreislaufstabilisation und Blut bzw. Blutprodukte zur Korrektur einer Anämie, Thrombocytopenie oder Coagulopathie zur Anwendung.^{117,176,234}

Trotz einer medikamentösen Therapie kann die NEC zu einer Gangrän oder Perforation fortschreiten, was in 40 – 50% der Fälle eine chirurgische Intervention erfordert. Idealerweise erfolgt die Operation sofort nach dem Auftreten einer intestinalen Gangrän, noch bevor sich eine freie Perforation entwickeln kann, mit dem Ziel, möglichst viel des befallenen Darmes zu erhalten und ein späteres Kurzdarmsyndrom zu vermeiden.¹¹⁷

Langfristige Komplikationen einer NEC reichen von Kurzdarmsyndrom, Malabsorptionssyndrom, Cholestase, Strikturen, Atresie, Aganglionose, Darmfisteln, Polyposis, Anastomosenleck und Anastomosenstenose bis zu chronischen Salz- und Wasserverlusten.^{106,129}

Eine Übersicht über die heute gebräuchliche klinische Stadieneinteilung der NEC mit radiologischen Kriterien und Therapieempfehlung modifiziert nach Bell^{24,117,234} ergibt sich aus Tabelle 5.

Stadium		Systemische Zeichen	Intestinale Zeichen	Radiologische Zeichen	Behandlung
I A	NEC Verdacht	Temperaturinstabilität, Apnoe, Bradycardie, Lethargie	Magenreste, milde abdominelle Distension, Erbrechen, okkultes Blut im Stuhl	Normal oder dilatierte Darmschlingen, leichter Ileus	Nahrungskarenz, Antibiotika x 3 Tage
I B	NEC Verdacht	wie I A	wie I A, zusätzl. Nachweis von (hellrotem) Blut im Stuhl	wie I A	wie I A
II A	Nachgewiesene NEC, leichte Form	wie I A	wie I A, zusätzl. fehlende Darmgeräusche, Druckschmerz	dilatierte Darmschlingen, Ileus, Pneumatosis intestinalis	Nahrungskarenz, Antibiotika x 7 bis 10 Tage
II B	Nachgewiesene NEC, mäßige Form	wie I, zusätzl. milde metabolische Azidose, milde Thrombocytopenie	wie I, zusätzl. fehlende Darmgeräusche, Abwehrspannung, Bauchwandödem, Resistenz im rechten unteren Quadranten	wie II A, zusätzl. portalvenöses Gas, mit oder ohne Ascites	Nahrungskarenz, Antibiotika x 14 Tage
III A	Fortgeschrittene NEC, schwere Form, Darm intakt	wie II B, zusätzl. Hypotonie, Bradycardie, schwere Apnoe, respiratorische Azidose, metabolische Azidose, disseminierte intravasculäre Gerinnungsstörung, Neutropenie	wie I und II, zusätzl. Zeichen einer generalisierten Peritonitis, deutliche Abwehrspannung, diffuses Ödem	wie II B, zusätzl. ausgeprägter Ascites	Nahrungskarenz, Antibiotika x 14 Tage, Flüssigkeitsbilanzierung, Kreislaufstabilisierung, maschinelle Beatmung, Paracentese
III B	Fortgeschrittene NEC, schwere Form, Darm perforiert	wie III A	wie III A	wie II B, zusätzl. Pneumoperitoneum	wie II A, zusätzl. chirurgische Intervention

Tabelle 5: modifizierte Stadieneinteilung der NEC nach Bell

2.2.4. Prävention

Prophylaktische therapeutische Ansätze zur Prävention der NEC bestehen vor allem in der Sicherung stabiler Kreislaufverhältnisse und damit auch einer adäquaten intestinalen Perfusion,^{114,186} sowie einem behutsamen enteralen Nahrungsaufbau mit kleinen Anfangsvolumina und Steigerungsraten, bevorzugt mit Muttermilch.¹⁸⁶

Eine hohe Osmolarität der Nahrung und der oral verabreichten Medikamente sollte durch Verdünnung derselben vermieden werden.¹⁷⁶

Unterstützend können motilitätsfördernde Maßnahmen zur Anwendung kommen.¹⁸⁶

Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird in vielen Kliniken propagiert, jedoch ohne überzeugende Resultate.⁶¹ Dennoch sollte ein Erregermonitoring bzw. ein Infektionsscreening nicht vernachlässigt werden.¹⁸⁶

Weitere pharmakologische Präventionsstrategien bestehen in der Gabe von Corticosteroiden antenatal, was eine Reifebeschleunigung der Mucosaintegrität mit verminderter gas-

traintestinaler Permeabilität induziert und somit zu einer Reduzierung des NEC-Risikos führt,^{108,164,186} oder in einer oralen Immunglobulin-Applikation, welche seit Ende der 80er Jahre von verschiedenen Autoren empfohlen wird.^{61,107,108,114,117,122,186,194}

3. METHODIK

Ziel dieser prospektiven klinischen Studie war ein Vergleich des enteralen Nahrungsaufbaus bei sehr kleinen Frühgeborenen unter Verwendung einer semi-elementaren Formelnahrung versus einer Frühgeborenenespezialnahrung mit hydrolysiertem Eiweißkörper.

Hierzu wurden bei Frühgeborenen, die randomisiert eine der beiden Studiennahrungen erhielten, die registrierten Nahrungs- und Kalorienmengen, Gewichtsverläufe, Magenreste, Stuhlfrequenzen und andere Parameter aufgezeichnet.

Ausgehend von einer früheren, auf dieser Station durchgeführten, retrospektiven Ernährungsstudie⁶⁹ ermittelten wir vor Beginn der Studie bei einem angenommenen Fehler α von 0,05 und einer Power von 95% einen Bedarf von 30 Patienten je Studiengruppe, um einen eventuell vorhandenen klinisch signifikanten Unterschied nicht zu übersehen.

3.1. Patientenkollektiv

Die Studie wurde in der Neonatologischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Großhadern durchgeführt.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über einen Zeitraum von elf Monaten, beginnend am 03. April 1995 und endend am 01. März 1996.

Für die Studie in Frage kamen alle während des Studienzeitraums in der Geburtshilfeabteilung der Frauenklinik Großhadern zur Welt gekommenen Frühgeborenen, die unseren Einschlusskriterien entsprachen.

3.1.1. Einschlusskriterien

- Gestationsalter (GA) \leq 30 SSW
- Geburt im Kreißsaal der Großhaderner Frauenklinik
- Einverständnis der Eltern

3.1.2. Ausschlusskriterien

- Gestationsalter (GA) > 30 SSW
- Exitus letalis im Kreißsaal aufgrund extremer Unreife oder schwerer kongenitaler Missbildungen
- fehlendes elterliches Einverständnis

3.2. Produkte

Es wurden zwei verschiedene handelsübliche Milchnahrungen, Alfaré[®] und Beba Frühgeborenenennahrung[®], in Pulverform verfüttert, die von der Firma Nestlé[®] geblindet zur Verfügung gestellt wurden. Die Verblindung war durch Etikettierung der Milchpulver-Dosen mit den kodierten Namen „Alprem A“ und „Alprem B“ gewährleistet.

Als Muttermilchergänzung wurde FM 85[®], ebenfalls hergestellt von der Firma Nestlé[®], verwendet.

Die detaillierte Übersicht über die genaue Zusammensetzung der verwendeten Milchnahrungen ist dem Anhang (Tabelle 18) zu entnehmen.

3.2.1. Alprem A

Alprem A (entspricht Alfaré[®]) ist eine primär nicht für die Ernährung Frühgeborener konzipierte, dennoch als Basisnahrung (unter Supplementation von Calcium und Phosphat) für Frühgeborene empfohlene, semi-elementare Milchnahrung, die aus einem enzymatisch hergestellten, hypoallergenen Hydrolysat von ultrafiltriertem Molkenprotein mit einer Osmolarität von 175 mOsm/l (in der 13,6%igen Standardlösung) besteht. Der Gehalt an essentiellen und semi-essentiellen Aminosäuren entspricht mindestens dem von Muttermilch, bis auf Histidin und Phenylalanin, deren Konzentration geringfügig kleiner als in Muttermilch ist.

Alprem A enthält einen hohen Anteil an MCT-Ölen (ca. 50% der Fette), außerdem ist Maiskeimöl als Quelle für mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Polyunsaturated Fatty Acid, PUFA), insbesondere Linol- und α -Linolensäure, zugesetzt.

Der Kohlenhydratanteil in Alprem A besteht aus überwiegend Maltodextrin und einem kleinen Rest glutenfreier Kartoffelstärke.

Der Mineralstoffgehalt (Calcium 83 mg/100 kcal, Phosphat 52 mg/100 kcal) bewegt sich an der unteren Grenze der allgemeinen Empfehlungen für Frühgeborenenennahrung. Die Calcium-Phosphat-Relation liegt mit 1,6 im empfohlenen Bereich.

Die Zusammensetzung von Alprem A entspricht somit den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Ernährung Frühgeborener, mit Ausnahme des Protein-Energie-Verhältnisses, das mit 3,4 g/100 kcal leicht über dem für optimal erachteten Bereich liegt, und des über den allgemeinen Empfehlungen liegenden Anteils an MCT-Ölen, beides bedingt durch die Hauptindikation von Alprem A bei Verdauungs-/Resorptionsstörungen und Nahrungsunverträglichkeiten im Säuglingsalter.

Der Nahrungsaufbau mit Alprem A erfolgte in drei Verdünnungsstufen zu 5%, 10,5% und 16,7%.

3.2.2. Alprem B

Alprem B (entspricht Beba Frühgeborenennahrung[®]) ist eine in ihrer Zusammensetzung den aktuellen wissenschaftlichen Empfehlungen folgende Spezialnahrung für Frühgeborene mit einer Osmolarität von 290 mOsm/l (in der 16%igen Standardlösung).

Die enzymatisch partiell hydrolysierte Eiweißfraktion in Alprem B besteht aus 78% Molkenprotein und 22% Casein, wobei der semi-/essentielle Aminosäuregehalt, nach Zusatz von L-Histidin, mindestens dem von Muttermilch entspricht. Eine Ausnahme ist dabei Tryptophan, das in einer Konzentration etwa 20% geringer als in Muttermilch vorhanden ist. Die Protein-Energie-Ratio liegt bei 2,9 g/100 kcal.

Der Fettkörper enthält ungesättigte und gesättigte Fettsäuren in einem der Muttermilch angeglichenen Verhältnis, außerdem 38% MCT-Öle und einen Zusatz an langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFA).

Als Kohlenhydrate finden ausschließlich Lactose und Maltodextrin Verwendung.

Die Mineralstoffkonzentration (Calcium 124 mg/100 kcal, Phosphat 66 mg/100 kcal), sowie die Calcium-Phosphat-Relation von 1,9 liegen im derzeit für optimal erachteten Bereich.

Der enterale Nahrungsaufbau mit Alprem B erfolgte, ebenso wie bei Alprem A, in drei Verdünnungsstufen zu 5,3%, 11,2% und 17,7%.

3.2.3. FM 85[®]

FM 85[®] ist ein Muttermilchverstärker in Pulverform mit einem Alfaré[®]-ähnlichen, ebenfalls hydrolysierten Eiweißkörper aus Molkenprotein. Des Weiteren enthält FM 85[®] Kohlenhydrate in Form von Maltodextrin und außerdem Mineralsalze, insbesondere Calcium und Phosphat. Der Zusatz von FM 85[®] zur Muttermilch wird zur Steigerung des Nährstoffgehalts der Muttermilch, ohne nennenswerte Erhöhung des Volumens, empfohlen.

3.3. Studiendesign

Die kleinen Patienten wurden bei Vorbereitung der Stations-Aufnahmepapiere anhand einer offenen Randomliste einer der beiden Studiengruppen zugeteilt (fortan als „Alprem A“ oder „Gruppe A“ bzw. „Alprem B“ oder „Gruppe B“ bezeichnet). Die Einwilligung der Eltern zur Teilnahme ihrer Kinder an der Studie wurde spätestens bei Aufnahme auf die Intensivstation eingeholt.

Der einzige Unterschied in der Behandlung der beiden Studiengruppen bestand in der Art der gegebenen Nahrung. Die „Alprem A“-Gruppe wurde mit dem Molkenprotein-Hydrolysat (Alfaré®) gefüttert, die „Alprem B“-Gruppe erhielt die Frühgeborenspezialnahrung (Beba Frühgeborennahrung®).

Ansonsten erhielten die Studienkinder keine von der regulären Diagnostik oder Therapie abweichende Behandlung.

Da sowohl die Anwendung der verabreichten Produkte, als auch der im folgenden beschriebene Nahrungsaufbau dem üblichen Vorgehen bei sehr kleinen Frühgeborenen entspricht, resultierte aus dem Umstand der Studienteilnahme für die Kinder im wesentlichen nur eine detailliertere Protokollierung der alimentären Situation.

3.3.1. Fütterungstechnik

Die Frühgeborenen wurden nach festem Stundenplan gefüttert. Üblicherweise erfolgte die Fütterung im Abstand von drei Stunden, d.h. es resultierten daraus acht Mahlzeiten pro 24 Stunden. Die Nahrungsgabe erfolgte bolusweise über eine nasogastrale Magensonde, so konnten vor der nächsten Fütterung eventuell vorhandene Magenreste mittels Aspiration festgestellt werden. Waren Magenreste vorhanden, wurden diese wiederum sondiert und die folgende Mahlzeit um das entsprechende Volumen reduziert.

3.3.2. Enteraler Nahrungsaufbau

Der enterale Nahrungsaufbau mit Milchnahrung wurde bei beiden Studiengruppen innerhalb weniger Stunden nach der Geburt begonnen und täglich anhand des klinischen Bildes der Kinder sowie Frequenz und Ausmaß von Stühlen und Magenresten angepasst.

Standardmäßig war folgendes Schema zum Aufbau der enteralen Ernährung vorgesehen:

Am ersten Lebenstag erhielten die Frühgeborenen dreistündlich jeweils 1 ml Milchnahrung der Konzentrationsstufe I (Alprem A 5%, Alprem B 5,3%).

Bei komplikationslosem Verlauf, d.h. keinen oder geringen Magenresten, sowie regelmäßigem und unauffällig geformtem Stuhl, wurde die Milchnahrung täglich um 1 ml pro Mahlzeit (bis maximal 8 ml/die) gesteigert.

Am dritten oder vierten Lebenstag wurde die Konzentration auf Stufe II erhöht (Alprem A 10,5%, Alprem B 11,2%).

Auf Konzentrationsstufe III (Alprem A 16,7%, Alprem B 17,7%) wurde am sechsten oder siebten Lebenstag gesteigert.

In dieser Studie sollte den Frühgeborenen die Muttermilch nicht vorenthalten werden, so dass, sobald Muttermilch vorhanden war, diese bevorzugt gefüttert wurde. Bei ausreichender Menge wurde Muttermilch als alleinige Nahrung verwendet, ansonsten wurde sie mit Alprem A bzw. Alprem B ergänzt.

Bei Muttermilchfütterung wurde grundsätzlich zur Erhöhung der nutritiven Dichte der Muttermilchverstärker FM 85[®] in einer Konzentration zwischen 2,5 g/dl und 7,5 g/dl zugesetzt.

In der „Alprem A“-Gruppe wurde bei nicht ausreichender Muttermilchmenge bzw. reiner Formelfütterung, sobald eine Nahrungsmenge von 10 ml pro Mahlzeit erreicht war, Alprem A durch Beba Frühgeborennahrung[®] ersetzt.

3.3.3. Parenterale Ernährung

Unmittelbar nach Aufnahme auf die Neugeborenen-Intensivstation wurde die parenterale Ernährung mit Glucose, Aminosäuren und Calcium-Gluconat begonnen, ergänzt ab dem zweiten Lebenstag durch 20%ige Fettemulsion und Multivitamin-Lösung, und sodann nach Standardprotokoll der Intensivstation fortgeführt.

3.4. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte sowohl handschriftlich als auch auf PC unter Anwendung des Microsoft[®] Office-Paketes (WinWord[®] und Excel[®]).

Es wurden zu Beginn der Studie diverse Dokumente zur Protokollierung entwickelt. So ein Patientenblatt (siehe Anhang, Abbildung 11), auf dem die wichtigsten Basisdaten (Gestationsalter, Geburtsmodus, Maße, APGAR, Zeitpunkt der ersten Muttermilchgabe, Komplikationen während der Geburt und des stationären Aufenthalts etc.) der Patienten erfasst wurden.

Außerdem ein Verlaufsbogen in Tabellenform (siehe Anhang, Abbildung 12), der täglich von Schwestern und Ärzten der Neugeborenenintensivstation handschriftlich geführt und ergänzt wurde. Im Verlaufsbogen wurden vermerkt:

- Gewichtsverlauf
- Angeordnete Nahrungsmenge und Konzentrationsstufe
- tatsächlich gegebene Menge an Formelnahrung, Muttermilch und Muttermilchverstärker
- Menge und Anzahl von Magenresten
- Stuhlfrequenz und –konsistenz
- rektales Anspülen
- Komplikationen

Der Verlaufsbogen diente im Anschluss an den klinischen Beobachtungszeitraum der elektronischen Datenerfassung, indem die handschriftlichen Aufzeichnungen in gleicher Weise in das Tabellendokument auf PC übernommen wurden. Fehlende Eintragungen in den Protokollbögen wurden retrospektiv aus den Akten ergänzt.

3.5. Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte über die statistischen und Diagramm-Funktionen in Excel[®].

Ausgewertet wurden insbesondere folgende Daten vom ersten bis zum 15. Lebenstag, bzw. bei Frühgeborenen, die vorher verlegt wurden, vom ersten Lebenstag bis zur Verlegung aus der Neugeborenenintensivstation:

- Nahrungsmenge enteral (pro Tag und kumulativ 1. LT – 5. LT)
- Kalorienzufuhr enteral, parenteral und gesamt (pro Tag und kumulativ 1. LT – 5. LT)
- Gewichtsverlauf
- Magenreste (Anzahl und prozentuale Menge)
- Stuhlgang (Frequenz)
- Anspülungen

Von den erhobenen Basisdaten gingen in die Auswertung ein:

- Geburtsgewicht
- Gestationsalter
- APGAR-Werte
- Pränatale Steroidgabe
- Muttermilchgabe ab welchem LT
- Komplikationen (NEC)

3.6. Statistik

Die statistische Analyse der quantitativen Merkmale erfolgte, da die Werte nicht normalverteilt waren, mit dem nichtparametrischen, zweiseitigen Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

Die Überprüfung der Korrelation zwischen „Alprem A“- bzw. „Alprem B“-Gabe und der Inzidenz von nekrotisierenden Enterocolitiden wurde mit dem zweiseitigen Fisher's-Exact-Test bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt.

Die statistischen Ergebnisse wurden mit Hilfe des Statistikprogramms Prism[®] von der Firma GraphPad[®] berechnet.

3.7. Ethik

Ein Antrag auf Durchführung der Ernährungsstudie wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München gestellt und bewilligt. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit ihrer Novellierung (Tokio 1975; Hongkong 1985) wurden eingehalten.

Ein Risiko bestand für die kleinen Patienten nicht, da handelsübliche Nahrungen in üblicherweise verwendeten Konzentrationen und Steigerungsstufen gegeben wurden.

4. ERGEBNISSE

Bei den tabellarischen Verlaufsdarstellungen der Daten vom 1. LT bis zum 15. LT wurden, um die Übersichtlichkeit zu erhalten, jeweils nur die Daten jedes zweiten Lebenstags aufgeführt. Ausnahmen bilden dazwischen liegende Tage, die statistisch signifikante Unterschiede aufweisen, diese sind ebenfalls in den Tabellen enthalten.

Um bei den Grafiken die Verlaufsdarstellung übersichtlich gestalten zu können, wurde bei insgesamt nicht signifikanten Unterschieden auf eine Abbildung von Fehlerbalken verzichtet.

Es wurden primär 61 im Kreißsaal der Frauenklinik Großhadern geborene Kinder in die Studie einbezogen. Die zufällige Verteilung auf die beiden Studiengruppen erfolgte mittels einer zu Beginn der Studie erstellten offenen Randomliste (siehe Anhang, Tabelle 19).

Zwei extrem kleine Frühgeborene verstarben schon am ersten bzw. zweiten Lebenstag an intracerebraler Blutung bzw. V.a. Leber- oder Milzriss. Da sie zu diesem Zeitpunkt noch keinerlei Nahrung erhalten hatten und somit auch keine Beobachtungsdaten vorhanden waren, wurden sie rückwirkend aus der Auswertung entfernt.

