

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Neonatologie Innenstadt  
Leitung: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Vergleich des Gesamteiweißwertes am ersten Lebenstag mit dem Gesamteiweißwert unter extrauterinen Bedingungen und Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert und Wachstum bei Frühgeborenen**

---

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

vorgelegt von  
Natascha von Schau

aus Münchberg

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

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

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ronald G. Schmid

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Einfluss der Ernährung auf die neurologische Entwicklung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Ernährung und Wachstum</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 „Beneficial under- nutrition“</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4 Empfehlungen zur Eiweißernährung</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Zielsetzung</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Kollektiv</b> .....	<b>14</b>
3.1.1 Kollektiv der Studie Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1).....	14
3.1.2 Kollektiv der Studie Verlauf des Gesamteiweißwertes während des stationären Aufenthalts (Studie Nr. 2) .....	14
3.1.3 Kollektiv der Studie Eiweißernährung und deren Einfluss auf den Gesamteiweißwert im Serum (Studie Nr. 3) .....	14
3.1.4 Kollektiv der Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4) .....	15
<b>3.2 Studiendesign</b> .....	<b>16</b>
<b>3.3 Datenerhebung</b> .....	<b>17</b>
3.3.1 Studie Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und Verlauf Gesamteiweißwert während stationärem Aufenthalt (Studien Nr. 1 und 2) .....	17
3.3.2 Studie Eiweißernährung und deren Einfluss auf den Gesamteiweißwert im Serum (Studie Nr. 3) und auf die Wachstumsparameter (Studie Nr. 4) .....	17
3.3.2.1 Mittelung der fehlenden Werte der Eiweiß- und Kalorienernährung	17

3.3.2.2	Erhebung des Gesamteiweißwertes im Serum.....	18
3.3.2.3	Erhebung der Wachstumsparameter.....	18
3.3.3	Datenverwaltung .....	18
<b>3.4</b>	<b>Labormethode .....</b>	<b>18</b>
<b>3.5</b>	<b>Ernährungsregime .....</b>	<b>18</b>
3.5.1	Parenterale Eiweißernährung.....	18
3.5.2	Enterale Ernährung .....	19
3.5.2.1	Ernährungsprinzipien.....	19
3.5.2.2	Berechnungsgrundlage der gefütterten Nahrungsbestandteile.....	20
<b>3.6</b>	<b>Gewinnung der anthropometrischen Daten.....</b>	<b>20</b>
<b>3.7</b>	<b>Datenauswertung .....</b>	<b>20</b>
<b>3.8</b>	<b>Statistische Methoden .....</b>	<b>21</b>
3.8.1	Studie Gesamteiweißverlauf am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1).....	21
3.8.2	Studie Gesamteiweißverlauf während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2).....	21
3.8.3	Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert im Plasma (Studie Nr. 3).....	22
3.8.4	Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4).....	22
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1</b>	<b>Studie Gesamteiweiß am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1) .....</b>	<b>23</b>
4.1.1	Basisdaten des Studienkollektivs der Studie Nr. 1 .....	23
4.1.1.1	Geburtsparameter (Studie Nr. 1) .....	23
4.1.1.2	Geburtsrisiko (Studie Nr. 1) .....	24
4.1.1.3	Kindliche Morbidität (Studie Nr. 1) .....	24
4.1.1.4	Entbindungsmodus (Studie Nr. 1).....	25
4.1.2	Gesamteiweiß im Plasma am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1).....	25
4.1.2.1	Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1).....	25
4.1.2.2	Gestationsalter und Gesamteiweiß am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1).....	25

<b>4.2 Studie Verlauf Gesamteiweiß während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2)</b> .....	<b>27</b>
4.2.1 Basisdaten zur Studie Verlauf Gesamteiweiß während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2).....	27
4.2.1.1 Geburtsparameter (Studie Nr. 2).....	27
4.2.1.1.1 Anthropometrische Daten bei Geburt und Gestationsalter (Studie Nr. 2).....	27
4.2.1.1.2 Geburtshilfliche Daten (Studie Nr. 2).....	27
4.2.1.1.2.1 Entbindungsmodus (Studie Nr. 2).....	27
4.2.1.2 Kindliche Morbidität (Studie Nr. 2).....	27
4.2.1.3 Anthropometrische Daten bei Entlassung (Studie Nr. 2).....	28
4.2.2 Verlauf des Gesamteiweißes während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2).....	28
4.2.3 Vergleich des Verlaufes des Gesamteiweißes am ersten Lebenstag und während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2).....	29
4.2.4 Vergleich des Verlaufs der Gesamteiweißmediane 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 2).....	30
<b>4.3 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert (Studie Nr. 3)</b> .....	<b>32</b>
4.3.1 Basisdaten (Studie Nr. 3).....	32
4.3.1.1 Geburtsparameter (Studie Nr. 3).....	32
4.3.1.2 Entbindungsmodus (Studie Nr. 3).....	32
4.3.1.3 Kindliche Morbidität (Studie Nr. 3).....	32
4.3.2 Eiweißernährung und Gesamteiweißwert nach 30 Lebenstagen (Studie Nr. 3).....	33
4.3.3 Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert nach 30 Lebenstagen (Studie Nr. 3).....	33
4.3.4 Unterschiede in der Eiweißernährung zwischen 2004- 2010 (Studie Nr. 3).....	34
<b>4.4 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4)</b> .....	<b>36</b>

4.4.1	Basisdaten der Studienteilnehmer (Studie Nr. 4) .....	36
4.4.1.1	Geburtsparameter (Studie Nr. 4) .....	36
4.4.1.2	Entbindungsmodus (Studie Nr. 4).....	37
4.4.1.3	Geburtsrisiko (Studie Nr. 4) .....	37
4.4.1.4	Kindliche Morbidität (Studie Nr. 4) .....	37
4.4.1.5	Aufenthaltsdauer (Studie Nr. 4) .....	38
4.4.1.6	Entlassungsalter (Studie Nr. 4).....	38
4.4.1.7	„SGA- Statistik“ (Studie Nr. 4).....	38
4.4.2	Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter- Unterschiede in den Zeiträumen 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 4) .....	39
4.4.2.1	Eiweißgabe 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 4) .....	39
4.4.2.2	Wachstumsparameter 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 4) ..	40
4.4.2.3	„SGA- Statistik“ 2004- 2005 vs. 2006- 2010 (Studie Nr. 4).....	44
4.4.2.4	Perzentilenshift 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 4).....	45
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>Studie Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und während stationärem Verlauf (Studie Nr. 1 und 2).....</b>	<b>48</b>
<b>5.2</b>	<b>Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert (Studie Nr. 3).....</b>	<b>51</b>
<b>5.3</b>	<b>Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4).....</b>	<b>52</b>
<b>5.4</b>	<b>Problematik der Studien .....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Schluss .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Dankesworte.....</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>73</b>
<b>11.1</b>	<b>Ernährungsregimes .....</b>	<b>73</b>

<b>11.2 Studie Gesamteiweiß am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1) .....</b>	<b>75</b>
11.2.1 Daten zur Erstversorgung (Studie Nr. 1) .....	75
11.2.2 Tabelle kindliche Morbidität (Studie Nr. 1) .....	75
11.2.3 Tabelle Geburtsrisiko (Studie Nr. 1) .....	77
<b>11.3 APGAR und Nabelschnurarterien- pH (Studie Nr. 2).....</b>	<b>77</b>
<b>11.4 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert im Serum (Studie Nr. 3).....</b>	<b>78</b>
11.4.1 Daten der Erstversorgung (Studie Nr. 3).....	78
<b>11.5 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4).....</b>	<b>78</b>
11.5.1 Daten zur Erstversorgung (Studie Nr. 4) .....	78
11.5.2 Kindliche Morbidität (Studie Nr. 4).....	79
11.5.3 Geburtsrisiken (Studie Nr. 4).....	81

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung einer Insulinrestistenz beim Frühgeborenen und IUGR- Kind [14] .....	9
Abbildung 2: Zusammensetzung der Studienkollektive .....	16
Abbildung 3: Gesamteiweiß am ersten Lebenstag .....	25
Abbildung 4: Regression Gesamteiweiß am ersten Lebenstag .....	26
Abbildung 5: Verlauf Gesamteiweiß während station. Aufenthalt .....	28
Abbildung 6: Medianverläufe Gesamteiweiß am ersten Lebenstag und während stat. Aufenthalt .....	29
Abbildung 7: Verlauf der Gesamteiweißmediane 2004- 2005 vs. 2006-2010 .....	30
Abbildung 8: Summe der Eiweißgabe zwischen 2004- 2010 .....	34
Abbildung 9: Menge der Eiweißgabe 04-05 vs. 06-10 .....	39
Abbildung 10: durchschnittliche Eiweißgabe pro Tag, 2004- 2005 vs. 2006- 2010 ..	40
Abbildung 11: Perzentilen Entlassungsgewicht 2004- 2005 vs. 2006- 2010 .....	43
Abbildung 12: Perzentilen Entlassungslänge 2004- 2005 vs. 2006- 2010 .....	43
Abbildung 13: Perzentilen Entlassungskopfumfang 2004- 2005 vs. 2006- 2010 .....	44
Abbildung 14: Perzentilenshift Gewicht .....	45
Abbildung 15: Perzentilenshift Länge .....	46
Abbildung 16: Perzentilenshift Kopfumfang .....	46
Abbildung 17: Gesamteiweiß- Referenzwerte von Zlotkin .....	49
Abbildung 18: GE Referenzwerte bei Frühgeborenen .....	52

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschätzte Nährstoffaufnahme um fetales Wachstum zu erzielen.....	5
Tabelle 2: Empfehlungen zur Eiweißernährung Gestationswochen- bezogen .....	10
Tabelle 3: Empfehlungen zur Eiweißernährung bezogen auf das Gewicht .....	10
Tabelle 4: unterschiedliche Eiweißernährungsempfehlungen.....	12
Tabelle 5: Geburtsparameter Studie Nr. 1 .....	23
Tabelle 6: Geburtsrisiken (GE am 1. LT) .....	24
Tabelle 7: kindl. Morbidität (GE am 1. LT) .....	24
Tabelle 8: Korrelation GE am 1. LT und GA .....	25
Tabelle 9: anthropometrische Daten bei Geburt und Gestationsalter (GE stat. Verlauf) .....	27
Tabelle 10: Anthropometrische Daten bei Entlassung.....	28
Tabelle 11: Lineare Regressionsgeraden Medianverläufe GE am 1. LT und stat. Verlauf .....	29
Tabelle 12: Regressionsgeraden GE- Verlauf 04- 05 vs. 06-10 .....	31
Tabelle 13: Geburtsparameter (Eiweißernährung/ GE) .....	32
Tabelle 14: kindl. Morbidität (Eiweißernährung/ GE) .....	32
Tabelle 15: GE am 30. LT (Eiweißernährung/ GE) .....	33
Tabelle 16: Eiweißernährung über 30 d (Eiweißernährung/ GE) .....	33
Tabelle 17: Korrelation Eiweißernährung/ GE (Eiweißernährung/ GE).....	33
Tabelle 18: Summe Eiweißgabe in g/ kg von 2004- 2010 .....	34
Tabelle 19: Geburtsparameter (Wachstum/ Eiweißernährung).....	36
Tabelle 20: Geburtsparameter 2004- 2005 vs. 2006- 2010 .....	37
Tabelle 21: Geburtsrisiken (Wachstum/ Ernährung).....	37
Tabelle 22: kindl. Morbidität, Test auf Unterschiedlichkeit 2004- 2005 vs. 2006- 2010 .....	38
Tabelle 23: < 10. Perzentile bei Geburt (Wachstum/ Ernährung) .....	38
Tabelle 24: < 10. Perzentile bei Entlassung (Wachstum/ Ernährung).....	39
Tabelle 25: Geburtswachstumsparameter 04-05 vs. 06-10 .....	41