Demnach sind nur die Daten von 59 Kindern in die endgültige Auswertung eingegangen. Auf das Ergebnis der Studie hatte dies jedoch keine Auswirkungen.

Die „Alprem A“-Gruppe bestand somit aus 30 Frühgeborenen, die das Molkenprotein-Hydrolysat „Alprem A“ als Nahrung bekamen, während der Gruppe B 29 Kinder zugeteilt wurden, die mit der Frühgeborenenespezialmilch „Alprem B“ gefüttert wurden.

4.1. Patientenbasisdaten

Anamnestische Daten über Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Entbindungsart und APGAR-Werte sind dem Anhang (Tabelle 20) zu entnehmen.

Die Geschlechterverteilung war mit 13 Jungen (43%) und 17 Mädchen (57%) in Gruppe A bzw. 14 Jungen (48%) und 15 Mädchen (52%) in Gruppe B ausgewogen.

Geburtsgewicht und Gestationsalter waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Gruppe A lag sowohl beim Geburtsgewicht mit 884 g (Median 843 g, SD 334 g, Streuung 435 – 1690 g), als auch beim Gestationsalter mit 27 SSW (Median 27 SSW, SD 2 SSW, Streuung 24 – 30 SSW) geringfügig niedriger als Gruppe B mit einem Geburtsgewicht von 962 g (Median 990 g, SD 277 g, Streuung 540 – 1480 g) und einem Gestationsalter von 28 SSW (Median 27 SSW, SD 2 SSW, Streuung 25 – 30 SSW).

Auch bei der pränatalen Steroidgabe waren keine statistisch signifikanten Differenzen zu ermitteln. So erhielten vor der Geburt in der „Alprem A“-Gruppe 25 Mütter Betamethason zur Lungenreifung (83%), während in der „Alprem B“-Gruppe 21 Mütter (72%) mit Betamethason behandelt wurden.

Bei den APGAR-Werten gab es ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B (siehe Tabelle 6).

Muttermilch stand in beiden Gruppen im Durchschnitt ab dem 4. LT zur Verfügung.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die wichtigsten Basisdaten.

	Alle Kinder (n=59)	Alprem A (n=30)	Alprem B (n=29)
Geschlecht (m/w) weiblich	32 (54%)	17 (57%)	15 (52%)
Geburtsgewicht (g)	922 ± 307	884 ± 334	962 ± 277
Gestationsalter (SSW)	27 ± 2	27 ± 2	28 ± 2
pränatale Steroidgabe	46 (78%)	25 (83%)	21 (72%)
APGAR			
1 Minute	5 ± 2	6 ± 2	5 ± 2
2 Minuten	6 ± 2	7 ± 2	6 ± 3
5 Minuten	8 ± 2	8 ± 1	7 ± 2
10 Minuten	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1

Tabelle 6: Klinische Basisdaten

4.2. Nahrungszufuhr

Bei allen Frühgeborenen wurde wenige Stunden nach der Geburt der enterale Nahrungsaufbau mit Formelnahrung begonnen.

Wie schon erwähnt, war Muttermilch bevorzugter Bestandteil des enteralen Ernährungsplans und stand in beiden Gruppen im Mittel ab dem 4. LT zur Verfügung. Nur vier „Alprem A“-Kinder und zwei „Alprem B“-Kinder erhielten überhaupt keine Muttermilch (statistisch nicht signifikant). Daher war die Zahl der Frühgeborenen, die während ihres stationären Aufenthalts ausschließlich Studienahrung erhielten, für eine statistische Auswertung zu klein.

Der Muttermilchanteil an der täglichen Nahrungs- und Kaloriengesamtmenge ist nicht gesondert aufgeführt; die beiden Gruppen zeigten dahingehend keinen Unterschied.

4.2.1. Nahrungszufuhr enteral

Abbildung 1 zeigt, dass die enterale Nahrungszufuhr in Gruppe A über den gesamten Beobachtungszeitraum tendenziell höher war als in Gruppe B. Statistisch signifikant unterschiedlich war die täglich enteral zugeführte Nahrungsmenge (ml/kg) jedoch nur am 2. und 5. LT, siehe Tabelle 8. So erhielt Gruppe A am 2. LT durchschnittlich 15 ml/kg enterale Nahrung (Median 15 ml/kg, SD 7 ml/kg, Streuung 4 – 33 ml/kg), während Gruppe B mit 11 ml/kg (Median 13 ml/kg, SD 4 ml/kg, Streuung 1 – 20 ml/kg) enteral signifikant weniger Nahrung zugeführt bekam ($p=0,0371$). Auch am 5. LT lag Gruppe B mit einer enteral zugeführten Nahrungsmenge von 25 ml/kg (Median 29 ml/kg, SD 17 ml/kg, Streuung 0 – 67 ml/kg) signifikant ($p=0,0425$) unter der enteralen Nahrungsmenge der Gruppe A mit 36 ml/kg (Median 34 ml/kg, SD 18 ml/kg, Streuung 4 – 75 ml/kg).

	1. LT	2. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A									
Anzahl Frühgeborene	30	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (ml/kg)	7 \pm 6	15 \pm 7	20 \pm 11	36 \pm 18	46 \pm 29	59 \pm 29	73 \pm 30	71 \pm 35	87 \pm 34
Median (ml/kg)	5	15	19	34	41	59	80	82	99
Streuung (ml/kg)	0 - 24	4 - 33	1 - 46	4 - 75	0 - 115	1 - 109	0 - 128	3 - 106	21 - 124
Alprem B									
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (ml/kg)	5 \pm 4	11 \pm 4	17 \pm 9	25 \pm 17	45 \pm 24	55 \pm 31	57 \pm 36	65 \pm 34	75 \pm 34
Median (ml/kg)	5	13	16	29	55	69	64	76	78
Streuung (ml/kg)	0 - 12	1 - 20	4 - 46	0 - 67	0 - 93	0 - 108	0 - 111	0 - 104	0 - 110
p	–	0,0371	–	0,0425	–	–	–	–	–

Tabelle 7: Nahrungszufuhr enteral

Abbildung 1 verdeutlicht außerdem, dass eine kontinuierliche Steigerung der enteralen Nahrungszufuhr in beiden Gruppen möglich war.

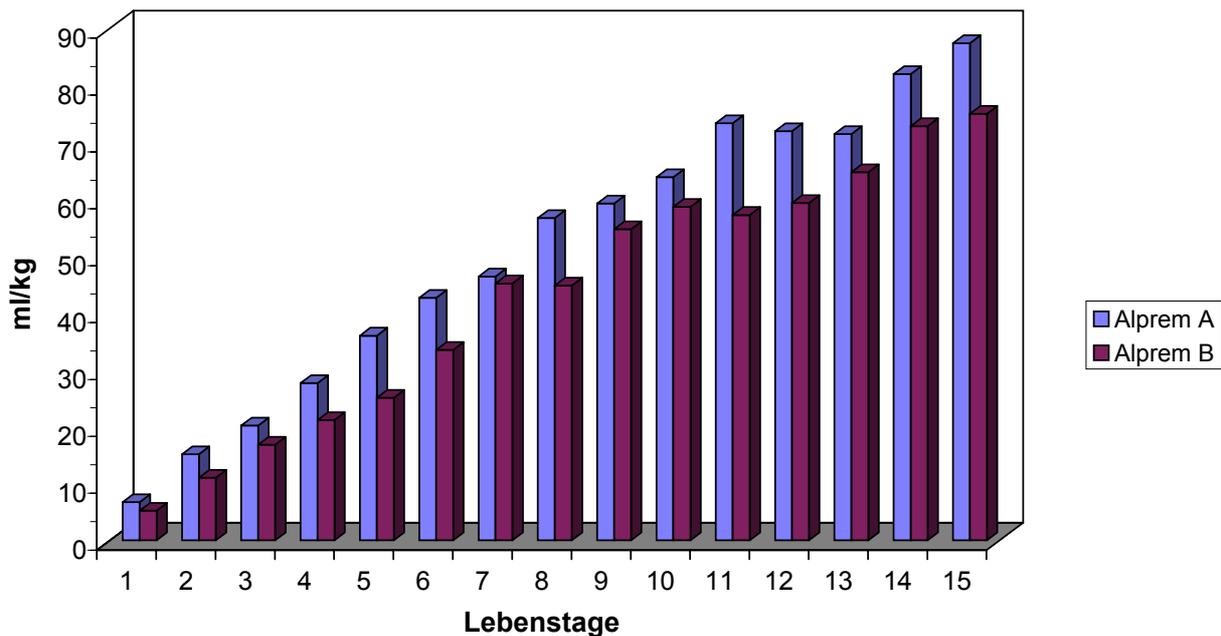


Abbildung 1: Nahrungszufuhr enteral

Leider war eine Aussage über den Zeitpunkt des vollen enteralen Nahrungsaufbaus (150 ml/kg/die) nicht möglich, da dieser im Beobachtungszeitraum nicht erreicht wurde.

4.2.2. Kalorienzufuhr

Die tägliche Kalorienzufuhr pro Kilogramm Körpergewicht wurde getrennt nach enteraler, parenteraler und gesamter Kalorienzufuhr verglichen, dabei ergaben sich für keine dieser Auswertungen statistisch signifikante Unterschiede.

4.2.2.1. Kalorienzufuhr enteral

Wie aus Tabelle 8 und Abbildung 2 zu ersehen ist, erhielten beide Studiengruppen eine vergleichbare tägliche enterale Kalorienzufuhr, wobei, analog der enteralen Nahrungszufuhr, auch hier Gruppe A über den gesamten Beobachtungszeitraum geringfügig mehr enteral zugeführte Kalorien erhielt. Eine Ausnahme bildete der 7. LT, an dem Gruppe B eine höhere enterale Kalorienzufuhr hatte. Die Unterschiede waren abermals ohne statistische Signifikanz.

Ergebnisse

	1. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A								
Anzahl Frühgeborene	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (kcal/kg)	2 \pm 1	7 \pm 6	22 \pm 14	33 \pm 23	45 \pm 24	55 \pm 24	58 \pm 29	67 \pm 28
Median (kcal/kg)	1	5	20	28	44	59	67	74
Streuung (kcal/kg)	0 - 6	0 - 25	1 - 55	0 - 85	1 - 93	0 - 109	2 - 94	14 - 100
Alprem B								
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (kcal/kg)	1 \pm 1	6 \pm 4	15 \pm 11	34 \pm 20	42 \pm 26	45 \pm 31	50 \pm 30	59 \pm 29
Median (kcal/kg)	1	5	18	41	46	49	59	61
Streuung (kcal/kg)	0 - 3	1 - 22	0 - 37	0 - 83	0 - 82	0 - 96	0 - 89	0 - 93
p	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 8: Kalorienzufuhr enteral

Abbildung 2 verdeutlicht ebenso eine kontinuierliche Steigerung der enteralen Kalorienzufuhr.

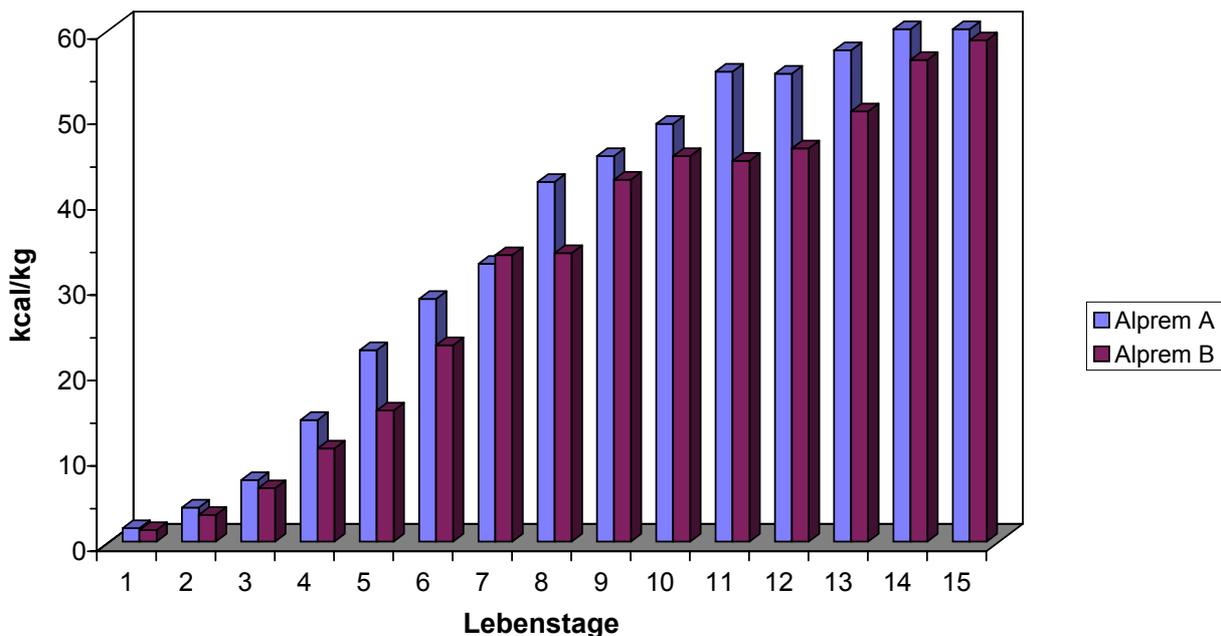


Abbildung 2: Kalorienzufuhr enteral

4.2.2.2. Kalorienzufuhr parenteral

Auch die tägliche parenterale Kalorienzufuhr war zwischen beiden Studiengruppen vergleichbar (siehe Tabelle 9).

Ergebnisse

	1. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A								
Anzahl Frühgeborene	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (kcal/kg)	17 \pm 12	29 \pm 10	42 \pm 15	51 \pm 18	51 \pm 26	47 \pm 28	41 \pm 32	35 \pm 25
Median (kcal/kg)	17	30	42	48	48	47	45	41
Streuung (kcal/kg)	0 - 40	14 - 51	17 - 83	20 - 87	0 - 93	0 - 93	0 - 111	0 - 71
Alprem B								
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (kcal/kg)	16 \pm 10	29 \pm 6	42 \pm 15	49 \pm 15	49 \pm 12	53 \pm 18	46 \pm 23	44 \pm 23
Median (kcal/kg)	18	29	42	49	48	55	49	46
Streuung (kcal/kg)	0 - 35	19 - 41	1 - 77	24 - 81	26 - 75	7 - 88	0 - 85	0 - 88
p	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 9: Kalorienzufuhr parenteral

Wie Abbildung 3 verdeutlicht, wurde die parenterale Kalorienzufuhr in Gruppe A bis zum 10. LT kontinuierlich gesteigert (mit einer einmaligen, minimalen Reduktion am 8. LT), um dann genauso stetig bis zum Ende des Beobachtungszeitraums abzufallen. In Gruppe B wurde die parenterale Kalorienzufuhr, auch mit einem einmaligen, minimalen Einschnitt am 8. LT, insgesamt einen Tag länger bis zum 11. LT kontinuierlich gesteigert. Die darauf folgende Reduzierung der parenteralen Nahrungszufuhr erfolgte nicht ganz so stetig und rasch wie in Gruppe A. Statistisch war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

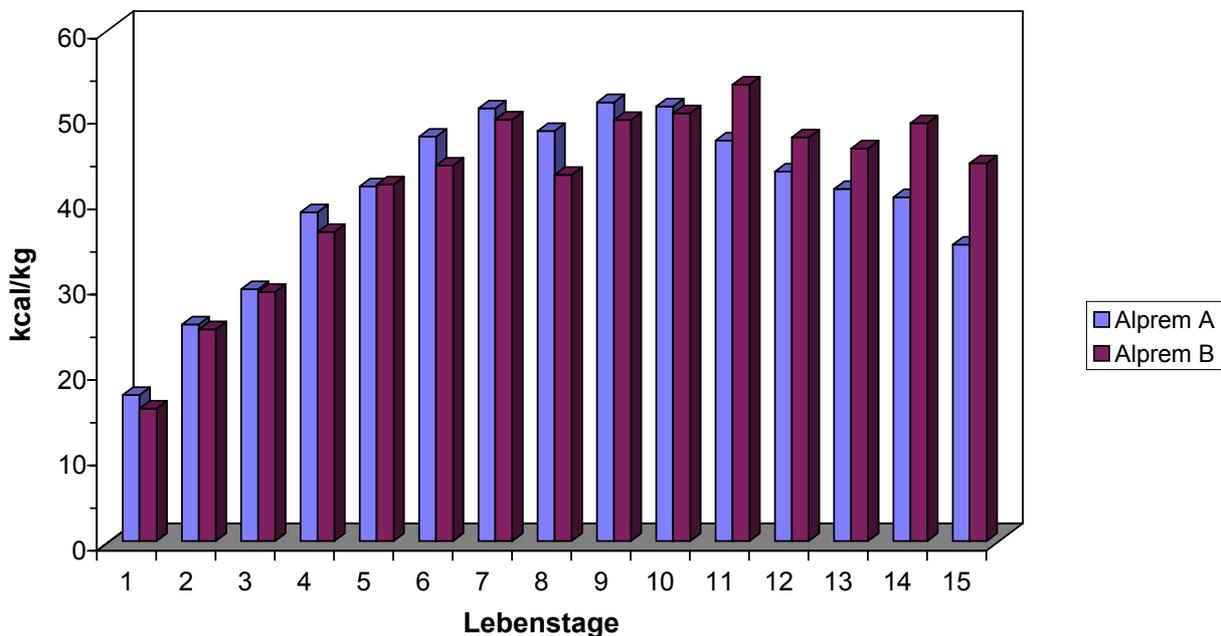


Abbildung 3: Kalorienzufuhr parenteral

Da die parenterale Kalorienzufuhr innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht auf Null abgefallen ist, zeigen Tabelle 9 und Abbildung 3 außerdem, dass der volle enterale Nahrungsaufbau in der Zeit nicht erreicht wurde.

4.2.2.3. Kalorienzufuhr gesamt

Die Kalorienzufuhr gesamt spiegelt, analog zur enteralen Nahrungszufuhr, einen insgesamt erfolgreichen, stetig wachsenden Nahrungsaufbau in beiden Studiengruppen wieder, der ohne statistisch signifikante Unterschiede vonstatten geht.

	1. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A								
Anzahl Frühgeborene	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (kcal/kg)	19 \pm 13	37 \pm 11	64 \pm 18	84 \pm 23	97 \pm 27	102 \pm 31	99 \pm 31	102 \pm 20
Median (kcal/kg)	19	35	64	85	102	107	104	97
Streuung (kcal/kg)	0 - 44	21 - 60	25 - 102	36 - 147	29 - 139	30 - 148	29 - 137	60 - 136
Alprem B								
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (kcal/kg)	17 \pm 10	35 \pm 6	57 \pm 18	83 \pm 21	92 \pm 25	98 \pm 21	96 \pm 27	103 \pm 25
Median (kcal/kg)	20	35	58	85	98	92	100	107
Streuung (kcal/kg)	0 - 35	24 - 48	6 - 87	34 - 113	46 - 135	60 - 133	15 - 133	34 - 136
p	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 10: Kalorienzufuhr gesamt

So zeigen Tabelle 10 und Abbildung 4 eine kontinuierliche Steigerung der Kalorienzufuhr gesamt, mit kleineren Einbrüchen bei Gruppe A am 12. und 15. LT, und bei Gruppe B am 8., 12. und 15. LT. Insgesamt erhielt Gruppe A, mit Ausnahme des 15. LT, täglich minimal mehr Kalorien gesamt als Gruppe B, jedoch ohne statistische Signifikanz.