Tabelle 26: Entlassungswachstumsparameter 04-05 vs. 06-10 .....	41
Tabelle 27: Zuwachs an Gewicht, Länge, Kopfumfang .....	42
Tabelle 28: Unterschied zwischen Perzentilen Entlassungsgewicht, -länge,- kopfumfang 2004- 2005 vs. 2006- 2010 .....	44
Tabelle 29: < 10. Perzentile bei Entlassung 2004- 2005 vs. 2006- 2010.....	45
Tabelle 30: Perzentilenshift 2004- 2005 vs. 2006- 2010.....	47
Tabelle 31: Vergleich Studie von Zlotkin und Studie GE während stat. Verlauf.....	50
Tabelle 32: Flüssigkeitszufuhr am 1. Lebentag unter altem Ernährungsregime .....	73
Tabelle 33: Flüssigkeitszufuhr am 1. Lebenstag unter neuem Ernährungsregime ...	73
Tabelle 34: Infusionsplan während 1.- 3. LT unter altem Ernährungsregime .....	73
Tabelle 35: Infusionsplan des 1. - 3. LT unter dem neuen Ernährungsregime .....	74
Tabelle 36: Nahrungsbestandteile der Frühgeborenennahrung [39] .....	74
Tabelle 37: APGAR (GE am 1. LT).....	75
Tabelle 38: kindl. Morb. GE am 1. LT .....	77
Tabelle 39: Geburtsrisiko GE am 1. LT .....	77
Tabelle 40: APGAR (GE stat. Verlauf).....	78
Tabelle 41: Kruskal- Wallis- Test.....	78
Tabelle 42: APGAR (Eiweißernährung/ GE).....	78
Tabelle 43: APGAR (Wachstum/ Eiweißernährung) .....	79
Tabelle 44: kindl. Morbidität (Wachstum/ Ernährung).....	80
Tabelle 45: Geburtsrisiken (Wachstum/ Ernährung).....	81

## Abkürzungsverzeichnis

SGA	Untergewicht für Gestationsalter
VLBW- infant	very low birth weight infant: $1000 \text{ g} < \text{Geburtsgewicht} \leq 1500 \text{ g}$
ELBW- infant	extrem low birthweight infant: $\leq 1000 \text{ g}$ Geburtsgewicht
GE	Gesamteiweißwert im Blut
SD	Standardabweichung
MW	Mittelwert
CI	Konfidenzintervall
LT	Lebenstag
GA	Gestationsalter
SSW	Schwangerschaftswochen
FG	Frühgeburt
Stat.	Stationär
d	Tage bzw. Tag
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
APG	APGAR
Morb.	Morbidität
NS- pH	Nabelschnurarterien- pH
AGA	dem Gestationsalter entsprechend normal entwickelt

# 1 Einleitung

## 1.1 Einfluss der Ernährung auf die neurologische Entwicklung

Die Ernährung von Frühgeborenen ist eine der größten Herausforderungen für den Neonatologen. Zum einen ist eine optimale Ernährung ausschlaggebend für das Gedeihen, Gesundwerden und –bleiben des Kindes, zum andern hat sie wohl einen derart weitreichenden Einfluss, der sich auf das gesamte restliche Leben des Kindes auswirken kann. Man weiß um diese Bedeutung, weiß aber nicht, wie sich die optimale Ernährung gestaltet.

In der Veröffentlichung “the neonatologist’s dilemma: catch- up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants- what are optimal growth rates?”[1] bringt Thureen dieses Problem auf den Punkt. Lange war man der Ansicht, dass das große Ziel der Ernährung Frühgeborener das Catch- up Wachstum sei und dass das Frühgeborene dem intrauterinen Fetus gleichen sollte, was Wachstumsgeschwindigkeit, Größenparameter und „Body- Composition“ betrifft. Nach wie vor sind dies auch die großen Ziele bei der Ernährung Frühgeborener und sie haben ihre Berechtigung. Denn wie manche Studien zeigten, gehen schlechtere Wachstumsfortschritte in der frühen Kindheit mit einem schlechteren neurologischen Outcome einher [8]: dabei ist anzunehmen, dass die Ernährung, die zu der Wachstumsretardierung führte, ausschlaggebend für die schlechtere neurologische Entwicklung der Kinder war. Allerdings gibt es Hinweise, dass eine relative Unterernährung in der frühen Kindheit, die Frühgeborenen vor einem erhöhten Risiko an Herz- Kreislauferkrankungen zu erkranken, schützen soll [29]. Den Zusammenhang zwischen der frühkindlichen Ernährung und deren Einfluss auf die Neurologie untersuchten Lucas et al in mehreren Studien [2-6] über Jahre hinweg. Dabei unterteilten sie die Studienteilnehmer in eine „high nutrient diet“ Gruppe, die vornehmlich Frühgeborenen- Formulanahrung (angereichert mit mehr Eiweiß, Fett, Energie und Spurenelementen) erhielt und eine „standard diet“ Gruppe, die entweder Standardformulanahrung für Termingeborene oder menschliche Spendermilch erhielten. Lucas et al gingen davon aus, dass die perinatale Ernährungsperiode, gerade von Frühgeborenen, eine kritische Phase sei, was die Gehirnentwicklung angeht und dass die Ernährung während dieser Zeit Einfluss nähme, auf die spätere neurologische Leistung. Der kurze Ernährungsrahmen von ca. vier Wochen nach Geburt hatte weitreichende Folgen: Im Alter von 9 Monaten zeigten jene Kinder mit der angereicherten

Frühgeborenen- Formulanahrung im Vergleich zu der Standardformulanahrung bessere Ergebnisse, v.a. was die sprachliche Entwicklung anging [2]. Im Alter von 18 Monaten wurde ein messbarer Nachteil bzgl. der motorischen und mentalen Fähigkeiten in der „standard diet“ Gruppe aufgedeckt, auch waren diese Kinder, was Zunahme von Gewicht und Kopfumfang angeht, der „high nutrient diet“ Gruppe unterlegen [3]. Im Alter von 7,5- 8 Jahren waren v.a. die männlichen Teilnehmer der „standard diet“ Gruppe kognitiv benachteiligt, v.a. was den verbalen IQ anging [4]. Im Alter von ca. 16 Jahren hatten jene Kinder aus der „high nutrient diet“ Gruppe noch immer bessere Ergebnisse im verbalen IQ. Zudem konnte man Unterschiede in der Gehirnstruktur messen. Die männlichen Kinder der „high nutrient diet“ Gruppe hatten ein größeres Volumen des Ncl. Caudatus [5]. Zusammenfassend zogen Lucas et al folgende wichtige Schlüsse aus ihren Beobachtungen:

- Eine suboptimale Ernährung während sensibler Phasen der frühen Hirnentwicklung könnte weitreichende Effekte auf kognitive Funktionen haben [4].
- Es könnte eine potentielle Vulnerabilität des menschlichen Hirns auf frühe suboptimale Ernährung geben [4].
- Die Vermeidung einer Unterernährung gerade bei kranken Frühgeborenen scheint wichtig zu sein, um die spätere neurokognitive Entwicklung zu optimieren [4].

Stephens et al untersuchten den Einfluss von Eiweiß- und Energieaufnahme während der ersten vier Wochen nach Geburt bei Frühgeborenen <1000 g. Sie erfassten dabei folgende Parameter: Bayley Mental Development Index<sup>1</sup>, Psychomotorischer Development Index und Wachstum mit 18 Monaten. Ihre Ergebnisse zeigten, dass v.a. ein höherer Gehalt an Eiweiß und Energie in der Ernährung, während der ersten Woche, mit besseren Ergebnissen in den oben genannten Kategorien einherging [7]. Die Bedeutung von Eiweiß in der Nahrung von Frühgeborenen nimmt eine große Rolle ein. Franz et al [8] kamen in ihren Forschungen zu dem Schluss, dass Gewichtszuwachs und die Zunahme des Kopfumfangs während der neonatalen Periode wichtig für die

---

<sup>1</sup> Test zur Untersuchung der frühen kognitiven Entwicklung und Sprachentwicklung (Evaluation von Sinneswahrnehmung, Gedächtnis, Problemlösungsverhalten, Wissen und früher Sprache) [67].

spätere neurologische Entwicklung seien. In einer Follow-up Studie untersuchten sie ehemalige Patienten der neonatologischen Intensivstation im Alter von ca. 5,4 Jahren. Ein geringer neonataler Zuwachs des Kopfumfangs war hier mit einer auffälligen neurologischen Untersuchung und einer beeinträchtigten Mobilität verbunden. Eine geringe Gewichtszunahme während der frühen neonatologischen Phase ging einher mit einer auffälligen neurologischen Untersuchung und schlechteren Ergebnissen in der Kaufmann Assessment Battery for Children<sup>2</sup>. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Ehrenkranz et al, hier waren schnellere Gewichts- und Kopfumfangzunahme mit einer niedrigeren Inzidenz von infantiler Zerebralparese, einer niedrigeren Inzidenz schlechter mentaler Entwicklungsindices und einer niedrigeren Inzidenz von Beeinträchtigungen des neurologischen Entwicklung, assoziiert [9]. Zieht man Schlüsse aus diesen Ergebnissen, so sollte das Ziel der Frühgeborenenernährung darin bestehen, das Wachstum, v.a. die Gewichtszunahme und die Zunahme des Kopfumfangs, schnell voranzubringen. Wie kann man das frühe neonatale Wachstum verbessern? lautet daher die Frage, der viele Forscher nachgingen.

## **1.2 Ernährung und Wachstum**

Da es eine wachsende Evidenz gab, dass die neonatale und Langzeitmorbidity von v.a. sehr kleinen Frühgeborenen (<32 Gestationswochen) durch eine verbesserte Wachstumsrate während der neonatalen Periode verbessert werden könnte, lag ein großes Augenmerk der Ernährungsforschung darauf, dies zu erzielen. V.a. die Eiweißaufnahme stand im Mittelpunkt dieser Untersuchungen. De Boo et al fassten in ihrem Review Wissenswertes im Bezug Eiweißbedarf und –metabolismus zusammen und legten dabei ein besonderes Augenmerk auf das Wachstum [10]. Kinder, die von einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) betroffen waren, zeigten eine niedrigere Konzentration bestimmter Aminosäuren im Serum, verglichen mit Kindern, die intrauterin normal (AGA) wuchsen [10, 11]. Um an Gewicht zuzunehmen, hier ist v.a. die lean body mass wichtig, muss die Rate an Eiweißsynthese höher sein als der Eiweißabbau, es muss also ein Eiweißdepot gebildet werden [10]. Die Eiweißsynthese ist von der

---

<sup>2</sup> Test zur Erfassung kognitiver Fertigkeiten (Intellektuelle und erworbene Fertigkeiten)