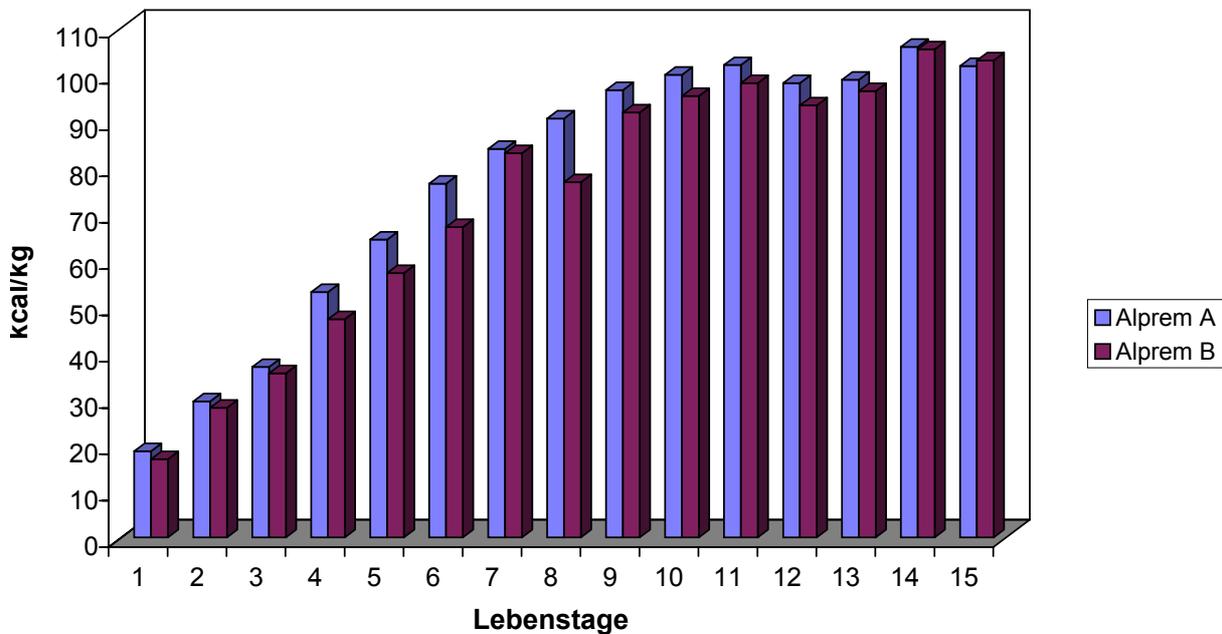


Abbildung 4: Kalorienzufuhr gesamt

4.2.3. Kumulierte Nahrungs- und Kalorienzufuhr

Die ergänzende Betrachtung der kumulierten Nahrungs- und Kalorienzufuhr in den ersten fünf Lebenstagen ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

	Nahrungs- zufuhr enteral (ml/kg)	Kalorienzufuhr enteral (kcal/kg)	Kalorienzufuhr parenteral (kcal/kg)	Kalorienzufuhr gesamt (kcal/kg)
Alprem A				
Anzahl Frühgeborene	30	30	30	30
Mittelwert \pm SD	104 \pm 53	48 \pm 32	149 \pm 52	198 \pm 62
Median	94	45	148	189
Streuung	32 - 215	8 - 124	64 - 260	71 - 321
Alprem B				
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	29
Mittelwert \pm SD	79 \pm 40	37 \pm 22	147 \pm 33	184 \pm 30
Median	86	36	144	189
Streuung	12 - 194	3 - 98	86 - 215	112 - 236
p	–	–	–	–

Tabelle 11: Nahrungs- und Kalorienzufuhr kumuliert 1. – 5. Lebenstag

Auch bei dieser Auswertung ergab sich jedoch für Gruppe A, wie Tabelle 11 und Abbildung 5 verdeutlichen, eine jeweils geringfügig höhere Nahrungs- sowie Kalorienzufuhr als in Gruppe B, wobei sich die erhöhte Kalorienzufuhr gesamt in Gruppe A vor allem aus einer höheren enteralen Kalorienzufuhr gegenüber Gruppe B ergibt.

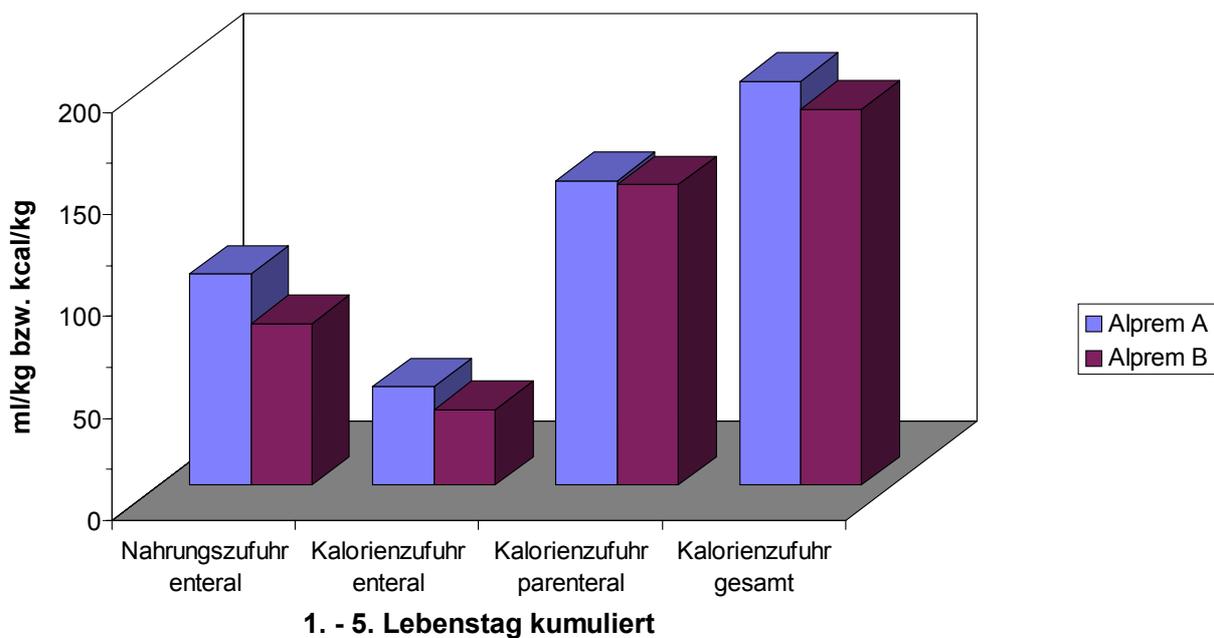


Abbildung 5: Nahrungs- und Kalorienzufuhr kumuliert 1. – 5. Lebenstag

4.3. Gewichtsverlauf

Der Gewichtsverlauf in beiden Studiengruppen zeigt die physiologische Gewichtsabnahme in den ersten Tagen nach der Geburt, gefolgt von einem Aufholen des Gewichtsverlusts. Während des Beobachtungszeitraums wurde jedoch das Geburtsgewicht in keiner der beiden Studiengruppen wiedererlangt.

	1. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A								
Anzahl Frühgeborene	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (g)	907 \pm 330	894 \pm 328	821 \pm 282	792 \pm 276	779 \pm 261	756 \pm 257	796 \pm 282	835 \pm 288
Median (g)	880	858	780	760	770	750	763	870
Streuung (g)	435 - 1690	435 - 1690	375 - 1490	375 - 1460	375 - 1470	375 - 1540	440 - 1560	450 - 1570
Alprem B								
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (g)	962 \pm 277	937 \pm 271	898 \pm 255	865 \pm 264	816 \pm 248	841 \pm 254	863 \pm 289	877 \pm 296
Median (g)	990	945	870	800	790	780	825	820
Streuung (g)	540 - 1480	540 - 1475	475 - 1390	495 - 1430	490 - 1445	540 - 1495	540 - 1550	565 - 1550
p	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 12: Gewichtsverlauf

Insgesamt zeigt Gruppe B ausnahmslos die besseren Werte. Tabelle 12 und Abbildung 6 verdeutlichen, dass Gruppe B sowohl ein höheres Geburtsgewicht aufweist, als auch während der ersten 15 Lebenstage gegenüber Gruppe A ein höheres Gewichtsniveau beibehält, die Unterschiede jedoch jeweils ohne statistische Signifikanz. Gruppe B erreichte am 9. LT ihren niedrigsten Gewichtsstand, Gruppe A am 11. LT.

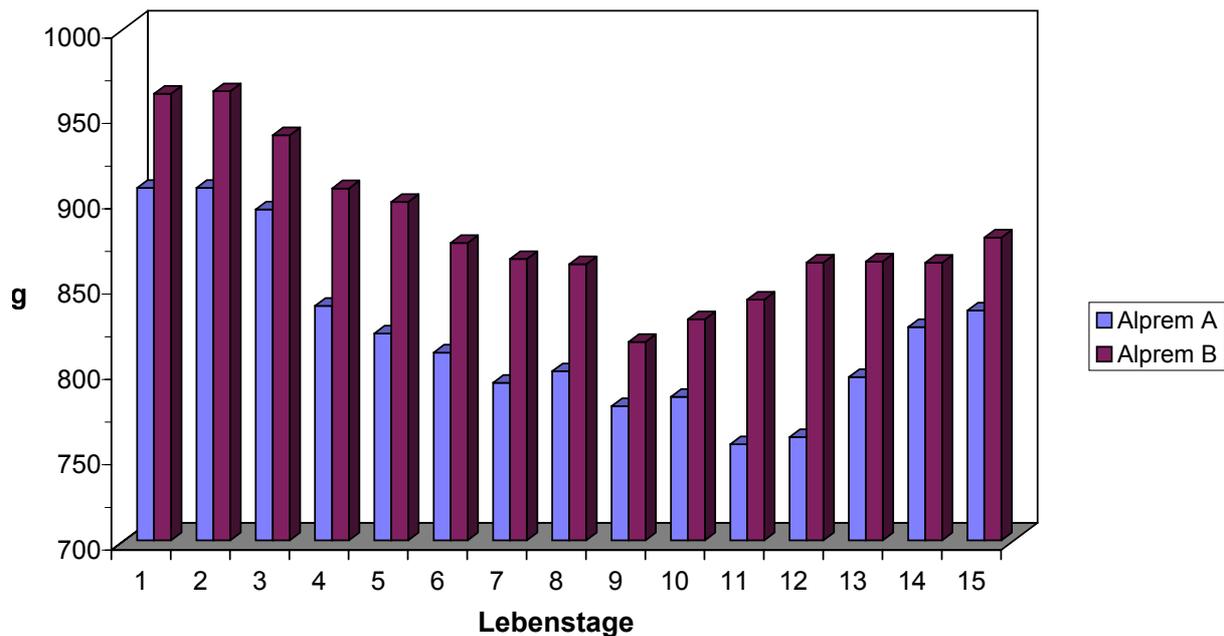


Abbildung 6: Gewichtsverlauf

4.4. Magenreste

Die Magenreste wurden einmal nach Anzahl pro Tag und außerdem nach prozentualem Anteil an der enteral aufgenommenen Nahrungsmenge ausgewertet.

4.4.1. Frequenz

Magenreste traten innerhalb des Beobachtungszeitraums in beiden Studiengruppen immer wieder auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl Magenreste pro Tag ergab sich, wie Tabelle 13 darstellt, jedoch nur am 7. LT.

So hatte Gruppe A an diesem Tag im Durchschnitt 1,5 Magenreste (Median 1,0, SD 1,6, Streuung 0,0 – 5,0), während Gruppe B mit durchschnittlich 0,6 Magenresten (Median 0,0, SD 1,1, Streuung 0,0 – 5,0) statistisch signifikant ($p=0,0314$) weniger Magenreste hatte.

Ergebnisse

	1. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A								
Anzahl Frühgeborene	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (Anzahl)	0,8 \pm 1,4	1,7 \pm 1,7	1,2 \pm 1,4	1,5 \pm 1,6	0,8 \pm 1,3	1,2 \pm 1,1	1,5 \pm 1,7	1,3 \pm 1,4
Median (Anzahl)	0,0	1,0	1,0	1,0	0,0	1,0	1,0	1,0
Streuung (Anzahl)	0,0 - 6,0	0,0 - 5,0	0,0 - 4,0	0,0 - 5,0	0,0 - 5,0	0,0 - 3,0	0,0 - 6,0	0,0 - 4,0
Alprem B								
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (Anzahl)	0,8 \pm 1,4	1,8 \pm 1,8	1,5 \pm 1,9	0,6 \pm 1,1	2,1 \pm 2,4	1,3 \pm 1,8	0,6 \pm 1,1	0,9 \pm 1,5
Median (Anzahl)	0,0	1,0	1,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0
Streuung (Anzahl)	0,0 - 5,0	0,0 - 7,0	0,0 - 7,0	0,0 - 5,0	0,0 - 8,0	0,0 - 6,0	0,0 - 4,0	0,0 - 5,0
p	-	-	-	0,0314	-	-	-	-

Tabelle 13: Magenreste Frequenz

Abbildung 7 verdeutlicht, dass das Problem der Magenreste nicht auf eine Studiengruppe beschränkt war. Sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B war die Anzahl der Magenreste uneinheitlich mal mehr, mal weniger. So lässt sich nur sagen, dass in Gruppe A am 2. LT, am 6. bis 7. LT und am 12. bis 15. LT die Anzahl der Magenreste größer war, und am 3. bis 5. LT und 8. bis 11. LT eben in Gruppe B. Da am 1. LT die Anzahl in beiden Gruppe gleich hoch war, ist die Verteilung ausgewogen und es ergibt sich auch kein bestimmtes zeitliches Muster, dem die beiden Studiengruppen zugeordnet werden könnten.

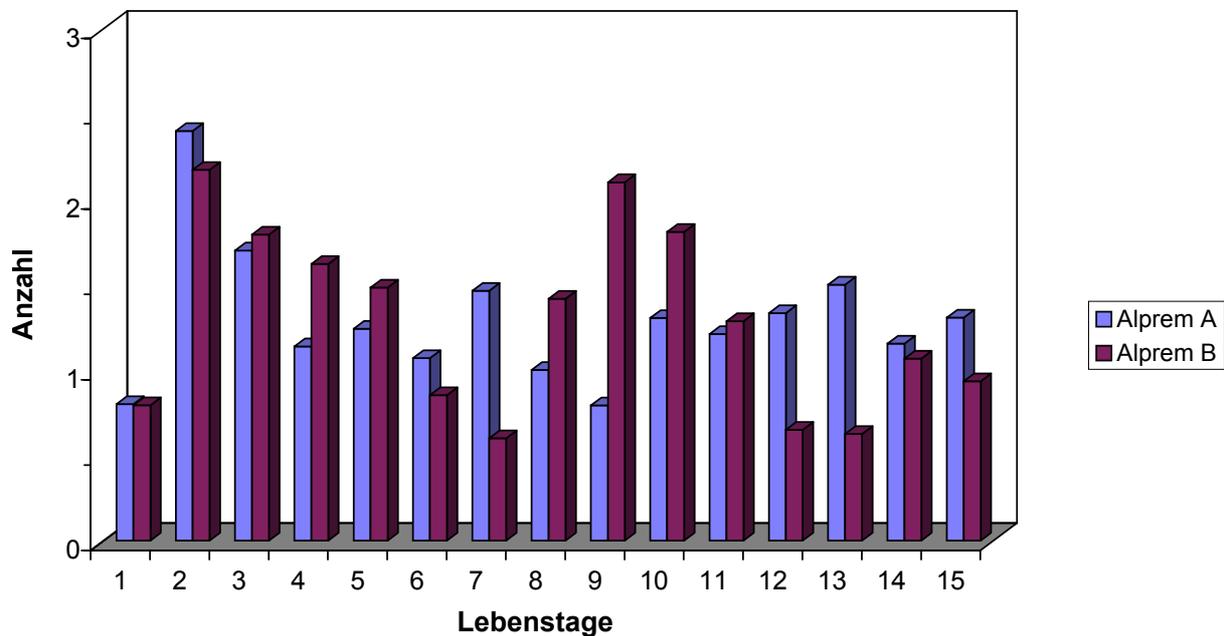


Abbildung 7: Magenreste Frequenz

4.4.2. Menge

Der statistisch signifikante Unterschied in der Anzahl der Magenreste am 7. LT findet sich im prozentualen Anteil der Magenreste an der enteral aufgenommenen Nahrungsmenge nicht wieder. Hier gibt es, aus Tabelle 14 ersichtlich, im ganzen Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede.

	1. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A								
Anzahl Frühgeborene	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (%)	18 \pm 43	22 \pm 48	7 \pm 10	34 \pm 141	4 \pm 9	2 \pm 2	21 \pm 71	3 \pm 5
Median (%)	0	8	1	3	0	2	2	0
Streuung (%)	0 - 210	0 - 250	0 - 40	0 - 750	0 - 40	0 - 8	0 - 267	0 - 19
Alprem B								
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (%)	10 \pm 21	27 \pm 51	25 \pm 90	4 \pm 8	11 \pm 20	8 \pm 18	1 \pm 2	1 \pm 2
Median (%)	0	7	0	0	3	0	0	0
Streuung (%)	0 - 100	0 - 188	0 - 480	0 - 37	0 - 71	0 - 73	0 - 7	0 - 6
p	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 14: Magenreste Menge (% pro enteral aufgenommener Nahrungsmenge)

Abbildung 8 zeigt auch bei der prozentualen Menge der Magenreste, analog der Anzahl an Magenresten, eine uneinheitliche Verteilung zwischen beiden Studiengruppen. Tendenziell hat Gruppe B insgesamt etwas höhere Magenrestmengen in den ersten zwei Dritteln des Beobachtungszeitraums als Gruppe A, während diese wiederum dann am Ende des Beobachtungszeitraums mit den prozentualen Magenrestmengen etwas höher liegt als Gruppe B. Außerdem ist aus Abbildung 8 noch ersichtlich, dass in beiden Studiengruppen die Magenrestmengen in den ersten Lebenstagen insgesamt deutlich höher sind als gegen Ende des Beobachtungszeitraums.

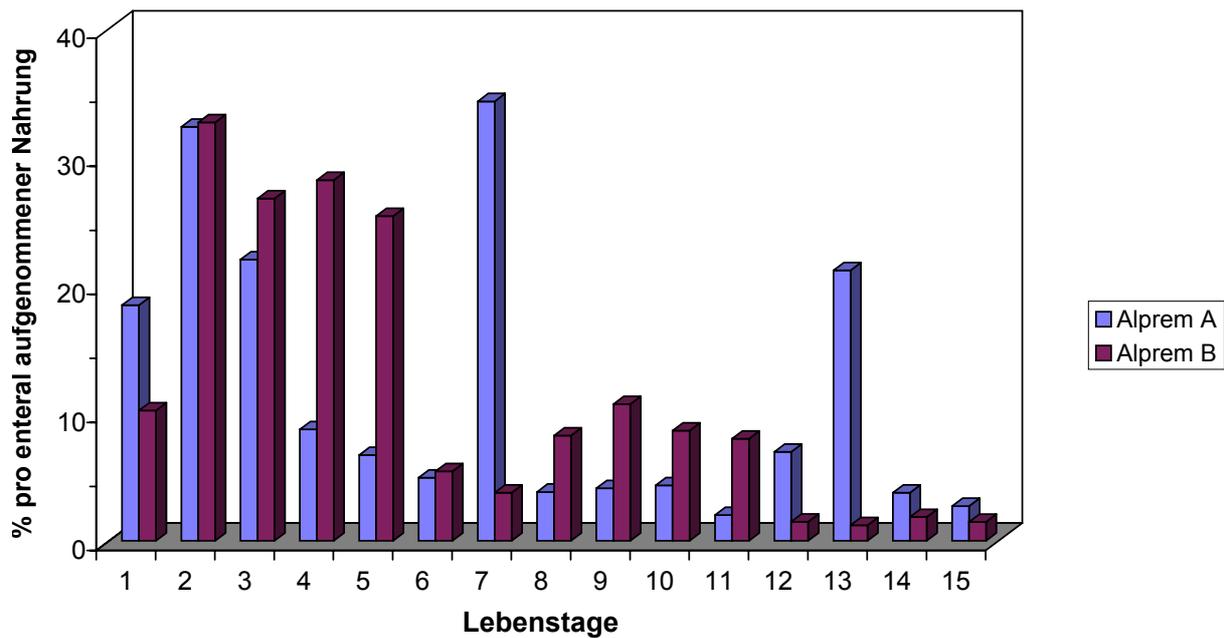


Abbildung 8: Magenreste Menge

4.5. Stuhlgang

Auch der Stuhlgang der Frühgeborenen wurde nach zwei verschiedenen Kriterien beurteilt. Jeweils pro Tag wurden die Anzahl der Stühle bewertet und die Anspülungen gezählt.

4.5.1. Frequenz

Die Anzahl der Stühle pendelte sich in beiden Studiengruppen ohne statistisch signifikante Unterschiede vom ersten Stuhl am 1. LT innerhalb der ersten Lebenswoche bei ungefähr drei pro Tag ein (siehe Tabelle 15).

Ergebnisse

	1. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A								
Anzahl Frühgeborene	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (Anzahl)	0,4 \pm 0,9	1,6 \pm 1,3	2,7 \pm 2,1	3,4 \pm 2,1	2,7 \pm 1,9	3,0 \pm 1,7	3,1 \pm 1,5	2,5 \pm 1,2
Median (Anzahl)	0,0	1,0	2,0	3,0	2,0	3,0	3,0	3,0
Streuung (Anzahl)	0,0 - 3,0	0,0 - 5,0	0,0 - 7,0	0,0 - 8,0	0,0 - 7,0	0,0 - 7,0	0,0 - 5,0	0,0 - 4,0
Alprem B								
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (Anzahl)	0,5 \pm 1,0	1,7 \pm 1,2	2,0 \pm 1,8	2,9 \pm 1,9	3,2 \pm 1,8	3,2 \pm 2,0	2,7 \pm 1,5	3,0 \pm 1,9
Median (Anzahl)	0,0	1,0	1,0	2,0	4,0	3,0	3,0	3,0
Streuung (Anzahl)	0,0 - 4,0	0,0 - 5,0	0,0 - 6,0	0,0 - 7,0	0,0 - 6,0	0,0 - 8,0	0,0 - 6,0	0,0 - 6,0
p	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 15: Stuhlgang Frequenz

Abbildung 9 verdeutlicht nochmals den Anstieg der Stuhlfrequenz vom ersten Stuhl am 1. LT bis zum 7. LT, um sich dann auf einem Plateau einzupendeln.

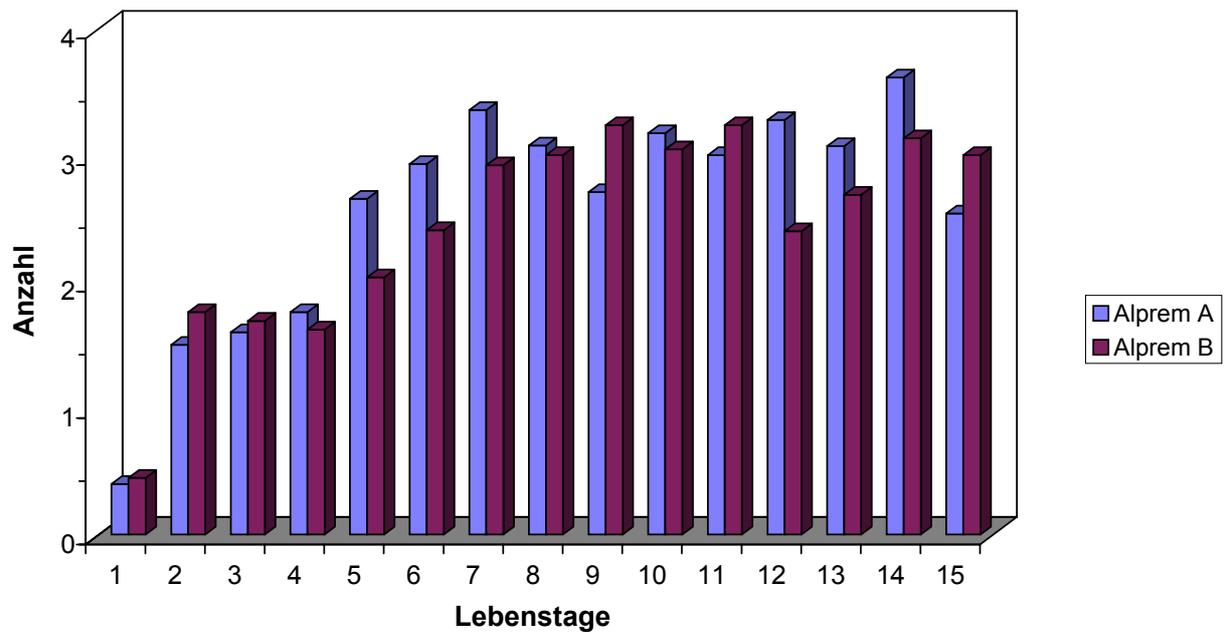


Abbildung 9: Stuhlgang Frequenz

4.5.2. Anspülungen

Tabelle 16 und Abbildung 10 zeigen eine tendenziell erhöhte Frequenz von Anspülungen in Gruppe B. Die Unterschiede sind jedoch gering und ohne statistische Signifikanz.

	1. LT	3. LT	5. LT	7. LT	9. LT	11. LT	13. LT	15. LT
Alprem A								
Anzahl Frühgeborene	30	30	29	28	24	19	14	13
Mittelwert \pm SD (Anzahl)	0,0 \pm 0,0	0,6 \pm 1,0	0,4 \pm 0,7	0,3 \pm 0,8	0,1 \pm 0,4	0,0 \pm 0,0	0,1 \pm 0,3	0,0 \pm 0,0
Median (Anzahl)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Streuung (Anzahl)	0,0 - 0,0	0,0 - 4,0	0,0 - 2,0	0,0 - 4,0	0,0 - 2,0	0,0 - 0,0	0,0 - 1,0	0,0 - 0,0
Alprem B								
Anzahl Frühgeborene	29	29	29	25	21	21	16	15
Mittelwert \pm SD (Anzahl)	0,0 \pm 0,2	0,7 \pm 1,1	0,8 \pm 1,3	0,5 \pm 1,6	0,3 \pm 0,9	0,2 \pm 0,6	0,0 \pm 0,0	0,3 \pm 1,1
Median (Anzahl)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Streuung (Anzahl)	0,0 - 1,0	0,0 - 4,0	0,0 - 4,0	0,0 - 8,0	0,0 - 3,0	0,0 - 2,0	0,0 - 0,0	0,0 - 4,0
p	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 16: Stuhlgang Anspülungen

Insgesamt, wie vor allem in Abbildung 10 erkenntlich, benötigten die Frühgeborenen beider Studiengruppen in den ersten zehn Lebenstagen öfters Anspülungen für einen geregelten Stuhlgang, während zum Ende des Beobachtungszeitraums die Anzahl an Anspülungen deutlich abnahm und erfreulicherweise in Gruppe A an vier Tagen durchschnittlich sogar schon bei Null lag.

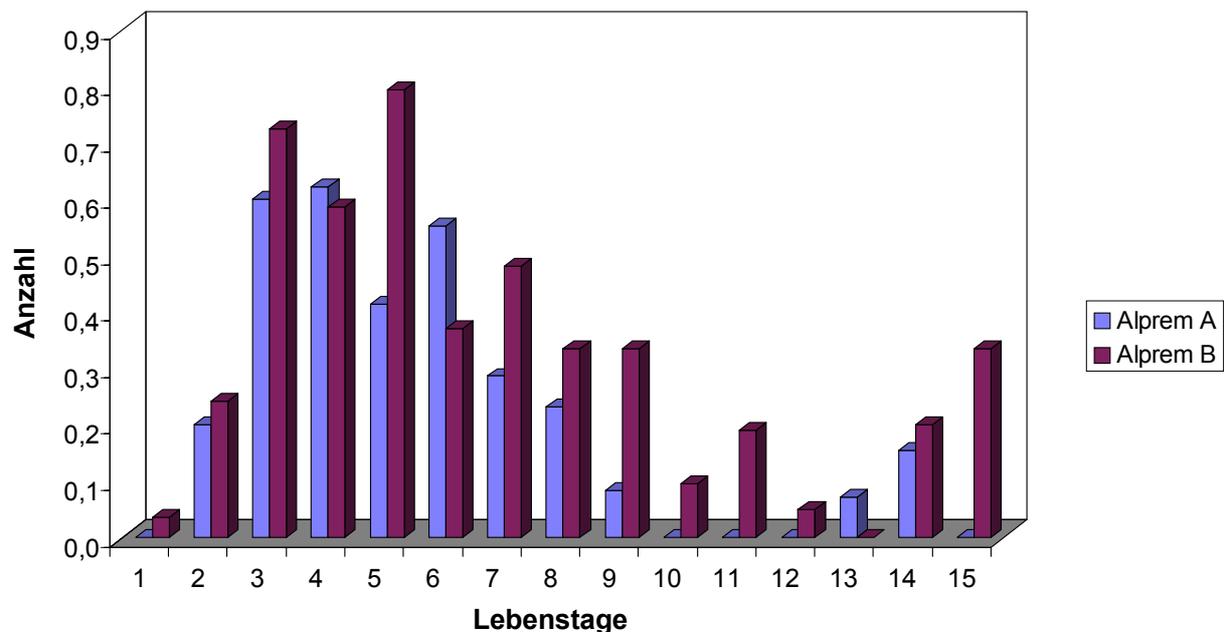


Abbildung 10: Stuhlgang Anspülungen

4.6. Frühgeborene unter 26 SSW

Die gesonderte Analyse der vorhergehenden Parameter (Nahrungs-, Kalorienzufuhr, Gewichtsverlauf, Magenreste und Stuhlgang) für die 13 sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 26 Wochen (Alprem A: sieben Kinder; Alprem B: sechs Kinder) ergab ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

4.7. Nekrotisierende Enterocolitis

Die Daten aller Kinder mit Verdacht auf nekrotisierende Enterocolitis bzw. bestätigter NEC wurden in die statistische Analyse miteinbezogen, wobei sich die Ernährung der betroffenen Frühgeborenen bis zum Verdacht bzw. dem Beginn der Erkrankung nicht signifikant unterschied.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich weder bei der Anzahl der Verdachtsfälle noch bei den nachgewiesenen Fällen von NEC.

Die Verdachtsdiagnose nekrotisierende Enterocolitis wurde in Gruppe A sieben Mal geäußert (entspricht 23%), in Gruppe B fünf Mal (entspricht 17%). Bestätigte Fälle gab es insgesamt vier (Alprem A drei Fälle (10%), Alprem B ein Fall (3%)), wobei es in jeweils einem Fall zu einer Perforation kam.

	Alle Kinder (n=59)	Alprem A (n=30)	Alprem B (n=29)
Verdacht auf NEC	12 (20%)	7 (23%)	5 (17%)
bestätigte NEC	4 (7%)	3 (10%)	1 (3%)

Tabelle 17: Nekrotisierende Enterocolitis

4.8. Andere Komplikationen

Während des Beobachtungszeitraums verstarb in der „Alprem A“-Gruppe ein Kind am achten Lebenstag, als Todesursache wurde eine massive intraabdominelle Blutung vermutet.

In der „Alprem B“-Gruppe verstarben zwei Kinder, eines davon, der Akzeptor bei fetofetalem Transfusionssyndrom, am sechsten Lebenstag an Herzversagen, das andere extrem unreife Frühgeborene am zwölften Lebenstag nach massiver Ventrikelblutung und Anzeichen für eine nekrotisierende Enterocolitis.

5. DISKUSSION

5.1. Diskussion der Methodik

5.1.1. Aktualität der Fragestellung

Ausgehend von der aktuellen Forschungslage und dem klinischen Interesse am enteralen Nahrungsaufbau bei auf der Neonatologischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Großhadern betreuten Frühgeborenen war das Ziel der vorliegenden Arbeit die Klärung der Frage, ob Unterschiede bestehen zwischen einer partiell hydrolysierten Frühgeborennahrung und einer semi-elementaren Spezialnahrung hinsichtlich der Verträglichkeit und der Eignung zum raschen Nahrungsaufbau bei sehr kleinen Frühgeborenen.

Trotz zahlreicher Publikationen im letzten Jahrzehnt zur enteralen Ernährung bei unreifen Frühgeborenen hat das Thema nicht an Aktualität verloren. Die optimale Nahrungsquelle für dieses Patientenkollektiv wurde noch immer nicht gefunden, und es existieren zum Teil auch sehr divergente Thesen über die Art und Weise der bestmöglichen Ernährung sehr kleiner Frühgeborener.

5.1.2. Repräsentativität der Studiengruppen und Selektionseffekte

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine Querschnittserhebung aller Kinder, die mit einem Gestationsalter von ≤ 30 SSW im Zeitraum von April 1995 bis Februar 1996 in der Geburtshilfeabteilung der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde im Klinikum Großhadern geboren wurden, geplant und durchgeführt.

Der Vorteil der Durchführung einer monozentrischen Studie ist die Homogenität der neonatologischen Behandlungsstandards und Diagnosekriterien, die in den verschiedenen deutschen neonatologischen Zentren sehr unterschiedlich sind und teils auch erheblich von den von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) veröffentlichten Leitlinien abweichen.²¹⁶ Monozentrische Studien weisen jedoch besondere Probleme bei der Interpretation der Ergebnisse auf. Entsprechend den relativ geringen Stichprobengrößen, die bei monozentrischen Studien erreicht werden können, lassen sich deren Ergebnisse nicht ohne Einschränkungen generalisieren, außerdem können Selektionseffekte auftreten.

In Bezug auf unsere Untersuchung bildeten die Patienten der beiden Studienpopulationen sehr gut vergleichbare Kollektive, die in ihren Basisdaten sehr eng übereinstimmten.

Als nachteilig kann die systematische Selektion, ausgehend von der Funktion des Universitätsklinikums Großhadern als Perinatalzentrum, in dem vermehrt Risikoschwangerschaften betreut werden, bewertet werden. Die hier entbundenen Frühgeborenen unserer Studie stellen somit eine Kohorte mit spezieller mütterlicher Vorbelastung dar, was sich unter Umständen auf den postpartalen Gesundheitszustand und die postnatale Entwicklung dieses Patientenguts auswirken kann.

5.1.3. Studiennahrungen

Die verwendeten Studiennahrungen Alprem A und Alprem B boten ideale Voraussetzungen für die Beantwortung der Fragestellung dieser Studie.

Eine Nahrung entsprach in ihrer Zusammensetzung genau dem angeforderten Profil „partiell hydrolysierte Frühgeborennahrung“, während die andere Studiennahrung der Zusammensetzung nach eine „semi-elementare Spezialnahrung“ war.

Bei beiden Nahrungen handelte es sich um Produkte, die vom Hersteller Nestlé®, unter individueller Berücksichtigung der Bedürfnisse jedes einzelnen Kindes, für die Ernährung sehr unreifer Frühgeborener empfohlen wurden und in der Form schon längere Zeit in der Neonatologie und speziell auf dieser Station verwendet wurden. Somit konnte der enterale Nahrungsaufbau auf die übliche Art und Weise erfolgen.

Vordefinierte Konzentrationsstufen erlaubten eine exakte Ermittlung der Steigerungsraten der Nährstoffzufuhr.

Die Verwendung von eigens von der Firma Nestlé® angefertigten Milchpulverdosen und die Etikettierung mit den verschlüsselten Namen („Alprem A“ und „Alprem B“) garantierten eine hinreichende Blindung der Studie.

Als ungünstig kann der Umstand angesehen werden, dass sich die enterale Ernährung der Studienkinder nicht auf die ausschließliche Verwendung von Studiennahrung beschränken ließ. Bei 90% der teilnehmenden Patienten stand Muttermilch zur Verfügung und wurde dementsprechend auch gefüttert. Eine andere Vorgehensweise hätte zu einer geringen Akzeptanz der Studie geführt.

Überdies war die Studiennahrung nicht der einzige alimentäre Einflussparameter, da die meisten Frühgeborenen zusätzlich zu Muttermilch oder Studiennahrung den Muttermilchverstärker FM 85® erhielten.

5.1.4. Datenerfassung und statistische Auswertung

Zwei randomisierte Patienten schieden aufgrund ihres Versterbens am ersten bzw. zweiten Lebenstag vorzeitig aus der Studie aus. Dies hatte jedoch auf die Ergebnisse keinen Ein-

fluss, da die beiden Kinder bis zu ihrem Tod noch keinerlei enterale Nahrung erhalten hatten und somit auch keine Beobachtungsdaten vorhanden waren.

Grundsätzlich erlaubten die verwendeten Verlaufsbögen und Patientenbasisdatenblätter eine überaus genaue Erfassung der für uns wichtigen Daten. Jedoch sind nicht in allen Fällen Daten über den gesamten Erhebungszeitraum von 15 Tagen vorhanden, da einige Kinder vorher verstarben oder in andere Kliniken verlegt wurden. Bis zum ersten Stichtag der Datenerfassung (5. LT) reduzierte sich so die Fallzahl um ein Kind, und bis zum Ende des Erhebungszeitraums nochmals um weitere 30 Patienten (14 bis zum 10. LT).

Trotz im Vergleich der Studiengruppen in etwa analoger Reduktion der Patientenzahlen erschwerte es diese vor allem in der zweiten Hälfte des Erhebungszeitraums doch deutliche Abnahme der Fallzahlen wesentlich, mögliche Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen auszumachen. Zusätzlich wiesen die gesammelten Daten eine überaus breite Streuung auf. Insgesamt wäre also eine größere Zahl von Studienpatienten eindeutig von Vorteil gewesen. Ob aber die beobachteten tendenziellen Unterschiede unter der Voraussetzung einer größeren Stichprobenanzahl tatsächlich zu einer Signifikanz führen würden, ist anhand der gegebenen Datenlage nicht abzuschätzen. Da sich außerdem zeigte, dass unsere erhobenen Daten keiner Normalverteilung folgten, wurde ein nichtparametrisches Testverfahren angewandt, was die Abschätzung benötigter Fallzahlen zusätzlich beeinträchtigt.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass bei der Kalkulation der für diese Studie benötigten Patientenzahlen die Ergebnisse einer früheren, auf derselben Station durchgeführten Untersuchung an einem vergleichbaren Patientenkollektiv⁶⁹ herangezogen wurden. Aus für uns bisher nicht ersichtlichen Gründen wichen jedoch die von uns ermittelten Daten von denen der vorausgegangenen Ernährungsstudie merklich nach unten ab.

Der Aufwand für eine Wiederholung der Studie erscheint jedoch aus zwei Gründen unverhältnismäßig hoch. Erstens sind die bis zum fünften Lebenstag erreichten enteralen Nahrungsmengen um einiges niedriger als erwartet und weisen zu diesem Zeitpunkt bereits eine breite Streuung auf. Auch eine alternative Analyse der Nahrungsmengen zu einem späteren Zeitpunkt erscheint nicht erfolgversprechend, da zwar die Gesamt-Fütterungsmengen auf einem höheren Level liegen, aber auch die Streubreite noch größeren Ausmaßes ist. Überdies besteht zu diesem Zeitpunkt der Hauptanteil an der enteralen Nahrung schon aus Muttermilch.

Zweitens zeigen bereits unsere Ergebnisse, dass eine etwaige Differenz zwischen den beiden Studiennahrungen bezüglich ihrer Verträglichkeit und der Eignung zum raschen Nahrungsaufbau bei sehr kleinen Frühgeborenen unter den gegebenen Studienbedingungen, welche die Gabe von Muttermilch mit einschließen, statistisch nur sehr schwer belegt werden kann.

Wünschenswert wäre ein Studiendesign, welches zwei Studiengruppen definiert, die ausschließlich mit Studiennahrung gefüttert werden. Dies scheint jedoch wenig praktikabel, da der Anteil der Kinder, die keine Muttermilch erhalten, sehr gering ist. Die Vorgabe, auf Mut-

termilch zu verzichten bzw. die Gabe derselben hinauszuzögern, würde andererseits bei Eltern, Ärzten und Pflegepersonal zu einer äußerst geringen Akzeptanz der Studie führen.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Enteraler Nahrungsaufbau

Wie dem Ergebnisteil zu entnehmen ist, konnten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 15 Tagen in den beiden Studiengruppen die enteral zugeführten Nahrungsmengen und analog auch die Kalorienzufuhr kontinuierlich gesteigert werden. Dabei unterschieden sich die registrierten Parameter kaum. Eine Ausnahme bildeten nur der zweite und fünfte Lebens- tag, an denen die Kinder, die mit semi-elementarer Spezialnahrung ernährt wurden, eine sig- nifikant höhere Nahrungsmenge erhielten. Dieser Unterschied und der Umstand, dass bei den meisten Kindern nach dem fünften Lebenstag Muttermilch einen hohen Anteil an der en- teralen Nahrungsgesamtmenge einnahm, was eine Aussage über den Einfluss der Studien- nahrung ab diesem Zeitpunkt erheblich erschwert, verleiten zu der Annahme, dass Frühge- borene bei Ernährung ohne Muttermilch eine semi-elementare Spezialnahrung tatsächlich besser vertragen als eine partiell hydrolysierte Frühgeborenenennahrung. Betrachtet man nun allerdings zusätzlich die vom ersten bis zum fünften Lebenstag kumulierte Gesamtnahrungs- menge, die zwischen den Studiengruppen nicht signifikant abweichend war, muss man diese These wieder relativieren.