ausreichenden Zufuhr von Aminosäuren abhängig. Die endogenen Energiereserven des Frühgeborenen < 1000 g (ELBW) reichen gerade für 3- 4 Tage [12]. Führt man keine exogene Energie zu, ist die Folge ein kataboler Zustand. Um diesem Zustand zu begegnen und ausgeprägten Gewichtsverlust zu verhindern, zielen neuere Empfehlungen darauf ab, sehr früh, am ersten Tag, mit der Aminosäurengabe zu beginnen. Valentine et al stellten fest, dass bei einer Aminosäurengabe von 3 g/ kg/ d direkt nach Geburt, <24 h, im Alter von 36 Gestationswochen, weniger Frühgeborene unter die 10. Perzentile (Gewicht) fielen, als die Kinder aus der Gruppe der späten Aminosäurengabe (> 24 h nach Geburt). Ein weiterer positiver Nebeneffekt der frühen Aminosäurengabe in dieser Studie: die Dauer der totalen parenteralen Ernährung (TPN) war kürzer [13]. Um v.a. an lean body mass zuzunehmen, sollten die Energiequellen nicht hauptsächlich aus Glucose oder Fett bestehen. Hier würde ein Energieüberschuss zur Bildung von v.a. Fettpolstern hergenommen werden [14, 15]. Verglichen mit dem Referenzfetus, der relativ wenig Fettpolster in dieser Wachstumsperiode hat, würde das Frühgeborene eine abnorme „Body Composition“ bekommen [16]. Gerade Ernährungsregimes, die das Risiko bergen, zu einer exzessiven, v.a. viszeralen Fettpolsterbildung beim Frühgeborenen zu führen, sollten vermieden werden. Ein solches Regime wäre die Verabreichung von viel nicht-protein Energie. Dadurch würde der Gewichtszuwachs durch die Generierung von Fettmasse und nicht von lean body mass, von statten gehen [14]. Ungünstige Langzeiteffekte wären dabei zu erwarten [16]. Die Sorgen um eine mögliche Eiweißtoxizität, wie z.B. metabolische Azidose und Hyperammonämie, durch frühe und hohe Aminosäurengabe, konnten durch viele aktuelle Studien widerlegt werden [17-24]. Die Vorteile einer hohen und frühen Aminosäurengabe dagegen, was v.a. das Wachstum der Kinder angeht, wurden bestätigt. Eine Aminosäurengabe von  $\geq 3$  g/kg/d innerhalb der ersten 5 Lebenstage führte zu besseren Wachstumsraten von sehr kleinen Frühgeborenen (ELBW) bis zum Alter von 36 Gestationswochen [25]. Beim Vergleich einer Formel- gefütterten Frühgeborenen- gruppe mit einer Muttermilch- ernährten, konnte bei der Formelgruppe eine größere Eiweißdepotbildung beobachtet werden. Die Autoren führten dies auf den höheren Eiweißgehalt der Formulanahrung zurück [26]. Welche Rolle spielt nun die Eiweißgabe beim Wachstum? Sie ist entscheidend um an lean body mass zuzunehmen. Um den annähernden Bedarf zu ermitteln, ziehen manche Autoren den Fetus als Referenz hinzu. Bis zur 32. Gestationswoche erfährt der wachsende Fetus das Maximum seiner

Gewichtszunahme durch Eiweißdepotbildung [12]. Folglich ist der Aminosäurenbedarf des Fetus in dieser frühen Entwicklungszeit sehr hoch. Geht man davon aus, dass sich das zu früh geborene Kind ähnlich verhalten soll, wie der Fetus, braucht es auch in dieser Zeit, bis zur 32. Gestationswoche, eine hohe Aminosäurezufuhr. Schätzungsweise bräuchte das Frühgeborene 3-4 g/kg/d Aminosäuren, um ein dem Feten ähnliches Eiweißdepot zu bilden [12]. Um an Eiweißgewicht zuzunehmen, braucht man Energie- sowohl für die Eiweißsynthese, als auch den Eiweißabbau. Man geht davon aus, dass ca. 50- 60 kcal/ kg/ d an nicht-protein Energie dazu benötigt werden [12, 27]. Oberhalb dieses Levels wird v.a. das Wachstum der Fettmasse gefördert. Thureen empfiehlt bei einer Aminosäureaufnahme von 2 g/kg/d, den minimalen Energiebedarf bei 50 kcal/kg/d anzusetzen, bzw. bei 3 g/kg/d 60 kcal/kg/d [12].

Tabelle 1 zeigt den geschätzten Nährstoffbedarf um fetales Wachstum zu erreichen [12, 28].

<b>Körpergewicht in g</b>	<b>500-700</b>	<b>700-900</b>	<b>900-1200</b>	<b>1200-1500</b>	<b>1500-1800</b>
<b>Fetaler Gewichtszuwachs in g/d</b>	13	16	20	24	26
<b>Eiweißaggregation in g</b>	2,5	2,5	2,5	2,4	2,2
<b>Benötigter Eiweißbedarf in g parenteral/ enteral</b>	3,5/ 4,0	3,5/ 4,0	3,5/ 4,0	3,4/ 3,9	3,2/ 3,6
<b>Benötigter Energiebedarf in kcal parenteral/ enteral</b>	89/ 105	92/ 108	101/ 119	108/ 127	109/ 128
<b>Eiweiß/ Energie in g/ 100 kcal parenteral/ enteral</b>	3,9/ 3,8	4,1/ 3,7	3,5/ 3,4	3,1/ 3,1	2,9/ 2,8

**Tabelle 1: Geschätzte Nährstoffaufnahme um fetales Wachstum zu erzielen**

Kann man, bezüglich des Eiweißbedarfes, für alle Frühgeborenen einheitliche Empfehlungen aussprechen, um ein dem Feten desselben Alters vergleichbares Wachstum zu erreichen? Wahrscheinlich nicht. Nach Geburt verlieren die Frühgeborenen ca. 10- 20 % von ihrem Geburtsgewicht. Die Frühgeborenen brauchen unterschiedlich lange, um wieder zu ihrem Geburtsgewicht zu kommen. Die oben genannten Eiweißempfehlungen richten sich nur danach, intrauterine Wachstumsraten zu erzielen. Diejenige Eiweißmenge, die benötigt wird, um zum Geburtsgewicht zurückzukehren, müsste zusätzlich addiert werden. Je nachdem wie lange das Frühgeborene braucht, um Catch-up Wachstum zu bewerkstelligen, hat es andere

Eiweißbedürfnisse [16]. Es ist also schwer, allgemeine Empfehlungen auszusprechen. Dass das Frühgeborene durch ausreichende Ernährung ein Catch-up Wachstum bewerkstelligen soll, ist aus entwicklungsneurologischer Sicht nachvollziehbar. Wie bereits erwähnt, scheint eine frühe, nährstoffreiche Ernährung positiv für die kognitive Entwicklung zu sein [2-6].