Gleichwohl also zwischen den beiden Studiengruppen ein signifikanter Unterschied weder in den täglich zugeführten Mengen an Studiennahrung, enteralen, parenteralen und Gesamt- Kalorien, noch in den kumulativen Mengen dieser Faktoren bestand, sind dennoch Tenden- zen auszumachen, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Sowohl die tägliche enterale Nahrungsmenge, als auch die pro Tag enteral gegebene Ka- lorienmenge (und damit auch die Gesamt-Kalorienmenge) lagen in der Alprem-A-Gruppe während des gesamten Beobachtungszeitraums geringfügig über den in der Alprem-B-Grup- pe erreichten Mengen. Der gleiche Effekt zeigte sich auch bei Betrachtung der vom ersten bis fünften Lebenstag kumulierten Nahrungs- und Kalorienzufuhr. Hier lagen die Gesamtnah- rungsmenge und die enterale Gesamt-Kalorienzufuhr in der Alprem-A-Gruppe im Mittel um 32% bzw. 30% höher als in der Alprem-B-Gruppe. Die mit semi-elementarer Spezialnahrung ernährten Kinder tolerierten somit während der ersten fünf Lebenstage enteral durchschnitt- lich 25 ml/kg mehr Nahrung und durchschnittlich 11 kcal/kg mehr enteral zugeführte Kalorien als die Kinder, die partiell hydrolysierte Frühgeborenenennahrung bekamen. Die insgesamt hö- heren enteralen Nahrungsmengen bei Verwendung der semi-elementaren Diät-nahrung sind durch die Tatsache zu erklären, dass diese Formelnahrung ungefähr 20% weniger Kalorien pro Deziliter enthält als die Frühgeborenenennahrung. Die täglich angestrebten Kalorienmen-

gen lassen sich bei gleicher parenteraler Kalorienzufuhr also nur durch die Gabe einer größeren Nahrungsmenge realisieren.

Interessant im Zusammenhang mit der höheren Nahrungs- und Kalorienzufuhr in der Alprem-A-Gruppe ist der Verlauf der Gewichtszunahme. Normalerweise würde man in der Gruppe mit den höheren Nahrungs- und Kalorienmengen auch eine schnellere bzw. ausgeprägtere Gewichtszunahme erwarten. In unserer Studie war jedoch genau das Gegenteil der Fall. Nicht nur, dass die Patienten der Alprem-B-Gruppe ein tendenziell höheres Geburtsgewicht aufwiesen, bei ihnen war auch, trotz vergleichsweise niedrigerer Nahrungs- und Kalorienzufuhr, die physiologische Gewichtsabnahme in den ersten Tagen nach der Geburt geringfügiger. Folglich lag auch das Gewichtsniveau der Frühgeborenen-Hydrolysat-Gruppe während des gesamten Beobachtungszeitraums höher als in der Semi-Elementar-Gruppe. Zudem begann die Gruppe B zwei Tage eher mit dem Aufholwachstum als Gruppe A.

5.2.2. Magenreste

Wie beschrieben zeigte sich eine weitgehende Kongruenz der zwei Studiengruppen hinsichtlich Frequenz und Ausmaß von Magenresten. Wiederum ist hier nach dem fünften Lebenstag der hohe Muttermilchanteil an den gefütterten enteralen Gesamtmengen zu bedenken.

Insgesamt ist die Anzahl der beobachteten Magenreste in beiden Studiengruppen über den kompletten Beobachtungszeitraum uneinheitlich mal höher, mal niedriger. Weder lässt sich sagen, dass eine der beiden Studiennahrungen zu einer höheren Anzahl an Magenresten pro Tag führte, noch traten von der Art der Nahrung abhängige Zu- oder Abnahmetendenzen in der Frequenz auf. Eine signifikante Differenz in der Anzahl an Magenresten trat nur am siebten Lebenstag auf. Warum sich indes gerade an diesem Lebenstag eine Signifikanz ergab, war für uns, auch unter Berücksichtigung der übrigen erhobenen Daten, nicht ersichtlich.

Generell beobachteten wir vom ersten bis zum elften Lebenstag in der Alprem-B-Gruppe geringfügig höhere Magenrestmengen als in Gruppe A, während sich dieser Sachverhalt in den letzten vier Tagen des Beobachtungszeitraums umkehrte.

Betrachtet man diesbezüglich nur das erste Drittel des Beobachtungszeitraums, in dem Muttermilch einen noch eher geringen Anteil an der gesamten enteralen Nahrung ausmachte, stellt sich die Frage, ob die tendenziell niedrigeren Magenrestmengen bei den Frühgeborenen, die die Semi-Elementar-Nahrung erhielten, auf eine bessere Verträglichkeit dieser Spezialnahrung zurückzuführen ist. Aufgrund der nur geringen Unterschiede lässt sich anhand unserer Ergebnisse darüber jedoch keine Aussage ableiten.

Festzustellen ist noch, dass im Verlauf des Beobachtungszeitraums die prozentualen Magenrestmengen in beiden Studiengruppen kontinuierlich abnahmen, was den Erfolg des auf unserer Station praktizierten enteralen Nahrungsaufbaus bestätigt.

5.2.3. Stuhlgang

In Bezug auf die Stuhlfrequenz ergeben sich im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie keine maßgeblichen Differenzen. Abermals ist der Erfolg des enteralen Nahrungsaufbaus in beiden Patientenkollektiven anhand der anfangs stetig steigenden und sich ab dem siebten Lebenstag auf einem Niveau einpendelnden Anzahl an Defäkationen auszumachen.

Interessant erscheint noch der Fakt, dass die Kinder in Studiengruppe B tendenziell mehr rektale Anspülungen benötigten als die Frühgeborenen der Alprem-A-Gruppe. Daraus die Schlussfolgerung zu ziehen, dass die Gabe einer partiell hydrolysierten Frühgeborennahrung eher zum Problem der Obstipation führt als eine Semi-Elementar-Nahrung, ist jedoch so nicht möglich, da die Anwendung semi-elementarer Diätahrungen nach Art des Alfaré® aufgrund ihrer fast rückstandsfreien Resorption generell nicht geformte Stühle bewirkt.

Ein geregelter Stuhlgang bei unreifen Frühgeborenen ist demzufolge auch ohne die Verwendung einer semi-elementaren Spezialnahrung zu erreichen.

5.2.4. Nekrotisierende Enterocolitis

Der Verdacht bzw. bestätigte Fälle von NEC traten in beiden Patientenkollektiven annähernd gleich häufig auf. Gravierende Differenzen, die sich aus der Art der verwendeten Nahrung ergeben würden, lassen sich im Hinblick auf die Inzidenz der NEC folglich ausschließen.

5.3. Schlussfolgerung

Die hier angeführten Beobachtungen stellen lediglich Tendenzen dar, welche über die beiden Studiengruppen gemittelt zu registrieren sind. Da die interindividuelle Varianz der erfassten Parameter in beiden Studiengruppen relativ ausgeprägt ist, ist auch die Streuung der ermittelten Werte sehr breit, was in nahezu allen Fällen zur statistischen Definition der festgestellten Unterschiede zwischen Hydrolysatnahrung und semi-elementarer Spezialnahrung als nicht signifikant führt. Daher lässt die statistische Auswertung unserer Daten keinen Rückschluss zu, ob sehr unreife Frühgeborene eine semi-elementare Spezialnahrung zum Nahrungsaufbau benötigen.

Inhaltlich klar abzugrenzen ist diese Arbeit von Untersuchungen zu andersartigen Differenzen zwischen diesen beiden Milcharten, wie beispielsweise ihrer Indikationen unter dem Aspekt der Allergieprävention bzw. der therapeutischen Ernährung bei schon bestehenden Unverträglichkeiten. Hierzu dienen große Langzeiterhebungen wie etwa die in Deutschland laufende GINI-Studie (German Infant Nutrition Intervention Program).²³⁰

Der Einsatz von Milchnahrung auf Hydrolysatbasis (sogenannte HA-Nahrungen) wird von zahlreichen Herstellern und medizinischen Institutionen zum Teil unter Berufung auf aussagekräftige Studien propagiert und soll bei Frühgeborenen das Risiko für die Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung gegen Kuhmilchprotein senken. Die Reduktion der Allergieraten ist wohl mit ein Grund für die ursprüngliche Einführung von Protein-Hydrolysaten bei reifen Neugeborenen gewesen. Einige bisher durchgeführte Studien liefern Hinweise auf einen protektiven Effekt einer Ernährung dieser Kinder mit einem hydrolysierten Protein, vor allem bei familiärer Atopie-Vorbelastung. Viele weitere Untersuchungen sind noch Gegenstand momentaner Forschung.

Im Hinblick auf die Allergieentstehung bei Frühgeborenen spielen einige für diese Patientengruppe spezifische Besonderheiten eine Rolle. So ist die Permeabilität des Gastrointestinaltrakts eines frühgeborenen Kindes deutlich höher als die eines Reifgeborenen, nimmt jedoch in den ersten Wochen nach der Geburt rasch ab. Es herrschen uneinheitliche Ansichten darüber, ob dieser Umstand von Vor- oder Nachteil ist. Einige Autoren vermuten, dass eine frühe Exposition der Frühgeborenen gegenüber Allergenen, bedingt durch die erhöhte Permeabilität des Darms, eher von Vorteil sein könnte, da sich bei diesen unreifen Kindern eine noch schwache Immunreaktion beobachten lässt und somit eine Toleranzentwicklung vorstellbar ist. Andere Autoren postulieren dagegen auch bei Frühgeborenen eine Allergiegefahr in der Größenordnung von etwa 5%,²⁰² ähnlich der bei reifen Neugeborenen.

Insbesondere in der doch kleinen Population der sehr unreifen Frühgeborenen kann jedoch die Abschätzung des Risikos, welches von der Nahrungsquelle ausgeht, lediglich mit großem Aufwand eingeschätzt werden. Eine sich mit dieser Thematik befassende Untersuchung würde einen aufwändigen Studienaufbau zur korrekten Registrierung aller einflussnehmenden Faktoren sowie eine ausreichende Fallzahl und einen genügend langen Beobachtungszeitraum erfordern. Dennoch liegen einige derartige Studien vor, welche im Ergebnis die Hypothese untermauern, dass bereits eine frühe Exposition dieser Kinder gegenüber Kuhmilchprotein von entscheidender klinischer Relevanz ist. Bei genauerer Analyse der Arbeiten zeigt sich allerdings, dass das Patientenkollektiv doch zumeist aus reifen, zum Termin geborenen Säuglingen bestand. Für Frühgeborene und SGA sind aktuell relativ wenige Daten verfügbar. Folgende Überlegungen betreffen daher sowohl Früh- als auch Reifgeborene.

Generell besteht weitest gehende Übereinstimmung, dass Stillen bzw. eine ausschließliche Muttermilchernährung in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten einer Entstehung von Erkrankungen des atopischen Formenkreises vorbeugt.^{7,48,196}

Den größten Nutzen aus einer Muttermilchernährung ziehen hierbei Hochrisiko-Kinder aus Atopikerfamilien.^{131,241} In einer prospektiven, randomisierten Studie an 777 Frühgeborenen zeigten Lucas et al.,¹³⁶ dass die Fütterung mit Milchnahrungen auf Kuhmilchbasis zwar nicht das Gesamtrisiko für das Auftreten einer Allergie erhöhte, allerdings die Untergruppe der nicht mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen aus Atopikerfamilien innerhalb des Beobachtungszeitraums von 18 Monaten eine deutlich höhere Manifestationsrate allergischer Reaktionsmuster aufwies. Bemerkenswert in diesem Subkollektiv war auch ein gehäuftes Auftreten von Ekzemen.

Seltene Fälle von Anaphylaxie auf Kuhmilchprotein, sowie häufigere Fälle einer Kuhmilch induzierten Proktocolitis bei gestillten Kindern legen ebenfalls eine Bedeutung der mütterlichen Ernährungsgewohnheiten bei der Allergieentstehung nahe. Für die immunologischen Reaktionen könnten von der Mutter aufgenommene und in die Milch sezernierte Kuhmilchproteine verantwortlich sein.⁷ Gestützt wird diese Theorie von Host et al.,⁹⁴ die das für Kuhmilchproteinallergien als ursächlich diskutierte β -Lactoglobulin auch in Proben von Muttermilch nachwies. Eine Elimination von Kuhmilch, Eiern, Fisch, Nüssen aller Art sowie weiteren Nahrungsmitteln aus der mütterlichen Diät könnte somit eventuell eine Auflösung der allergischen Symptome beim gestillten Kind bewirken.

Bei Kindern mit positiver allergischer Familienanamnese reduziert eine derartige Diät der Mutter laut Hampton⁸⁷ insgesamt das Auftreten allergischer Symptome. Allerdings muss in diesem Fall die Diät präventiv vor der 22. SSW begonnen und bis zum Abstillen fortgeführt werden.

Eine Reduktion der Inzidenz allergischer Symptome kann schließlich nicht nur durch das Stillen, sondern auch durch den Einsatz von Hydrolysaten erzielt werden. An einer Gruppe von 216 Hochrisiko-Neugeborenen untersuchte Chandra⁴⁸ über 5 Jahre lang die Auswirkungen der verwendeten Nahrung auf die Inzidenz allergischer Reaktionen. Im Gegensatz zu mit herkömmlichen Kuhmilchpräparaten gefütterten Kindern bewirkte die Ernährung mit Muttermilch oder einer partiell hydrolysierten Formula auf Molkenbasis hierbei ein signifikant selteneres Auftreten von Asthma und Ekzemen. Molkenhydrolysat führte außerdem zu weniger schweren Verläufen der Ekzeme. Gegenüber den beiden Formula-Vergleichsgruppen zeigten sich am wenigsten Nahrungsmittelallergien in der Molkenhydrolysat-Gruppe.

Laut einer komplexen Studie von Fukushima et al.⁶⁷ lassen sich hinsichtlich der Allergieentwicklung bei mit Molkenhydrolysaten gefütterten Kindern noch bessere Ergebnisse erzielen, wenn von den Müttern während der Schwangerschaft ebenfalls nur Hydrolysate konsumiert wurden. In der Praxis ist dies für die Mütter allerdings eine ziemliche Belastung, womit die Frage aufgeworfen wird, ob der potenzielle Vorteil der Allgiereduzierung den erheblichen zusätzlichen Stress durch die nutritiven Anforderungen während der Schwangerschaft rechtfertigt.

Dass sich nicht nur mit hydrolysierten Molkenproteinen, sondern auch mit Casein-Hydrolysaten sowohl die Inzidenz von Kuhmilchproteinallergien als auch von Kuhmilchproteinintoleranzen vermindern lässt, stellten Halken et al.⁸³ in ihrer Studie von 1993 bei Neugeborenen mit zweifach positiver Familienanamnese bzw. einfach positiver Familienanamnese in Kombination mit einem IgE-Titer im Nabelschnurblut größer als 0,5 kU/l fest. Direkte Reaktionen auf die verwendeten Formula traten bei keinem dieser Kinder innerhalb des Untersuchungszeitraums von 18 Monaten auf.

Oldaeus et al.¹⁶⁹ kommen in ihrer Untersuchung an 155 Neugeborenen aus Atopikerfamilien andererseits zu dem Ergebnis, dass zwar stark hydrolysierte Formula einen schützenden

Effekt innerhalb der ersten 18 Lebensmonate bewirkte, partiell hydrolysierte Formula aber keine signifikante Wirkung zeigte.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen führen die 12-Monats-Ergebnisse der deutschen GINI-Studie,²³⁰ in der 2.252 gesunde, reifgeborene Säuglinge mit atopischer Familienanamnese über einen Untersuchungszeitraum von drei Jahren beobachtet wurden. Die bisher vorliegenden Studienergebnisse bestätigen die Wirksamkeit von Ernährungsmaßnahmen zur Allergieprävention. Jedoch sind Proteinquelle und Hydrolysegrad der Formula nicht alleine ausschlaggebend für die allergiepräventive Wirkung. Offenbar wird die Anfälligkeit für allergische Erkrankungen auch von genetischen Faktoren mit beeinflusst.

In Bezug auf die getesteten Nahrungen zeigte sich, dass die Inzidenz aller atopischen Manifestationen (atopische Dermatitis, Urtikaria, Nahrungsmittelallergie) im ersten Lebensjahr bei Ernährung mit einem extensiven Caseinhydrolysat signifikant geringer war als bei Gabe herkömmlicher Säuglingsmilchnahrung. Bei Fütterung eines partiellen Molkenhydrolysats war die Inzidenz aller atopischen Manifestationen im Vergleich zu einer Ernährung mit herkömmlicher Säuglingsmilchnahrung ebenfalls deutlich geringer, verfehlte jedoch knapp die statistische Signifikanz. Die tendenziell geringste Reduzierung der Inzidenz aller atopischen Manifestationen brachte die Gabe von extensivem Molkenhydrolysat.

Die Inzidenz der häufigsten atopischen Manifestation im ersten Lebensjahr, der atopischen Dermatitis, ließ sich im Vergleich zu herkömmlicher Säuglingsmilchnahrung durch Ernährung mit partiellem Molkenhydrolysat oder extensivem Caseinhydrolysat signifikant vermindern, wohingegen sich das extensive Molkenhydrolysat als wenig wirksam erwies.

Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer atopischen Dermatitis erwies sich jedoch eine in der Familie aufgetretene atopische Dermatitis, was eine größere Bedeutung genetischer Faktoren für die Wirkung einer nutritiven Allergieprävention nahelegt als bisher angenommen. So konnte bei atopischer Dermatitis in der Familie im Vergleich zu herkömmlicher Säuglingsmilchnahrung keine der Hydrolysatnahrungen die Inzidenz der atopischen Dermatitis signifikant reduzieren. Tendenziell die besten Ergebnisse, nämlich eine Reduzierung des Risikos für eine atopische Dermatitis um 50% gegenüber der Ernährung mit herkömmlicher Säuglingsmilchnahrung, ließen sich noch mit dem extensivem Caseinhydrolysat erzielen. Gar keinen Effekt zeigte dagegen das extensive Molkenhydrolysat.

Obwohl unseren Ergebnissen die statistische Signifikanz fehlt, lässt sich somit aus den aus unserer Studie gewonnen Erkenntnissen unter dem zusätzlichen Aspekt der Allergieprävention folgende, für die meisten Frühgeborenen geltende Empfehlung ableiten:

Bei sehr kleinen Frühgeborenen war aufgrund der Unreife ihres Gastrointestinaltrakts ein vollkommen problem- bzw. komplikationsloser enteraler Nahrungsaufbau mit keiner der drei in der Studie zur Anwendung gekommenen Milchnahrungen (partielles Frühgeborenen-Molkenhydrolysat, semi-elementare Spezialnahrung auf Molkenbasis sowie Muttermilch) möglich. Auch konnte nicht bewiesen werden, dass die Ernährung mit semi-elementarer Spezialnahrung für unreife Frühgeborene gegenüber dem Frühgeborenen-Hydrolysat eindeutige Vorteile beinhaltet. Nach den neuesten Ergebnissen der GINI-Studie bringt auch eine extensiv hydrolysierte Formula auf Molkenbasis, wie das Alfaré[®], hinsichtlich einer Allergiepräven-

tion keinen Nutzen. Daher bietet es sich an, sofern keine Muttermilch zur Verfügung steht, die speziell für die Nährstoffbedürfnisse dieser kleinen Patienten entwickelten, partiell hydrolysierten Frühgeborenenahrungen nach Art der Beba Frühgeborenenahrung[®] zu verwenden.

So erhalten die Kinder von vorneherein die ihrer Situation bestmöglich angepasste Nährstoffzufuhr, ohne dass ein Vielfaches an Nährstoffzusätzen zur Nahrung erforderlich ist. Zusätzlich ergibt sich mit dieser Art von Nahrung auch für sehr kleine Frühgeborene ein vermindertes Risiko einer Entwicklung allergischer Manifestationen.

In Bezug auf den von uns verwendeten Muttermilchverstärker FM 85[®] hat eine neuere Studie von Loui et al.¹³⁰ ergeben, dass dieser in Verbindung mit Muttermilch und zusätzlicher Supplementation von Mineralien trotzdem die nutritiven Bedürfnisse sehr kleiner Frühgeborener in Bezug auf Calcium, Phosphat und Magnesium nicht erfüllen kann. Dies zeigt, dass also auch im Bereich der Muttermilchverstärker weitere Untersuchungen hinsichtlich ihrer Eignung für die angemessene Ernährung sehr kleiner Frühgeborener angebracht sind.

5.4. Ausblick

Zusätzlich zu den bisher erreichten Fortschritten in der Entwicklung adäquater Formula für die Ernährung sehr kleiner Frühgeborener sind in den letzten Jahren vermehrt Anstrengungen unternommen worden, die Entwicklung dieser Kinder durch Supplementation von Formula mit diversen anderen, nicht zu den grundlegenden Bestandteilen einer Säuglingsnahrung gehörenden Substanzen zu fördern, sowie die Inzidenz von Infektionen, welche das Gedeihen der Kinder beeinträchtigen, insbesondere NEC, zu minimieren.

Verschiedene Studien liegen vor, die einen präventiven Effekt einer oralen Immunglobulin-Applikation auf die Entwicklung von Infektionen, insbesondere NEC, postulieren.^{61,105,122,194}

Rubaltelli et al.¹⁹⁴ konnten z.B. durch orale Gabe von monomerem IgG in ihrer Untersuchung an Frühgeborenen, für die keine Muttermilch vorhanden war, die Entwicklung von NEC im Vergleich zur Kontrollgruppe vollständig verhindern.

Die Gruppe um Eibl⁶¹ evaluierte bei 179 mit Formula gefütterten Frühgeborenen die Wirkung von gemischten IgA-IgG-Präparaten auf die Inzidenz von NEC. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass orale Immunglobuline die Entwicklung einer NEC verhüten können. Sie mutmaßten, dass IgA durch seinen schützenden Effekt auf die intestinale Mucosa protektiv wirkt und IgG durch seine opsonierenden und antitoxinen Eigenschaften.⁶¹

Als ursächlich für die verringerten NEC-Raten infolge einer IgA-Behandlung vermutete Kliegman¹⁰⁵ hingegen höhere Level spezifischer Antikörper gegen potentielle Pathogene im Darmlumen. Nachdem NEC auch mit einigen Formen von Milchproteinallergien in Zusammenhang gebracht wurde, hielt Kliegman¹⁰⁵ zusätzlich andere protektive Effekte exogener

Immunglobuline, wie eine Blockade der allergisch-immunologischen Antwort auf Milchproteine/-peptide, für denkbar.

Weitere Substanzen, die der Formula zugegeben werden können, sind in der Erprobung:

Antiinfektiva wie Glucocorticoide können die Inzidenz von NEC reduzieren, indem sie die Ausbildung der mucösen Barrierefunktion beschleunigen oder die Inflammation der Schleimhaut hemmen bzw. verhindern.¹⁰⁸

Eine Supplementation mit Glutamat resultiert in verminderten Sepsis-Raten, während eine Nucleotid-Zugabe mit verbessertem Längen- und Kopfumfangswachstum in Verbindung gebracht wird.^{162,164}

Eine ganze Reihe anderer Möglichkeiten, die Entwicklung sehr kleiner Frühgeborener durch Zugabe diverser, auch gentechnologisch hergestellter Substanzen zu Formula günstig zu beeinflussen, zeigen Lo und Kleinman¹²⁹ in ihrem Review von 1996 auf.

Wie den vorgehend zitierten Kollegen erscheint es Lo und Kleinman¹²⁹ allgemein denkbar, durch zusätzliche orale Gabe von gentechnologisch hergestellten immunoprotektiven Faktoren oder Wachstumsfaktoren das Risiko intestinaler Erkrankungen und das Risiko von Infektionen, die das „Outcome“ vieler Frühgeborener beeinträchtigen, zu mindern.

Durch der Formula beigefügten gentechnologisch produzierten pulmonalen Wachstumsfaktor könne theoretisch die Lungenreifung unterstützt werden. Bewerkstelligt würde dies durch eine spezielle „Verpackung“, die eine Absorption in den Blutkreislauf ermöglicht oder die Aufnahme vom Darm aus durch Lymphozyten gestattet. Hernach könnte die Beförderung des pulmonalen Wachstumsfaktors über das Blut- und Lymphgefäßsystem zu entfernten Schleimhautoberflächen erfolgen.

Weiterhin könnten speziell das Wachstum intestinaler Epithelien fördernde Nährstoffe in Frühgeborenen-Formula eingesetzt werden. Die bedingt essentielle Aminosäure Glutamin z.B. ist im enteralen Kreislauf in hohen Konzentrationen vorhanden und ist bei Stress einer der Hauptenergielieferanten für den Intestinaltrakt. So profitieren Patienten mit Entzündungserscheinungen, die zu einer beeinträchtigten intestinalen Epithelregeneration führen, von einer Ernährung, die ein Drittel des Proteinbedarfs als Glutamin bereitstellt.

Die im Gastrointestinaltrakt regulatorisch wirkenden und in der Muttermilch enthaltenen Peptide, wie GIP (gastrisches inhibitorisches Polypeptid), Bombesin, Cholecystokinin und Neurentensin, könnten für das Wachstum und die Reifung des Gastrointestinaltrakts von Neugeborenen wichtig sein. Faktoren wie GH (Growth Hormon), IGF I (Insulin like Growth Factor I), GMCSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), TGF- β (Transforming Growth Factor- β) steigern die intestinalen Funktionen und die Abwehrfunktion der Mucosa. Einige andere Wachstumsfaktoren, welche die DNA-Synthese stimulieren, wie z.B. EGF, müssen erst noch komplett erforscht werden. Ebenso von Bedeutung sind TNF und andere Cytokine, wie Interleukin 1/6/8/10 und Interferon. Falls die Sicherheit und Effizienz all dieser Proteine bestätigt werden kann, können sie möglicherweise eines Tages durch „Genetic Engineering“ (Genmanipulation) hergestellt werden und speziellen Formula zur Unterstützung der intestinalen Reifung bzw. zur Verbesserung der Immunkompetenz beigefügt werden.

Zur erhöhten Bioverfügbarkeit der in Formula enthaltenen Nährstoffe beitragen, das Risiko enterischer Infektionen mindern oder Spurenelement-Mangelerscheinungen verhindern könnten bei entsprechend sicherer und günstiger Herstellung unter anderem Lysozym, Lactoferrin und andere für das Wachstum oder die Immunabwehr bedeutsame Faktoren in der Muttermilch.

Des Weiteren könnte es eines Tages möglich sein, Proteine für Formula zu entwickeln, die paradoxerweise das Risiko für die spätere Entwicklung von Allergien oder Autoimmunkrankheiten reduzieren. Zu einem kritischen, frühen Zeitpunkt im Leben könnte die Gabe von an spezifische, gentechnologisch hergestellte Liganden gebundenen Antigenen so die Entwicklung einer Toleranz durch Unempfindlichkeit oder einer Suppression durch regulatorische Zellen induzieren. Die Zugabe von Antikörpern gegen spezifische Antigene oder das Entfernen spezifischer antigener Epitope von oral zugeführten Proteinen sind einige der möglichen weiteren Strategien, die zu einer Toleranzinduktion führen könnten.¹²⁹

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich einer partiell hydrolysierten Frühgeborennahrung mit einer semi-elementaren Spezialnahrung hinsichtlich der Verträglichkeit und der Eignung zum raschen Nahrungsaufbau bei sehr kleinen Frühgeborenen.

Hierzu wurden in zwei Studiengruppen, denen die kleinen Patienten in randomisierter Reihenfolge zugeteilt wurden, neben Muttermilch und Muttermilchverstärker ausschließlich eine der beiden Studiennahrungen gefüttert und über den Zeitraum des stationären Aufenthalts, längstens bis zum 15. Lebenstag, die gegebenen Nahrungs- und Kalorienmengen, sowie der Gewichtsverlauf, Magenreste und Stuhlgang registriert.

Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

- In den ersten 15 Lebenstagen bestand zwischen den beiden Studiengruppen in Bezug auf die erzielten Nahrungs- und Kalorienmengen kein statistisch signifikanter Unterschied.
- Die ergänzend zur Studiennahrung gefütterten Anteile an Muttermilch und Muttermilchverstärker waren in beiden Gruppen in etwa gleich.
- Auch die Betrachtung der vom ersten bis zum fünften Lebenstag kumulierten Nahrungs- und Kalorienmengen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.
- Tendenziell erhielten die Kinder der Studiengruppe A geringfügig höhere enterale Nahrungs- und Kalorienmengen.
- Das Gewichtsniveau war trotz vergleichsweise geringerer Nahrungs- und Kalorienzufuhr im Beobachtungszeitraum in Gruppe B höher.
- Magenreste waren weder bei Ernährung mit einer der beiden Studiennahrungen noch bei Gabe von Muttermilch zu vermeiden, wobei keine signifikanten Unterschiede in Anzahl oder prozentualer Menge zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden konnten.
- Die prozentuale Menge an Magenresten nahm mit zunehmendem Lebensalter und höheren Nahrungs- und Kalorienmengen in beiden Gruppen kontinuierlich ab.
- Die Art der gegebenen Nahrung hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der Stühle pro Tag.
- Tendenziell benötigten die Kinder der Studiengruppe B mehr rektale Anspülungen wegen Obstipation.
- Schwerwiegende Komplikationen beim enteralen Nahrungsaufbau wie Nekrotisierende Enterocolitis traten in beiden Studienkollektiven annähernd gleich häufig, aber insgesamt selten auf.
- Die interindividuelle Varianz der erfassten Parameter ist in beiden Studiengruppen relativ ausgeprägt. Daher ist auch die Streuung der ermittelten Werte sehr breit, was in nahezu allen Fällen die festgestellten Unterschiede zwischen Hydrolysatnahrung und semi-elementarer Spezialnahrung als nicht signifikant ausweist.

LITERATUR

1. *Agarwal R, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK.* Minimal enteral nutrition. *Indian J Pediatr* 2001; 68(12):1159-1160.
2. *Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Koletzko B, Launiala K, et al.* Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(8-9):887-896.
3. *Aggett PJ, Haschke F, Heine W, Hernell O, Koletzko B, Rey J, et al.* Comment on antigen-reduced infant formulae. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr* 1993; 82(3):314-319.
4. *Al Tawil Y, Berseth CL.* Gestational and postnatal maturation of duodenal motor responses to intragastric feeding. *J Pediatr* 1996; 129(3):374-381.
5. *American Academy of Pediatrics – Committee on Nutrition.* Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1977; 60(4):519-530.
6. *American Academy of Pediatrics – Committee on Nutrition.* Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 75(5):976-986.
7. *American Academy of Pediatrics – Committee on Nutrition.* Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106(2 Pt 1):346-349.
8. *Anderson DM, Kliegman RM.* The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1991; 8(1):62-67.
9. *Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT.* Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(4):525-535.
10. *Arant Jr. BS.* Sodium, chloride, and potassium. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines.* Williams & Wilkins, Baltimore 1993.
11. *Atkinson SA.* Calcium, phosphorus and vitamin D needs of low birthweight infants on various feedings. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 351:104-108.
12. *Atkinson SA.* Human milk feeding of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27(1):235-247.
13. *Atkinson SA, Radde IC, Anderson GH.* Macromineral balances in premature infants fed their own mothers' milk or formula. *J Pediatr* 1983; 102(1):99-106.
14. *Aynsley-Green A, Hawdon JM, Deshpande S, Platt MW, Lindley K, Lucas A.* Neonatal insulin secretion: implications for the programming of metabolic homeostasis. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39 Suppl 1:S21-S25.
15. *Baker JH, Berseth CL.* Duodenal motor responses in preterm infants fed formula with varying concentrations and rates of infusion. *Pediatr Res* 1997; 42(5):618-622.
16. *Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM.* Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt 2):S6-S13.
17. *Balmer SE, Scott PH, Wharton BA.* Diet and faecal flora in the newborn: casein and whey proteins. *Arch Dis Child* 1989; 64(12):1678-1684.

18. *Balmer SE, Wharton BA.* Diet and faecal flora in the newborn: breast milk and infant formula. *Arch Dis Child* 1989; 64(12):1672-1677.
 19. *Barlow B, Santulli TV, Heird WC, Pitt J, Blanc WA, Schullinger JN.* An experimental study of acute neonatal enterocolitis – the importance of breast milk. *J Pediatr Surg* 1974; 9(5):587-595.
 20. *Bauer K, Versmold H.* Postnatal weight loss in preterm neonates less than 1,500 g is due to isotonic dehydration of the extracellular volume. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 360:37-42.
 21. *Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung.* Qualitätsbericht Geburtshilfe; Jahresauswertung der Bayerischen Perinatalerhebung 2001. Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, München 2002.
 22. *Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung.* Qualitätsbericht Geburtshilfe; Jahresauswertung 2002, Modul 16/1. Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, München 2003.
 23. *Beeby PJ, Jeffery H.* Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child* 1992; 67(4 Spec No):432-435.
 24. *Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al.* Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187(1):1-7.
 25. *Berger HM, Scott PH, Kenward C, Scott P, Wharton BA.* Curd and whey proteins in the nutrition of low birthweight babies. *Arch Dis Child* 1979; 54(2):98-104.
 26. *Berseth CL.* Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr* 1992; 120(5):947-953.
 27. *Berseth CL.* Gut motility and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21(2):263-270.
 28. *Berseth CL.* Minimal enteral feedings. *Clin Perinatol* 1995; 22(1):195-205.
 29. *Berseth CL.* Gastrointestinal motility in the neonate. *Clin Perinatol* 1996; 23(2):179-190.
 30. *Berseth CL.* Feeding and maturation of gut motility. In: Ziegler EE, Lucas A, Moro GE (eds). *Nutrition of the very low birthweight infant.* Nestlé Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme, Vol 43. Nestec Ltd./Lippincott Williams & Wilkins, Vevey/Philadelphia 1999; pp 211-220.
 31. *Berseth CL, Nordyke C.* Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am J Physiol* 1993; 264(6 Pt 1):G1046-G1051.
 32. *Bisset WM, Watt J, Rivers RP, Milla PJ.* Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989; 64(10 Spec No): 1356-1361.
 33. *Bisset WM, Watt JB, Rivers RP, Milla PJ.* Ontogeny of fasting small intestinal motor activity in the human infant. *Gut* 1988; 29(4):483-488.
-

-
34. *Boehm G, Muller DM, Senger H, Borte M, Moro G.* Nitrogen and fat balances in very low birth weight infants fed human milk fortified with human milk or bovine milk protein. *Eur J Pediatr* 1993; 152(3):236-239.
 35. *Bremer HJ, Brooke OG, Orzalesi M, Putet G, Senterre J, Wharton B.* Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987; 336:1-14.
 36. *Brown EG, Sweet AY.* Preventing necrotizing enterocolitis in neonates. *JAMA* 1978; 240(22):2452-2454.
 37. *Businco L, Bruno G, Giampietro PG.* Prevention and management of food allergy. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(430):104-109.
 38. *Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO, Ellis KJ.* Infant feeding mode affects early growth and body composition. *Pediatrics* 2000; 106(6):1355-1366.
 39. *Canadian Paediatric Society – Nutrition Committee.* Nutrient needs and feeding of premature infants. *CMAJ* 1995; 152(11):1765-1785.
 40. *Cantani A, Micera M.* Immunogenicity of hydrolysate formulas in children (Part 2): 41 case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11(1):21-26.
 41. *Carlson SE, Cooke RJ, Rhodes PG, Peeples JM, Werkman SH, Tolley EA.* Long-term feeding of formulas high in linolenic acid and marine oil to very low birth weight infants: phospholipid fatty acids. *Pediatr Res* 1991; 30(5):404-412.
 42. *Carlson SE, Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, Wilson WM.* Plasma phospholipid arachidonic acid and development of preterm infants. In: Koletzko B, Okken A, Rey J, Salle B, van Biervliet JP (eds). *Recent advances in infant feeding.* Thieme Verlag, Stuttgart 1992; pp 22-27.
 43. *Carver JD, Barness LA.* Trophic factors for the gastrointestinal tract. *Clin Perinatol* 1996; 23(2):265-285.
 44. *Carver JD, Wu PY, Hall RT, Ziegler EE, Sosa R, Jacobs J, et al.* Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge. *Pediatrics* 2001; 107(4):683-689.
 45. *Cavell B.* Gastric emptying in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68(5):725-730.
 46. *Cavell B.* Reservoir and emptying function of the stomach of the premature infant. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982; 296:60-61.
 47. *Chan GM, Mileur L, Hansen JW.* Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants. *J Pediatr* 1988; 113(1 Pt 2):225-229.
 48. *Chandra RK.* Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(4):380-388.
 49. *Cheromcha DP, Hyman PE.* Neonatal necrotizing enterocolitis. Inflammatory bowel disease of the newborn. *Dig Dis Sci* 1988; 33(3 Suppl):78S-84S.
-

-
50. *Cockburn F.* Neonatal brain and dietary lipids. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70(1):F1-F2.
 51. *Committee on Nutrition of the Preterm Infant – European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition.* Nutrition of the preterm infant. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1987.
 52. *Cooke RJ, Embleton ND.* Feeding issues in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 8(3):F215-F218.
 53. *Cooper PA, Rothberg AD, Davies VA, Argent AC.* Comparative growth and biochemical response of very low birthweight infants fed own mother's milk, a premature infant formula, or one of two standard formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4(5):786-794.
 54. *Crozier GL, Fleith M.* Metabolism of long chain polyunsaturated fatty acids and infant nutrition. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143(Suppl 2):S95-S98.
 55. *Dai D, Walker WA.* Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* 1999; 46:353-382.
 56. *De Curtis M, Candusso M, Pieltain C, Rigo J.* Effect of fortification on the osmolality of human milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81(2):F141-F143.
 57. *Dumont RC, Rudolph CD.* Development of gastrointestinal motility in the infant and child. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23(4):655-671.
 58. *Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R.* Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr* 1988; 112(4):622-629.
 59. *Ehrenkranz RA.* Mineral needs of the very-low-birthweight infant. *Semin Perinatol* 1989; 13(2):142-159.
 60. *Ehrenkranz RA.* Iron, folic acid, and vitamin B₁₂. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines.* Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 177-194.
 61. *Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H, Rosenkranz A.* Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med* 1988; 319(1):1-7.
 62. *Ewer AK, Durbin GM, Morgan ME, Booth IW.* Gastric emptying in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 71(1):F24-F27.
 63. *Ewer AK, Yu VY.* Gastric emptying in pre-term infants: the effect of breast milk fortifier. *Acta Paediatr* 1996; 85(9):1112-1115.
 64. *Faerk J, Petersen S, Peitersen B, Michaelsen KF.* Diet and bone mineral content at term in premature infants. *Pediatr Res* 2000; 47(1):148-156.
 65. *Fomon SJ, Ziegler EE, Vazquez HD.* Human milk and the small premature infant. *Am J Dis Child* 1977; 131(4):463-467.
 66. *Food Safety Authority of Ireland.* Recommendations for a national infant feeding policy. Food Safety Authority of Ireland, Dublin 1999.
-

-
67. *Fukushima Y, Iwamoto K, Takeuchi-Nakashima A, Akamatsu N, Fujino-Numata N, Yoshikoshi M, et al.* Preventive effect of whey hydrolysate formulas for mothers and infants against allergy development in infants for the first 2 years. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1997; 43(3):397-411.
 68. *Gaull GE, Rassin DK, Rähä NC, Heinonen K.* Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants. III. Effects on sulfur amino acids in plasma and urine. *J Pediatr* 1977; 90(3):348-355.
 69. *Genzel-Boroviczény O, Altherr M, Lindner W, Lipowsky G, Peller P, Schöber J, et al.* [Institution of enteral feedings on the first day of life increases feeding tolerance in very low birth weight infants]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996; 144(2):141-146.
 70. *Genzel-Boroviczény O, Roos R.* Ernährung. In: Roos R, Proquitté H, Genzel-Boroviczény O (eds). *NEO-ABC, Ein Leitfaden zur Versorgung von Früh- und Neugeborenen*. Städtisches Krankenhaus München Harlaching, München 1995; pp 93-101.
 71. *Genzel-Boroviczény O, Wahle J, Koletzko B.* Fatty acid composition of human milk during the 1st month after term and preterm delivery. *Eur J Pediatr* 1997; 156(2):142-147.
 72. *Go LL, Albanese CT, Watkins SC, Simmons RL, Rowe MI.* Breast milk protects the neonate from bacterial translocation. *J Pediatr Surg* 1994; 29(8):1059-1063.
 73. *Goldman AS, Chheda S, Keeney SE, Schmalstieg FC, Schanler RJ.* Immunologic protection of the premature newborn by human milk. *Semin Perinatol* 1994; 18(6):495-501.
 74. *Goldman HI.* Feeding and necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1980; 134(6):553-555.
 75. *Goldman HI, Goldman J, Kaufman I, Liebman OB.* Late effects of early dietary protein intake on low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1974; 85(6):764-769.
 76. *Gordon N.* Nutrition and cognitive function. *Brain Dev* 1997; 19(3):165-170.
 77. *Gortner L.* Natural surfactant for neonatal respiratory distress syndrome in very premature infants: a 1992 update. *J Perinat Med* 1992; 20(6):409-419.
 78. *Gortner L, Limmer J, Pohlandt F, Bartmann P, Kelsch G.* [Necrotizing enterocolitis: a 12-year retrospective study]. *Klin Padiatr* 1995; 207(1):28-33.
 79. *Greene HL, Smidt LJ.* Watersoluble vitamins: C, B₁, B₂, B₆, niacin, pantothenic acid, and biotin. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines*. Williams & Wilkins, Baltimore 1993.
 80. *Greer FR, McCormick A.* Improved bone mineralization and growth in premature infants fed fortified own mother's milk. *J Pediatr* 1988; 112(6):961-969.
 81. *Griffin MP, Hansen JW.* Can the elimination of lactose from formula improve feeding tolerance in premature infants? *J Pediatr* 1999; 135(5):587-592.
 82. *Gross SJ, David RJ, Bauman L, Tomarelli RM.* Nutritional composition of milk produced by mothers delivering preterm. *J Pediatr* 1980; 96(4):641-644.
 83. *Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O.* Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4(4):173-181.
-