### 1.3 „Beneficial under- nutrition“

Das angestrebte Catch- up Wachstum scheint jedoch auch seine Schattenseiten zu haben. In ihrer Studie konnten Singhal et al zeigen, dass eine höhere Rate an Gewichtszunahme während der ersten zwei Lebenswochen von Frühgeborenen zu einer endothelialen Dysfunktion im Alter von 16 Jahren führen kann [29]. Daraus leiteten sie die Hypothese ab, dass langsames Wachstum während früher Lebensphasen besser für die kardiovaskuläre Gesundheit sei, quasi ein Vorteil der relativen Unterernährung. In einer anderen Studie postulierten Singhal et al, dass die Leptinkonzentration<sup>3</sup> durch eine frühe, nährstoffreiche Diät gesteigert werden könne. In einer Follow-up Studie wurde die Leptinkonzentration im Verhältnis zur Fettmasse bei 13- 16 Jährigen, ehemals Frühgeborenen, gemessen. Diejenigen, die in der Gruppe der nährstoffreichen Frühgeborenenformulanahrung waren, hatten höhere Leptinkonzentrationen, als die Kinder aus der Gruppe der nährstoffärmeren Spendermilch oder Formulanahrung für reife Neugeborene [30]. „Programming“ war das Stichwort, das in diesem Zusammenhang immer wieder gefallen ist. Es bedeutet, dass der spätere Organismus in seiner Struktur und Funktion, durch intrauterine und frühe extrauterine Umweltbedingungen beeinflusst wird. Eriksson et al vermuteten, dass Tod durch KHK eine mögliche Folge von pränataler Unterernährung, gefolgt von einer postnatalen Wohlstandsernährung sein könnte [31]. Die Autoren zeigten, dass Männer mit einem niedrigen Geburtsgewicht, höhere Sterberaten an KHK hatten und dass diese Sterberaten noch höher waren, wenn es zu einem Catch- up Wachstum in der Kindheit gekommen war. Ähnliche Schlüsse zogen auch Osmond et al [32]. Auch späteres Übergewicht könnte durch intrauterine Mangelernährung und anschließendes Catch- up Wachstum getriggert werden. Vermutungen in diese Richtung stellten u.a. Ong et al an. Sie wiesen nach, dass Kinder, die ein solches Catch- up Wachstum gezeigt hatten, im Alter von fünf

---

<sup>3</sup> Leptin: aus dem Fettgewebe stammendes Hormon, das an der Steuerung von Hunger- und Sättigungsgefühl beteiligt ist.

Jahren schwerer und fatter als andere waren [33]. V.a. die Kombination aus intrauteriner Wachstumsstörung (IUGR) durch mangelnde Versorgung mit den nötigen Nährstoffen und Sauerstoff und darauffolgendes Catch –up Wachstum, scheint das Risiko zu bergen, später an kardiovaskulären Risikoerkrankungen (Übergewicht, Diabetes Typ II, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie) zu leiden [34]. Melinda Yeung fasste in ihrem Review diese Problematik zusammen und zog folgende Schlüsse: Um der neurologischen Vorteile willen, sollte eine normale, intrauterine Wachstumsrate bei AGA- Frühgeborenen und ein Catch- up Wachstum bei SGA- Frühgeborenen angestrebt werden. Sie nahm an, dass es zu einer ungünstigen, viszeralen Fettansammlung, trotz früher postnataler Unterernährung, kommen kann. Diese relative Unterernährung würde nur Nachteile hinsichtlich der neurologischen Entwicklung bergen, ohne aber den präventiven Vorteil hinsichtlich kardiovaskulärer Risikoerkrankungen [14]. Laut Yeung bestünde die Herausforderung der Ernährung Frühgeborener darin, das neurologische Outcome zu verbessern und dabei die Entwicklung der Insulinresistenz zu minimieren und damit auch deren metabolische und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen. Zur Entstehung einer Insulinresistenz beim Frühgeborenen und IUGR- Kind fertigte sie folgende Abbildung, siehe Abbildung 1:

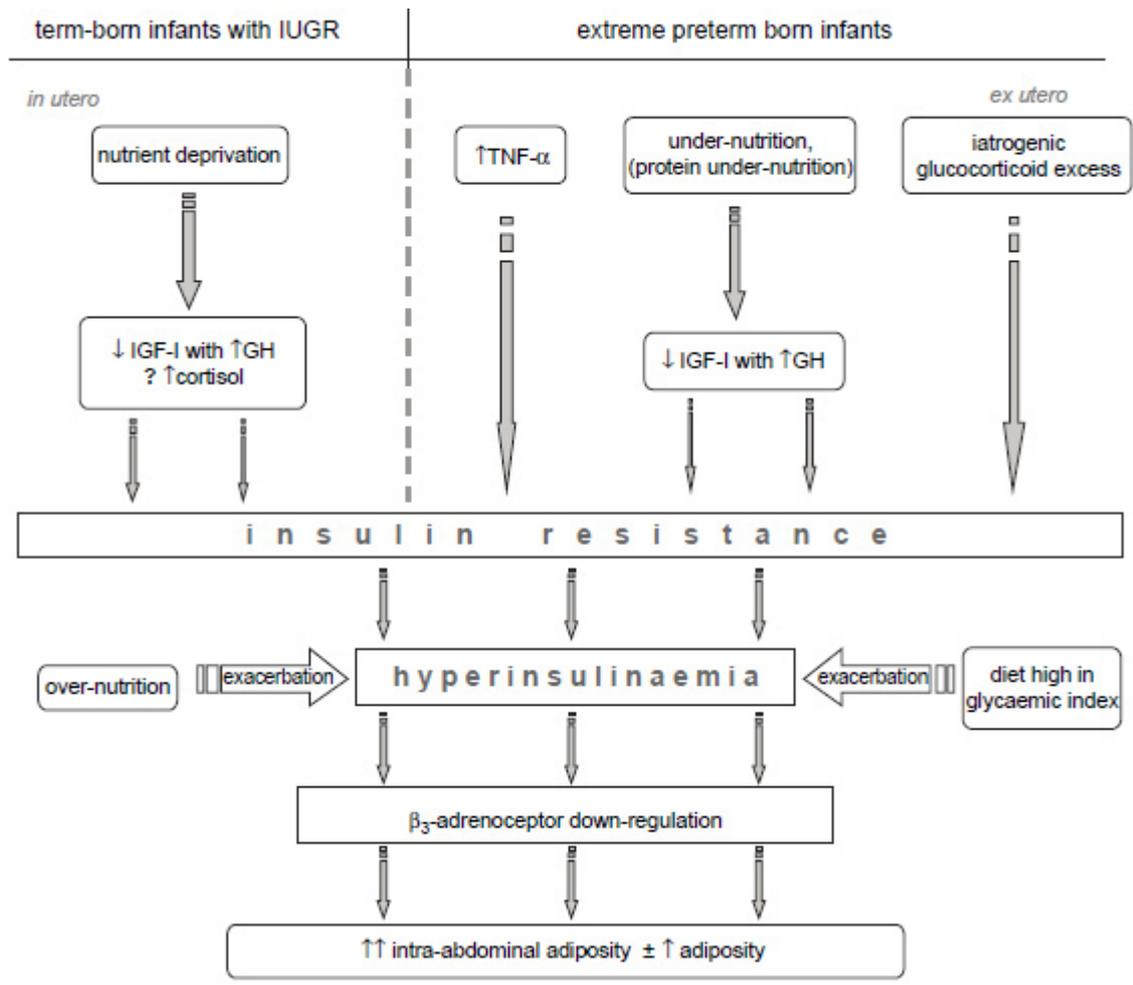


Abbildung 1: Entstehung einer Insulinrestistenz beim Frühgeborenen und IUGR- Kind [14]

## 1.4 Empfehlungen zur Eiweißernährung

Wie man aus Abbildung 1 sehen kann, maß Yeung der Eiweißunterernährung eine große Bedeutung zu. Mit einer Eiweißernährung von 4,3 g/ kg/ d, bei einer Energieaufnahme von 120 kcal/ kg /d, könnte die GH/IGF-I- Achse normalisiert werden. Positive Effekte daraus wären:

- verbesserte Insulinsensitivität
- verbessertes Wachstum bei
- normaler Body- Composition [14].

Zello et al konnten zeigen, dass bei einer Eiweißaufnahme von  $\leq 3\text{g/ kg/ d}$  die Eiweißbedürfnisse des Frühgeborenen noch nicht gedeckt zu sein scheinen, da in diesem Bereich keine Oxidation von überschüssigem Eiweiß gemessen werden konnte. Intention dieser Studie war es, den minimalsten Eiweißbedarf zu ermitteln, bei dem es zur Stickstoff- Null- Bilanz kommt: 0,74 g/ kg/ d [35].

Ziel der Eiweißernährung ist es, so viele Aminosäuren zur Verfügung zu stellen, dass es zu einer Eiweißdepotbildung und Wachstum kommt, gleichzeitig aber eine Eiweißtoxizität vermieden wird. Hay machte dazu folgende Vorschläge: siehe Tabelle 2.

Gestationsalter	24- 30 Gestations- wochen	30- 36 Gestations- wochen	36- 40 Gestations- wochen
Eiweißbedarf in g/kg/d	3,6- 4,8	2- 3	1,5- 2

**Tabelle 2: Empfehlungen zur Eiweißernährung Gestationswochen- bezogen [36]**

Mit zunehmendem Gestationsalter sinken die Wachstumsraten und damit auch der Bedarf an Eiweiß. So erscheint es sinnvoll, die Eiweißernährung an das Alter des Frühgeborenen anzupassen [36]. Agostoni et al stellten folgenden Anspruch an die Eiweißernährung von Frühgeborenen: ein akkumuliertes Eiweißdefizit, was bei fast allen kleinen Frühgeborenen beobachtet werden kann, solle kompensiert werden. Je nach Ausmaß des Defizits, könne man bis zu 4,5 g/ kg/ d Eiweiß zuführen. Sie machten den Eiweißbedarf vom Gewicht abhängig [37]: siehe Tabelle 3.

Gewicht in g	< 1000	1000- 1800
Eiweißbedarf in g/kg/d	4- 4,5	3,5- 4

**Tabelle 3: Empfehlungen zur Eiweißernährung bezogen auf das Gewicht**

In der Leitlinie für parenterale Ernährung in der Pädiatrie wird in den Empfehlungen zwischen der anfänglichen Adaptations- und Stabilisierungsphase (5-7 Tage nach Ge-

burt) und der stabilen Wachstumsphase unterschieden, um unterschiedlichen Nährstoffbedürfnissen Rechnung zu tragen. V.a. in der ersten Phase sollte das Ziel der Ernährung eine positive Stickstoffbilanz sein. In der anschließenden stabilen Wachstumsphase sollte durch Ernährung das sog. Catch- up Wachstum erzielt werden, möglichst entlang der Geburtsperzentile [38]. Die maximale Aminosäureaufnahme ist hier von folgendem abhängig gemacht worden:

1. altersabhängige physiologische Eiweißsyntheserate
2. Harnstoff- und Ammoniakkonzentrationen im Plasma

Danach hätte man bis zur ca. 30. Gestationswoche die höchste Eiweißsyntheserate und damit einen Eiweißbedarf von ca. 2,7 g/ kg/ d. Danach würde dieser Bedarf auf < 2,0 g/ kg/ d bis zur 40. Gestationswoche sinken. Um eine positive Stickstoffbilanz zu erzielen, sei eine Aminosäuregabe von 2,5 g/ kg/ d, bei 60- 90 kcal/ kg/ d, für das Frühgeborene ausreichend. Individuell könne die Aminosäureaufnahme auf bis zu 3,5- 4,0 g/ kg/ d gesteigert werden, um eine Eiweißsynthese zu erreichen, die der intrauterinen entspricht [38]. Zusammenfassend wurden für die Stabilisierungs- und Adaptationsphase folgende parenterale Ernährungsempfehlungen ausgesprochen:

1. Beginn der Aminosäuregabe am ersten Lebenstag mit 0,5- 1,0 g/ kg/ d
2. Anschließende Steigerung auf 2- 4 g/ kg/ d.

Roos et al plädierten in ihrem Handbuch ebenfalls für einen Beginn der parenteralen Ernährung mit Aminosäuren am ersten Lebenstag. Für das Erzielen einer positiven Stickstoffbilanz setzten sie mindestens 1,5 g/ kg/ d an, maximal sollten Frühgeborene 4 g/ kg/ d an Aminosäuren erhalten [39].