-
84. *Hamosh M.* Lipid metabolism in premature infants. *Biol Neonate* 1987; 52 Suppl 1:50-64.
 85. *Hamosh M.* Digestion in the premature infant: the effects of human milk. *Semin Perinatol* 1994; 18(6):485-494.
 86. *Hamosh M, Mehta NR, Fink CS, Coleman J, Hamosh P.* Fat absorption in premature infants: medium-chain triglycerides and long-chain triglycerides are absorbed from formula at similar rates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13(2):143-149.
 87. *Hampton SM.* Prematurity, immune function and infant feeding practices. *Proc Nutr Soc* 1999; 58(1):75-78.
 88. *Hauser B, Keymolen K, Blecker U, Suys B, Bougatef A, Loeb H, et al.* A comparative evaluation of whey hydrolysate and whey-predominant formulas. How well do infants accept and tolerate them? *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32(7):433-437.
 89. *Heim T.* How to meet the lipid requirements of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32(2):289-317.
 90. *Heine W.* Is mother's milk the most suitable food for very low birth weight infants? *Early Hum Dev* 1992; 29(1-3):345-350.
 91. *Heird WC.* Feeding the premature infant: human milk or an artificial formula? *Am J Dis Child* 1977; 131(4):468-469.
 92. *Hoekstra RE, Ferrara TB, Payne NR.* Effects of surfactant therapy on outcome of extremely premature infants. *Eur J Pediatr* 1994; 153(9 Suppl 2):S12-S16.
 93. *Hoffman DR, Uauy R.* Essentiality of dietary omega-3 fatty acids for premature infants: plasma and red blood cell fatty acid composition. *Lipids* 1992; 27(11):886-895.
 94. *Host A, Husby S, Osterballe O.* A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77(5):663-670.
 95. *Hughes A, Brock JH, Parrott DM, Cockburn F.* The interaction of infant formula with macrophages: effect on phagocytic activity, relationship to expression of class II MHC antigen and survival of orally administered macrophages in the neonatal gut. *Immunology* 1988; 64(2):213-218.
 96. *Hughes CA, Dowling RH.* Speed of onset of adaptive mucosal hypoplasia and hypofunction in the intestine of parenterally fed rats. *Clin Sci (Lond)* 1980; 59(5):317-327.
 97. *Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R.* Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 102(3):E38.
 98. *Innis SM.* Fat. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines.* Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 65-86.
 99. *Israel EJ, Walker WA.* Host defense development in gut and related disorders. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35(1):1-15.
 100. *Jenness R.* The composition of human milk. *Semin Perinatol* 1979; 3(3):225-239.
-

-
101. *Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Zucker C, Dell RB, Ramakrishnan R, et al.* Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr* 1988; 113(4):713-721.
 102. *Kien CL.* Colonic fermentation of carbohydrate in the premature infant: possible relevance to necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt 2):S52-S58.
 103. *Kien CL.* Carbohydrates. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines.* Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 47-63.
 104. *Kien CL, Liechty EA, Mullett MD.* Effects of lactose intake on nutritional status in premature infants. *J Pediatr* 1990; 116(3):446-449.
 105. *Kliegman RM.* Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt 2):S2-S5.
 106. *Kliegman RM, Fanaroff AA.* Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310(17):1093-1103.
 107. *Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA.* Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr* 1982; 100(3):440-444.
 108. *Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH.* Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993; 34(6):701-708.
 109. *Koletzko B.* Fats for brains. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46 Suppl 1:S51-S62.
 110. *Koletzko B, Keicher U, Saule H, Wawatschek S, Bohles H, Bervoets K.* [The role of lipids in feeding low-birth-weight infants]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143(Suppl 2):S99-S104.
 111. *Koletzko B, Schmidt E, Bremer HJ, Haug M, Harzer G.* Effects of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on the essential fatty acid status of premature infants. *Eur J Pediatr* 1989; 148(7):669-675.
 112. *Koo WWK, Tsang RC.* Calcium, magnesium and phosphorus. In: Tsang RC, Nichols BL (eds). *Nutrition during infancy.* Hanley & Belfus, Philadelphia 1988; pp 175-189.
 113. *Koo WWK, Tsang RC.* Calcium, magnesium, phosphorus, and vitamin D. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines.* Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 135-155.
 114. *Kosloske AM.* Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: a hypothesis based on personal observation and a review of the literature. *Pediatrics* 1984; 74(6):1086-1092.
 115. *Kosloske AM.* A unifying hypothesis for pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt 2):S68-S74.
 116. *Kosloske AM.* Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 396:2-7.
 117. *Kosloske AM, Musemeche CA.* Necrotizing enterocolitis of the neonate. *Clin Perinatol* 1989; 16(1):97-111.
-

-
118. *Kunz C, Rudloff S.* Biological functions of oligosaccharides in human milk. *Acta Paediatr* 1993; 82(11):903-912.
 119. *Kuschel CA, Harding JE.* Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000343.
 120. *Kuschel CA, Harding JE.* Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000433.
 121. *Kuschel CA, Harding JE.* Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD003310.
 122. *La Gamma EF, Browne LE.* Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21(2):271-306.
 123. *La Gamma EF, Ostertag SG, Birenbaum H.* Failure of delayed oral feedings to prevent necrotizing enterocolitis. Results of study in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1985; 139(4):385-389.
 124. *Lapillonne AA, Glorieux FH, Salle BL, Brailion PM, Chambon M, Rigo J, et al.* Mineral balance and whole body bone mineral content in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 405:117-122.
 125. *Lawrence RA.* Breastfeeding support benefits very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(5):543-544.
 126. *Lentze MJ.* Entwicklung des Gastrointestinaltraktes und deren Auswirkung auf die Ernährung von Frühgeborenen. In: *Manz F, Springer S, Wachtel U (eds).* Zur Optimierung der enteralen Ernährung von Frühgeborenen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1993; pp 50-75.
 127. *Lessaris KJ, Forsythe DW, Wagner CL.* Effect of human milk fortifier on the immunodetection and molecular mass profile of transforming growth factor-alpha. *Biol Neonate* 2000; 77(3):156-161.
 128. *Lim WL, Lim CT, Chye JK.* The effectiveness of surfactant replacement therapy for preterm infants with respiratory distress syndrome. *Med J Malaysia* 1998; 53(4):376-384.
 129. *Lo CW, Kleinman RE.* Infant formula, past and future: opportunities for improvement. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(4):646S-650S.
 130. *Loui A, Raab A, Obladen M, Bratter P.* Calcium, phosphorus and magnesium balance: FM 85 fortification of human milk does not meet mineral needs of extremely low birth-weight infants. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(3):228-235.
 131. *Lucas A.* Enteral nutrition. In: *Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds).* Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 209-223.
 132. *Lucas A, Adrian TE, Christofides N, Bloom SR, Aynsley-Green A.* Plasma motilin, gastrin, and enteroglucagon and feeding in the human newborn. *Arch Dis Child* 1980; 55(9):673-677.
 133. *Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A.* Development of gut hormone responses to feeding in neonates. *Arch Dis Child* 1980; 55(9):678-682.
-

-
134. *Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A.* Gut hormones and 'minimal enteral feeding'. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75(5):719-723.
 135. *Lucas A, Bloom SR, Green AA.* Gastrointestinal peptides and the adaptation to extra-uterine nutrition. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63(5):527-537.
 136. *Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF.* Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990; 300(6728):837-840.
 137. *Lucas A, Cole TJ.* Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990; 336(8730):1519-1523.
 138. *Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G, et al.* Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(2):142-151.
 139. *Lucas A, Morley R, Cole TJ.* Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998; 317(7171):1481-1487.
 140. *Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM.* A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70(2):F141-F146.
 141. *Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowle P, et al.* Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 1990; 335(8704):1477-1481.
 142. *Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C.* Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339(8788):261-264.
 143. *Mamunes P, Prince PE, Thornton NH, Hunt PA, Hitchcock ES.* Intellectual deficits after transient tyrosinemia in the term neonate. *Pediatrics* 1976; 57(5):675-680.
 144. *McClure RJ, Newell SJ.* Effect of fortifying breast milk on gastric emptying. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74(1):F60-F62.
 145. *McClure RJ, Newell SJ.* Randomised controlled trial of trophic feeding and gut motility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80(1):F54-F58.
 146. *McClure RJ, Newell SJ.* Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(1):F29-F33.
 147. *McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ, et al.* Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1992; 121(5 Pt 1):764-770.
 148. *Medjad-Guillou N, Henocq A, Arnaud-Battandier F.* [Does the hydrolysis of proteins change the acceptability and the digestive tolerance of milk for infants? The results of a comparative and randomized prospective study]. *Ann Pediatr (Paris)* 1992; 39(3):202-206.
 149. *Meetze WH, Valentine C, McGuigan JE, Conlon M, Sacks N, Neu J.* Gastrointestinal priming prior to full enteral nutrition in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15(2):163-170.
 150. *Metcalfe R, Dilena B, Gibson R, Marshall P, Simmer K.* How appropriate are commercially available human milk fortifiers? *J Paediatr Child Health* 1994; 30(4):350-355.
-

-
151. *Ménard D, Arsenault P.* Epidermal and neural growth factors in milk: effects of epidermal growth factor on the development of the gastrointestinal tract. In: Hanson LA (ed). *Biology of human milk*. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol 15. Nestec Ltd./Raven Press Ltd., Vevey/New York 1988; pp 105-122.
 152. *Micheli JL, Schutz Y.* Protein. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines*. Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 29-46.
 153. *Mihatsch WA, Hogel J, Pohlandt F.* Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001; 90(2):196-198.
 154. *Mihatsch WA, Pohlandt F.* Protein hydrolysate formula maintains homeostasis of plasma amino acids in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(4):406-410.
 155. *Modanlou HD, Beharry K, Padilla G, Iriye B.* Combined effects of antenatal corticosteroids and surfactant supplementation on the outcome of very low birth weight infants. *J Perinatol* 1996; 16(6):422-428.
 156. *Modi N.* Sodium intake and preterm babies. *Arch Dis Child* 1993; 69(1 Spec No):87-91.
 157. *Moody GJ, Schanler RJ, Lau C, Shulman RJ.* Feeding tolerance in premature infants fed fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(4):408-412.
 158. *Moro GE, Minoli I.* Fortification of human milk. In: Ziegler EE, Lucas A, Moro GE (eds). *Nutrition of the very low birthweight infant*. Nestlé Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme, Vol 43. Nestec Ltd./Lippincott Williams & Wilkins, Vevey/Philadelphia 1999; pp 81-93.
 159. *Murray RD.* Effects of bacterial fermentation end products on intestinal function: implications for intestinal dysfunction. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt 2):S59-S63.
 160. *Musemeche CA, Kosloske AM, Bartow SA, Umland ET.* Comparative effects of ischemia, bacteria, and substrate on the pathogenesis of intestinal necrosis. *J Pediatr Surg* 1986; 21(6):536-538.
 161. *Narayanan I.* Human milk for low birthweight infants: immunology, nutrition and newer practical technologies. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31(4):455-461.
 162. *Neu J, Roig JC, Meetze WH, Veerman M, Carter C, Millsaps M, et al.* Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. *J Pediatr* 1997; 131(5):691-699.
 163. *Neu J, Valentine C, Meetze W.* Scientifically-based strategies for nutrition of the high-risk low birth weight infant. *Eur J Pediatr* 1990; 150(1):2-13.
 164. *Newell SJ.* Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27(1):221-34, viii.
 165. *Obladen M.* [Necrotizing enterocolitis. Pathogenesis and iatrogenic factors]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986; 134(8):515-519.
 166. *Obladen M.* *Neugeborenenintensivpflege; Grundlagen und Richtlinien*. Springer-Verlag, Heidelberg 2002.
 167. *Obladen M, Segerer H.* [Surfactant substitution in very small premature infants]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1991; 139(1):2-15.
-

-
168. *Ohrt B, Riegel R, Wolke D.* [Long-term prognosis of very small premature infants]. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 257(1-4):480-492.
 169. *Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman NI.* Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77(1):4-10.
 170. *Ostertag SG, La Gamma EF, Reisen CE, Ferrentino FL.* Early enteral feeding does not affect the incidence of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1986; 77(3):275-280.
 171. *Pardou A, Brion L.* Growth and metabolic response of healthy low birth-weight newborns fed a semi-elemental diet. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7(2):121-125.
 172. *Pereira GR.* Nutritional care of the extremely premature infant. *Clin Perinatol* 1995; 22(1):61-75.
 173. *Pereira GR, Barbosa NM.* Controversies in neonatal nutrition. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33(1):65-89.
 174. *Picaud JC, Rigo J, Normand S, Lapillonne A, Reygrobellet B, Claris O, et al.* Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(5):555-561.
 175. *Pitt J, Barlow B, Heird WC.* Protection against experimental necrotizing enterocolitis by maternal milk. I. Role of milk leukocytes. *Pediatr Res* 1977; 11(8):906-909.
 176. *Pohlandt F.* [Prevention and treatment of necrotizing enterocolitis in the newborn infant from the pediatric point of view]. *Z Kinderchir* 1990; 45(5):267-272.
 177. *Pohlandt F.* [Prevention of postnatal bone demineralization in very-low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143(Suppl 2):S130-S136.
 178. *Putet G.* Energy. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines.* Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 15-28.
 179. *Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL.* The relationship between stool hardness and stool composition in breast- and formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20(1):81-90.
 180. *Rassin DK.* Protein nutrition in the neonate: assessment and implications for brain development. *Basic and clinical aspects of nutrition and brain development. Current Topics in Nutrition and Disease, Vol 16.* Alan R. Liss, Inc., New York 1987; pp 19-39.
 181. *Räihä NC.* New developments related to nutritional aspects of protein in human milk. In: Hanson LA (ed). *Biology of human milk. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol 15.* Nestec Ltd./Raven Press Ltd., Vevey/New York 1988; pp 1-5.
 182. *Räihä NC.* Milk protein quantity and quality in human milk and infant formulae. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 402:57-58.
 183. *Reifen RM, Zlotkin S.* Microminerals. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S (eds). *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines.* Williams & Wilkins, Baltimore 1993; pp 195-207.
-

-
184. *Reis BB, Hall RT, Schanler RJ, Berseth CL, Chan G, Ernst JA, et al.* Enhanced growth of preterm infants fed a new powdered human milk fortifier: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 106(3):581-588.
 185. *Rennie JM, Wheeler M, Cole TJ.* Antenatal steroid administration is associated with an improved chance of intact survival in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1996; 155(7): 576-579.
 186. *Richter A, Gortner L, Moller JC, Tegtmeyer FK.* [Pathogenetic concepts of neonatal necrotizing enterocolitis]. *Klin Padiatr* 1993; 205(5):317-324.
 187. *Riegel K, Ohrt B, Brandmaier R.* Prognose von Früh- und Mangelgeborenen. *Pädiatrische Praxis* 1991; 41:587-597.
 188. *Riezzo G, Indrio F, Montagna O, Tripaldi C, Laforgia N, Chiloiro M, et al.* Gastric electrical activity and gastric emptying in preterm newborns fed standard and hydrolysate formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(3):290-295.
 189. *Rigo J, Salle BL, 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* 1994; 83(2):127-131.
 190. *Rigo J, Salle BL, Putet G, Senterre J.* Nutritional evaluation of various protein hydrolysate formulae in term infants during the first month of life. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 402:100-104.
 191. *Rigo J, Senterre J.* Metabolic balance studies and plasma amino acid concentrations in preterm infants fed experimental protein hydrolysate preterm formulas. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 405:98-104.
 192. *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* 1989; 115(5 Pt 1):752-755.
 193. *Robertson AF, Bhatia J.* Feeding premature infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32(1):36-44.
 194. *Rubaltelli FF, Benini F, Sala M.* Prevention of necrotizing enterocolitis in neonates at risk by oral administration of monomeric IgG. *Dev Pharmacol Ther* 1991; 17(3-4):138-143.
 195. *Rubaltelli FF, Biadaoli R, Reali MF.* Feeding and neonatal necrotizing enterocolitis. In: Ziegler EE, Lucas A, Moro GE (eds). *Nutrition of the very low birthweight infant*. Nestlé Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme, Vol 43. Nestec Ltd./Lippincott Williams & Wilkins, Vevey/Philadelphia 1999; pp 199-210.
 196. *Rudloff S, Kunz C.* Protein and nonprotein nitrogen components in human milk, bovine milk, and infant formula: quantitative and qualitative aspects in infant nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(3):328-344.
 197. *Rudloff S, Lonnerdal B.* Calcium retention from milk-based infant formulas, whey-hydrolysate formula, and human milk in weanling rhesus monkeys. *Am J Dis Child* 1990; 144(3):360-363.
-

-
198. *Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Klemetti P, Kuitunen P, Lope L, et al.* Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478:121-130.
 199. *Sakamoto S, Takeda Y, Nakabayashi M.* Advances in perinatal medical care – from our experience. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63 Suppl 1:S107-S114.
 200. *Salle BL, Senterre J, Glorieux FD, Putet G.* Calcium, phosphorus, and vitamin D in human milk. In: Hanson LA (ed). *Biology of human milk*. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol 15. Nestec Ltd./Raven Press Ltd., Vevey/New York 1988; pp 63-74.
 201. *Sann L, Mousson B, Rousson M, Maire I, Bethenod M.* Prevention of neonatal hypoglycaemia by oral lipid supplementation in low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 1988; 147(2):158-161.
 202. *Savilahti E, Tuomikoski-Jaakkola P, Jarvenpaa AL, Virtanen M.* Early feeding of preterm infants and allergic symptoms during childhood. *Acta Paediatr* 1993; 82(4):340-344.
 203. *Sawatzki G, Georgi G, Kohn G.* Pitfalls in the design and manufacture of infant formulae. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 402:40-45.
 204. *Schanler RJ.* Human milk for preterm infants: nutritional and immune factors. *Semin Perinatol* 1989; 13(2):69-77.
 205. *Schanler RJ.* Suitability of human milk for the low-birthweight infant. *Clin Perinatol* 1995; 22(1):207-222.
 206. *Schanler RJ.* The role of human milk fortification for premature infants. *Clin Perinatol* 1998; 25(3):645-657, ix.
 207. *Schanler RJ.* The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(1):207-219.
 208. *Schanler RJ, Hurst NM.* Human milk for the hospitalized preterm infant. *Semin Perinatol* 1994; 18(6):476-484.
 209. *Schanler RJ, Hurst NM, Lau C.* The use of human milk and breastfeeding in premature infants. *Clin Perinatol* 1999; 26(2):379-398, vii.
 210. *Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C.* Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999; 103(6 Pt 1):1150-1157.
 211. *Scheifele DW.* Role of bacterial toxins in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt 2):S44-S46.
 212. *Segeer H, Stevens P, Schadow B, Maier R, Kattner E, Schwarz H, et al.* Surfactant substitution in ventilated very low birth weight infants: factors related to response types. *Pediatr Res* 1991; 30(6):591-596.
 213. *Shenai JP.* Vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: rationale and evidence. *Pediatrics* 1999; 104(6):1369-1374.
 214. *Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou CN, Smith EO.* Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatr Res* 1998; 44(4):519-523.
-

215. *Sibbons PD, Spitz L, Van Velzen D.* Collateral blood flow in the distal ileum of neonatal piglets: a clue to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol* 1992; 12(1):15-27.
 216. *Siegert T.* Behandlung Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von 500 – 1500 g. Shaker, Aachen 2001.
 217. *Slagle TA, Gross SJ.* Effect of early low-volume enteral substrate on subsequent feeding tolerance in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1988; 113(3):526-531.
 218. *Statistisches Bundesamt.* Statistisches Jahrbuch 2002 für die Bundesrepublik Deutschland. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2002.
 219. *Sulkers EJ, Lafeber HN, Keyer WPA, Lindemans J, Hackeng WHL, Degenhart HJ, et al.* Calcium and phosphate metabolism in preterm infants on a formula with 5 or 40% medium-chain triglycerides (MCT). *Pediatr Res* 1990; 28(3):300 (abstr).
 220. *Sulkers EJ, van Goudoever JB, Leunisse C, Wattimena JL, Sauer PJ.* Comparison of two preterm formulas with or without addition of medium-chain triglycerides (MCTs). I: Effects on nitrogen and fat balance and body composition changes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15(1):34-41.
 221. *Suzuki S, Lucas A, Lucas PJ, Coombs RR.* Immunoglobulin concentrations and bacterial antibody titres in breast milk from mothers of 'preterm' and 'term' infants. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72(5):671-677.
 222. *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* 2001; 32(3):303-309.
 223. *Thorkelsson T, Mimouni F, Namgung R, Fernandez-Ulloa M, Krug-Wispe S, Tsang RC.* Similar gastric emptying rates for casein- and whey-predominant formulas in preterm infants. *Pediatr Res* 1994; 36(3):329-333.
 224. *Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle WD, Nielsen HC, Frantz ID, Mitchell ML, et al.* Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infants. *Biol Neonate* 1995; 67(3):172-181.
 225. *Tsang RC, Demarini S.* Rickets and calcium and phosphorus requirements in very low birth weight infants. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143(Suppl 2):S125-S129.
 226. *Tudehope DI, Steer PA.* Which milk for the preterm infant? *J Paediatr Child Health* 1996; 32(4):275-277.
 227. *Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al.* Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1962-1968.
 228. *Uauy R, Hoffman DR.* Essential fat requirements of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1 Suppl):245S-250S.
-

-
229. *Uauy RD, Birch DG, Birch EE, Tyson JE, Hoffman DR.* Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Res* 1990; 28(5): 485-492.
230. *von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Schoetzau A, Wichmann HE, Bauer CP, et al.* Die GINI-Studie ("German Infant Nutritional Intervention Program"). Untersuchung zum Einfluss der Säuglingsernährung auf die Entstehung einer Allergie bei Säuglingen mit familiärem Atopierisiko, Ergebnisse der ersten 12 Monate. Nestlé Wissenschaftlicher Dienst, München 2003.
231. *Wagner CL, Anderson DM, Pittard WB.* Special properties of human milk. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35(6):283-293.
232. *Wagner CL, Graham EM, Hope WW.* Human milk and lactation. *eMedicine Journal* 2001; 2(6).
233. *Wales JK, Milford D, Okorie NM.* Milk bolus obstruction secondary to the early introduction of premature baby milk formula: an old syndrome re-emerging in a new population. *Eur J Pediatr* 1989; 148(7):676-678.
234. *Walsh MC, Kliegman RM.* Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33(1):179-201.
235. *Weaver LT, Ewing G, Taylor LC.* The bowel habit of milk-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7(4):568-571.
236. *Weaver LT, Lucas A.* Development of bowel habit in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68(3 Spec No):317-320.
237. *Weaver LT, Walker WA.* Epidermal growth factor and the developing human gut. *Gastroenterology* 1988; 94(3):845-847.
238. *Wharton BA, Balmer SE, Scott PH.* Faecal flora in the newborn. Effect of lactoferrin and related nutrients. *Adv Exp Med Biol* 1994; 357:91-98.
239. *Williams AF.* Early enteral feeding of the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83(3):F219-F220.
240. *Wilson DC.* Nutrition of the preterm baby. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(11):854-860.
241. *Yu VY.* Enteral feeding in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1999; 56(2-3):89-115.
242. *Yu VY, Joseph R, Bajuk B, Orgill A, Astbury J.* Perinatal risk factors for necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child* 1984; 59(5):430-434.
243. *Ziegler EE.* Trophic feeds. In: Ziegler EE, Lucas A, Moro GE (eds). *Nutrition of the very low birthweight infant*. Nestlé Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme, Vol 43. Nestec Ltd./Lippincott Williams & Wilkins, Vevey/Philadelphia 1999; pp 233-244.
244. *Ziegler EE.* Breast-milk fortification. *Acta Paediatr* 2001; 90(7):720-723.
245. *Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ.* Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40(4):329-341.
246. *Zoppi G.* Adapted formulae: an up-to-date revision of ESPGAN recommendations. *European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Contr Infusion Ther Clin Nutr* 1988; 19:101-109.
-

ANHANG**Studiennahrungen**

	Alprem A	Alprem B	FM 85®
Brennwert (kcal)	80	89	85
Proteine (g)	2,7	2,5	2,0
Molkenprotein (%)	100	78	100
Lipide (g)	4,1	4,7	3,8
MCT (%)	49	38	–
Linolsäure (mg)	479	774	–
α-Linolensäure (mg)	–	53,1	–
Kohlenhydrate (g)	8,7	9,5	10,6
Lactose (g)	0,1	6,2	–
Maltodextrin (g)	7,7	3,3	10,6
Stärke (g)	1,0	–	–
Mineralstoffe			
Natrium (mg)	47,9	32,1	42,0
Kalium (mg)	99,5	95,1	63,5
Chlorid (mg)	83,5	62,0	61,0
Calcium (mg)	66,3	110,6	82,0
Phosphat (mg)	41,8	58,6	49,0
Magnesium (mg)	9,6	9,2	5,7
Ca-P-Relation	1,6	1,9	1,7
Spurenelemente			
Eisen (mg)	1,2	1,3	–
Kupfer (µg)	63,9	77,4	–
Jod (µg)	6,4	13,3	–
Zink (mg)	0,6	0,7	–
Mangan (µg)	56,5	6,2	–
Vitamine			
Vitamin A (µg)	60,2	79,7	–
Vitamin D (µg)	1,2	2,2	–
Vitamin E (mg)	0,6	1,6	–
Vitamin K (µg)	4,3	10,6	–
Vitamin B ₁ (µg)	49,1	53,1	–
Vitamin B ₂ (µg)	110,5	121,7	–
Vitamin B ₆ (µg)	61,4	66,4	–
Vitamin B ₁₂ (µg)	0,16	0,20	–
Niacin (mg)	0,6	0,9	–
Folsäure (µg)	7,4	53,1	–
Pantothensäure (mg)	0,4	0,4	–
Biotin (µg)	1,7	2,0	–
Vitamin C (mg)	6,4	14,4	–
Osmolarität (mOsm/l)	215	321	–

Tabelle 18: Zusammensetzung der Studiennahrungen (pro 100 ml unverdünnter Nahrung / Stufe III) und des Muttermilchverstärkers (pro 100 ml verzehrfertiger Zubereitung)

Patientenblatt

BASISDATEN

Name: Geb.-Datum:
Geschlecht: Geb.-Zeit:
SSW: ET:
Mutter: Jahrgang:
Risiken:
Entbindungsart: Grund f. Entbindung:
Komplikationen während der Geburt:
Gewicht: Länge:
Kopfumfang:
APGAR (1/2/5/10 min):
Studiennahrung: Muttermilch:
Umstellung auf Beba 0 bzw. Alfaré:
Klinischer Zustand bei Verlegung/Entlassung, weiterer Verlauf:

Abbildung 11: Formular zur Aufnahme der Patientenbasisdaten

Verlaufsbogen

Name geb.	1			2			3									
	Tag	Datum		Tag	Datum		Tag	Datum								
Gewicht (g)																
Nahrung angeordnet																
Stufe																
Menge angeordnet (ml)																
Uhrzeit	6.00	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	3.00	6.00	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	3.00
Menge gegeben (ml)																
M/M/Alpren																
Magennreste (ml)																
Stuhlmenge																
Stuhlfarbe																
Stuhlkonsistenz																
Anspülung mit... Menge (ml)																
Bemerkungen																
Gesamtkalorien																
Anteil enteral																
Anteil parenteral																

Abbildung 12: Protokollbogen zur Aufnahme der Verlaufsdaten

Randomliste

Patientennummer	Nahrung	Name	Geburtsdatum
#01	Alprem A	Qxxxxx, weiblich	03.04.1995
#02	Alprem A	Axxxxx, männlich	04.04.1995
#03	Alprem B	Gxxxxx, männlich	05.04.1995
#04	Alprem B	Bxxxxx, männlich	09.04.1995
#05	Alprem B	Lxxxxx, weiblich	10.04.1995
#06	Alprem B	Mxxxxx, weiblich	12.04.1995
#07	Alprem B	Sxxxxx, männlich	18.04.1995
#08	Alprem B	Jxxxxx, weiblich	22.04.1995
#09	Alprem A	Pxxxxx, weiblich	28.04.1995
#10	Alprem A	Exxxxx, weiblich	11.05.1995
#11	Alprem A	Sxxxxx, weiblich	11.05.1995
#12	Alprem B	Axxxxx, weiblich	15.05.1995
#13	Alprem B	Pxxxxx, männlich	25.05.1995
#14	Alprem A	Jxxxxx, weiblich	31.05.1995
#15	Alprem A	Mxxxxx, männlich	31.05.1995
#16	Alprem A	Sxxxxx I, weiblich	13.06.1995
#17	Alprem B	Sxxxxx II, weiblich	13.06.1995
#18	Alprem B	Hxxxxx, weiblich	26.06.1995
#19	Alprem A	Axxxxx, männlich	26.06.1995
#20	Alprem A	Hxxxxx, weiblich	29.06.1995
#21	Alprem B	Kxxxxx, weiblich	04.07.1995
#22	Alprem A	Kxxxxx, weiblich	11.07.1995
#23	Alprem B	Wxxxxx, männlich	27.07.1995
#24	Alprem A	Ixxxxx, weiblich	28.07.1995
#25	Alprem A	Zxxxxx, männlich	03.08.1995
#26	Alprem A	Gxxxxx I, weiblich	03.08.1995
#27	Alprem B	Gxxxxx II, weiblich	03.08.1995
#28	Alprem A	Mxxxxx, weiblich	13.08.1995
#29	Alprem A	Sxxxxx, männlich	16.08.1995
#30	Alprem A	Rxxxxx, männlich	21.08.1995
#31	Alprem B	Mxxxxx I, männlich	25.08.1995
#32	Alprem B	Mxxxxx II, männlich	25.08.1995
#33	Alprem B	Mxxxxx III, weiblich	25.08.1995
#34	Alprem A	Rxxxxx, männlich	25.08.1995
#35	Alprem A	Kxxxxx, weiblich	04.09.1995
#36	Alprem B	Cxxxxx, weiblich	22.09.1995
#37	Alprem A	Pxxxxx I, männlich	26.09.1995
#38	Alprem A	Pxxxxx II, männlich	26.09.1995
#39	Alprem B	Sxxxxx I weiblich	28.09.1995
#40	Alprem B	Sxxxxx II, weiblich	28.09.1995
#41	Alprem B	Sxxxxx III, männlich	28.09.1995
#42	Alprem A	Dxxxxx, männlich	02.10.1995
#43	Alprem B	Yxxxxx, weiblich	14.10.1995
#44	Alprem A	Mxxxxx, männlich	20.11.1995
#45	Alprem A	Pxxxxx, weiblich	24.11.1995
#46	Alprem B	Kxxxxx I, männlich	29.11.1995
#47	Alprem B	Kxxxxx II, männlich	29.11.1995
#48	Alprem A	Wxxxxx, männlich	10.12.1995
#49	Alprem A	Kxxxxx I, männlich	18.12.1995
#50	Alprem A	Kxxxxx II, weiblich	18.12.1995
#51	Alprem B	Kxxxxx III, weiblich	18.12.1995
#52	Alprem A	Oxxxxx, weiblich	19.01.1996
#53	Alprem B	Mxxxxx, männlich	20.01.1996
#54	Alprem A	Mxxxxx, weiblich	31.01.1996
#55	Alprem B	Fxxxxx I, männlich	07.02.1996
#56	Alprem B	Fxxxxx II, männlich	07.02.1996
#57	Alprem A	Sxxxxx, weiblich	14.02.1996
#58	Alprem A	Oxxxxx, männlich	22.02.1996
#59	Alprem B	Gxxxxx, männlich	28.02.1996
#60	Alprem A	Sxxxxx, weiblich	29.02.1996
#61	Alprem B	Mxxxxx, weiblich	01.03.1996

Tabelle 19: Randomliste zur Einteilung der Patienten in die beiden Studiengruppen

Patientenbasisdaten

Patientennummer	Schwangerschaftswoche	Geburtsgewicht	APGAR	Klinikaufenthaltsdauer (Tage)	MM ab LT x	Beba Frühgeborenen [®] ab LT x	1. Stuhl nach x Std.
Alprem A							
#01	27 + 0	460	5 / 8 / 8 / 9	38	4	37	13
#02	26 + 5	1235	5 / 7 / 9 / 9	7	2	–	8
#09	23 + 6	670		7	3	–	66
#10	24 + 1	930	7 / 7 / 8 / 8	12	4	–	22
#11	28 + 5	740	6 / 7 / 8 / 8	10	5	–	30
#14	27 + 6	715	6 / 7 / 8 / 9	6	3	–	18
#15	28 + 0	590	5 / 6 / 7 / 7	8	3	–	48
#16	30 + 0	1065	8 / 8 / 9 / 9	3	–	–	24
#19	28 + 1	1095	6 / 7 / 9 / 9	11	5	–	24
#20	29 + 5	920	3 / 6 / 7 / 9	8	4	–	18
#22	26 + 2	435	6 / 7 / 7 / 7	28	3	–	2
#24	26 + 6	450	7 / 7 / 8 / 8	12	3	–	2
#25	27 + 2	815	5 / 7 / 8 / 8	12	4	–	35
#26	27 + 0	1490	1 / 3 / 4 / 6	22	2	–	15
#28	29 + 0	1010	5 / 6 / 8 / 9	10	4	–	12
#29	25 + 0	495	0 / 3 / 5 / 6	12	5	–	42
#30	27 + 0	870	6 / 7 / 9 / 9	15	–	15	14
#34	28 + 0	700	6 / 7 / 8 / 8	15	–	14	48
#37	24 + 3	800	4 / 4 / 5 / 7	13	4	–	43
#38	24 + 3	890	5 / 7 / 8 / 8	10	4	–	38
#42	26 + 2	1165	9 / 9 / 9 / 9	30	5	–	5
#44	29 + 5	1140	3 / 5 / 7 / 8	15	5	9	35
#45	28 + 1	1665	7 / 8 / 9 / 9	25	–	19	35
#48	29 + 1	1690	5 / 6 / 8 / 8	10	5	10	32
#49	27 + 1	1035	8 / 9 / 9 / 9	32	5	12	42
#50	27 + 1	600	8 / 8 / 9 / 9	31	5	11	8
#52	24 + 1	510	3 / 5 / 6 / 9	41	4	35	6
#54	23 + 5	780	8 / 8 / 9 / 9	40	5	25	28
#57	29 + 0	680	5 / 7 / 8 / 9	17	12	9	59
#60	28 + 3	870	8 / 9 / 9 / 9	9	2	–	28
Alprem B							
#03	27 + 2	980	6 / 7 / 8 / 8	5	4	–	24
#04	28 + 0	785	7 / 8 / 8 / 9	12	5	–	24
#05	29 + 4	750	6 / 6 / 7 / 8	17	5	–	48
#06	26 + 6	1040	8 / 8 / 9 / 9	7	3	–	6
#07	27 + 4	1025	6 / 7 / 8 / 8	11	6	–	71
#08	25 + 4	795	1 / 2 / 6 / 9	17	5	–	38
#12	25 + 5	720	6 / 7 / 8 / 9	34	4	–	15
#13	26 + 0	1000	5 / 6 / 6 / 7	13	6	–	8
#17	30 + 0	1230	6 / 7 / 9 / 9	5	3	–	12
#18	28 + 6	1100	1 / 3 / 6 / 7	12	4	10	3
#21	25 + 1	730	6 / 8 / 8 / 8	12	4	–	17
#23	29 + 4	1480	5 / 7 / 8 / 8	8	–	–	20
#27	27 + 0	990	6 / 6 / 9 / 9	12	3	–	9
#31	30 + 0	770	8 / 8 / 9 / 9	8	4	–	22
#32	30 + 0	1475	6 / 7 / 8 / 8	8	4	–	13
#33	30 + 0	995		6	3	–	4
#36	26 + 5	650	8 / 8 / 9 / 9	24	2	–	53
#39	28 + 5	1120	7 / 7 / 9 / 9	18	3	–	15
#40	28 + 5	670	8 / 9 / 9 / 9	18	14	–	12
#41	28 + 5	1190	6 / 8 / 8 / 8	18	7	–	18
#43	25 + 5	600	0 / 1 / 6 / 6	26	2	–	22
#46	27 + 3	1390	3 / 5 / 6 / 7	22	4	–	25
#47	27 + 3	630	1 / 1 / 2 / 7	22	6	–	44
#51	27 + 1	540	6 / 6 / 8 / 8	22	5	12	20
#53	26 + 4	1170	6 / 7 / 9 / 9	21	4	17	40
#55	27 + 1	1180	1 / 1 / 5 / 7	6	–	–	43
#56	27 + 1	1370	2 / 2 / 3 / 8	48	4	24	28
#59	27 + 3	930	3 / 3 / 6 / 8	15	3	–	59
#61	25 + 4	585	3 / 3 / 6 / 7	33	4	–	56

Tabelle 20: Basisdaten der Patienten (bei zwei Patienten fehlten Angaben zum APGAR)

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény, die sich bereit erklärt hat, diese Arbeit zu betreuen, die mir sehr viel Freiraum für meine eigenen Vorstellungen bei der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Arbeit gelassen hat und die Fertigstellung der Arbeit sehr engagiert und geduldig unterstützt hat.

Weiterhin bedanke ich mich vielmals bei allen Kinderkrankenschwestern der neonatologischen Intensivpflegestation des Klinikums Großhadern, die durch die Betreuung der Studienkinder und das Ausfüllen von Protokollbögen einen nicht zu unterschätzenden Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Durch die Arbeit an der Dissertation ist weniger Zeit für den Austausch mit meinen Eltern, meinem Bruder, Freunden und Verwandten geblieben, denen ich für ihre Geduld danken möchte. Mein Ehemann Markus hat während der Fertigstellung der Arbeit viel Zeit investiert, um mit mir Probleme dieser Arbeit zu besprechen, mich zu unterstützen und zu motivieren. Ihm verdanke ich viele wertvolle Hinweise zur sprachlichen Gestaltung der Arbeit.

Herr Charles Glimm hat die Rechtschreib- und Grammatikprüfung der gesamten Arbeit übernommen und zur Verbesserung der Orthographie beigetragen.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Familie für die Unterstützung, insbesondere meinem Vater, Herrn Dr. rer. nat. Horst Heinrich.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Marion Selinger, geb. Heinrich
geboren: 18. Juli 1970 in Bad Urach
Familienstand: verheiratet, ein Kind (*21. Dezember 2003)

Schul Ausbildung

1977 – 1978 Grunds chule in Westkirchen
1978 – 1979 Grunds chule in Ladenburg
1979 – 1980 Grunds chule in Eppingen
1980 Grunds chule in Arnsberg
1980 – 1982 Gymnasium in Arnsberg
1982 – 1990 Gymnasium in Memmingen
1990 Abschluss: Abitur (Note 1,7)

Studium

Okt. '90 – Okt. '98 Studium der Humanmedizin (Staatsexamen)
an der Ludwig-Maximilians-Universität München
März '99 – März '02 Promotionsstudium Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prüfungen

Sep. '92 Ärztliche Vorprüfung
März '94 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April '97 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Okt. '98 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

März '93 – April '93 Chirurgie, Abteilung für Transplantationschirurgie,
Chirurgische Klinik und Poliklinik der
Universität München, Klinikum Großhadern
Aug. '93 – Sep. '93 Chirurgie,
Chirurgische Praxis Dr.med. H.-J. Linder, Memmingen

Lebenslauf

März '95 – April '95 Pädiatrie, Abteilung für Neonatologie,
Frauenklinik der Universität München, Klinikum Großhadern
Okt. '95 Anästhesie,
Institut für Anaesthesiologie der
Universität München, Klinikum Großhadern

Praktisches Jahr

Aug. '97 – Nov. '97 Pädiatrie, Station Intern Säugling,
Dr. v. Haunersches Kinderspital der Universität München
Dez. '97 – März '98 Innere Medizin, Intensivstation der III. Medizinischen Abteilung,
Städt. Krankenhaus München-Harlaching
April '98 – Aug. '98 Chirurgie, Abteilung für Transplantationschirurgie,
Chirurgische Klinik und Poliklinik der
Universität München, Klinikum Großhadern

Berufliche Tätigkeit

Nov. '98 – Mai '03 Beschäftigung in einem Computerfachzeitschriften-Verlag
Tätigkeitsfeld: für drei Objekte im Bereich Anzeigen jeweils:
Planung und Durchführung von Werbe- und Mailingaktionen,
Erstellung von Statistiken und Präsentationen,
Planung und Controlling des Werbekostenbudgets,
Kundenkorrespondenz
Juni '02 – Mai '03 Tätigkeitsfeld: für drei Objekte im Bereich Redaktion jeweils:
CD-Produktion
sporadisch Aufträge über meine Firma „EDV-Beratung Selinger“
seit Juni '03 Elternzeit