Richard et al stellten in ihrer Arbeit die Bedürfnisse der VLBW- Kinder (very low birth weight) in den Mittelpunkt und kamen zu folgenden Empfehlungen für deren parenterale Eiweißernährung:

1. Prompter Beginn der parenteralen Aminosäurezufuhr nach Geburt (innerhalb von Stunden)
2. Beginn mit 3,0 g/ kg/ d
3. Steigerung auf 4,0 g/ kg/ d durch 0,5- 1,0 g/ kg/ d Stufen [40].

Man sieht, die Empfehlungen zur Eiweißernährung variieren. Ziegler fasste die Spannweite der Eiweißempfehlungen in Tabelle 4 zusammen [28]:

	<b>Gewicht &lt;1200 g</b>		<b>Gewicht &gt;1200 g</b>	
	g/ kg/ d	g/ 100 kcal	g/ kg/ d	g/ 100 kcal
<b>Ziegler [28]</b>	4,0	3,7	3,6	2,8
<b>Rigo [41]</b>	3,8- 4,2	3,3	3,4- 3,6	2,8
<b>LSRO [42]</b>	3,4- 4,3	2,5- 3,6	3,4- 4,3	2,5- 3,6
<b>ESPHAN 2010 [37]</b>	4,0- 4,5	3,6- 4,1	3,5- 4,0	3,2- 3,6

**Tabelle 4: unterschiedliche Eiweißernährungsempfehlungen**

Die Grundlage aller Empfehlungen war der Anspruch, das Frühgeborenenwachstum so nah wie möglich an das intrauterine Wachstum anzugleichen. Das Frühgeborene sollte dem Fetus in Wachstumsgeschwindigkeit und Body Composition gleichen. Nach wie vor scheint dieser Anspruch eher Wunsch als Realität zu sein.

## 2 Zielsetzung

Was bewirkt unsere Ernährung, im speziellen die Eiweißernährung, bei den Frühgeborenen? Dieser Frage nachzugehen, ist Ziel dieser Arbeit gewesen. Dabei wurde das Augenmerk auf folgende Punkte gelegt:

- Hat die Menge an zugeführtem Eiweiß einen messbaren Einfluss auf den Gesamteiweißwert im Plasma?
- Ist der Verlauf der Gesamteiweißwerte im Plasma während des stationären Aufenthaltes ähnlich wie die Gesamteiweißwerte direkt nach Geburt?
- Führt eine Steigerung der Eiweißgabe zu einem verbesserten Wachstum der Wachstumsparameter Gewicht, Länge und Kopfumfang bei Entlassung?

## **3 Methoden**

### **3.1 Kollektiv**

Das Kollektiv der Gesamtstudie setzte sich aus allen Frühgeborenen zusammen, die in der Neonatologie der Kinderklinik im Perinatalzentrum IS in der Frauenklinik der Maistraße, zwischen der 23 und 33 Gestationswoche und im Zeitraum 01.01.2004-19.09.2010 geboren wurden (n= 521).

#### **3.1.1 Kollektiv der Studie Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag (Studie Nr.1)**

Aufgenommen wurden alle Frühgeborene des Gesamtkollektivs, bei denen am ersten Lebenstag der Gesamteiweißwert im Serum erhoben wurde (n= 290).

#### **3.1.2 Kollektiv der Studie Verlauf des Gesamteiweißwertes während des stationären Aufenthalts (Studie Nr. 2)**

Aufgenommen wurden alle Frühgeborene des Gesamtkollektivs, die folgende Kriterien erfüllten:

Ausschlusskriterien:

- Angeborene schwere Anomalien
- Tod im stationären Verlauf
- Hydrothorax

Daraus ergab sich eine Teilnehmerzahl von n= 455.

#### **3.1.3 Kollektiv der Studie Eiweißernährung und deren Einfluss auf den Gesamteiweißwert im Serum (Studie Nr. 3)**

Aufgenommen wurden alle Frühgeborene des Gesamtkollektivs, die folgende Kriterien erfüllten:

Einschlusskriterien:

- Geburtsgewicht  $\leq$  1000 g
- Gestationsalter  $\leq$  33 Gestationswochen

Ausschlusskriterien:

- Tod während der ersten 30 Lebenstage
- Unzureichende Dokumentation (siehe Mittelung der fehlenden Werte)

- Kein Gesamteiweißwert im Serum am 28., 29., 30. Lebenstag
- Angeborene Niereninsuffizienz mit massiven Ödemen

Daraus ergab sich eine Teilnehmerzahl von n= 43.

Um Unterschiede in der Eiweißgabe über die Jahre 2004- 2010 ermitteln zu können, wurden alle Frühgeborene einbezogen, die bei Geburt  $\leq 1000\text{g}$  gewogen haben,  $\leq 33$  Gestationswochen alt waren und deren Dokumentation der Eiweißgabe über die ersten 30 Tage annähernd vollständig war. So konnten 93 Kinder in diese Statistik aufgenommen werden.

### **3.1.4 Kollektiv der Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4)**

Aufgenommen wurden alle Frühgeborene des Gesamtkollektivs, die folgende Kriterien erfüllten:

Einschlusskriterien:

- Geburtsgewicht  $\leq 1000\text{ g}$
- Gestationsalter  $\leq 33$  Gestationswochen

Ausschlusskriterien:

- Tod während der ersten 30 Lebenstage
- Angeborene Niereninsuffizienz mit massiven Ödemen
- Unzureichende Dokumentation

Daraus ergab sich eine Teilnehmerzahl von n= 82.

### 3.1.5 Zusammenfassung: Zusammensetzung der Studienkollektive

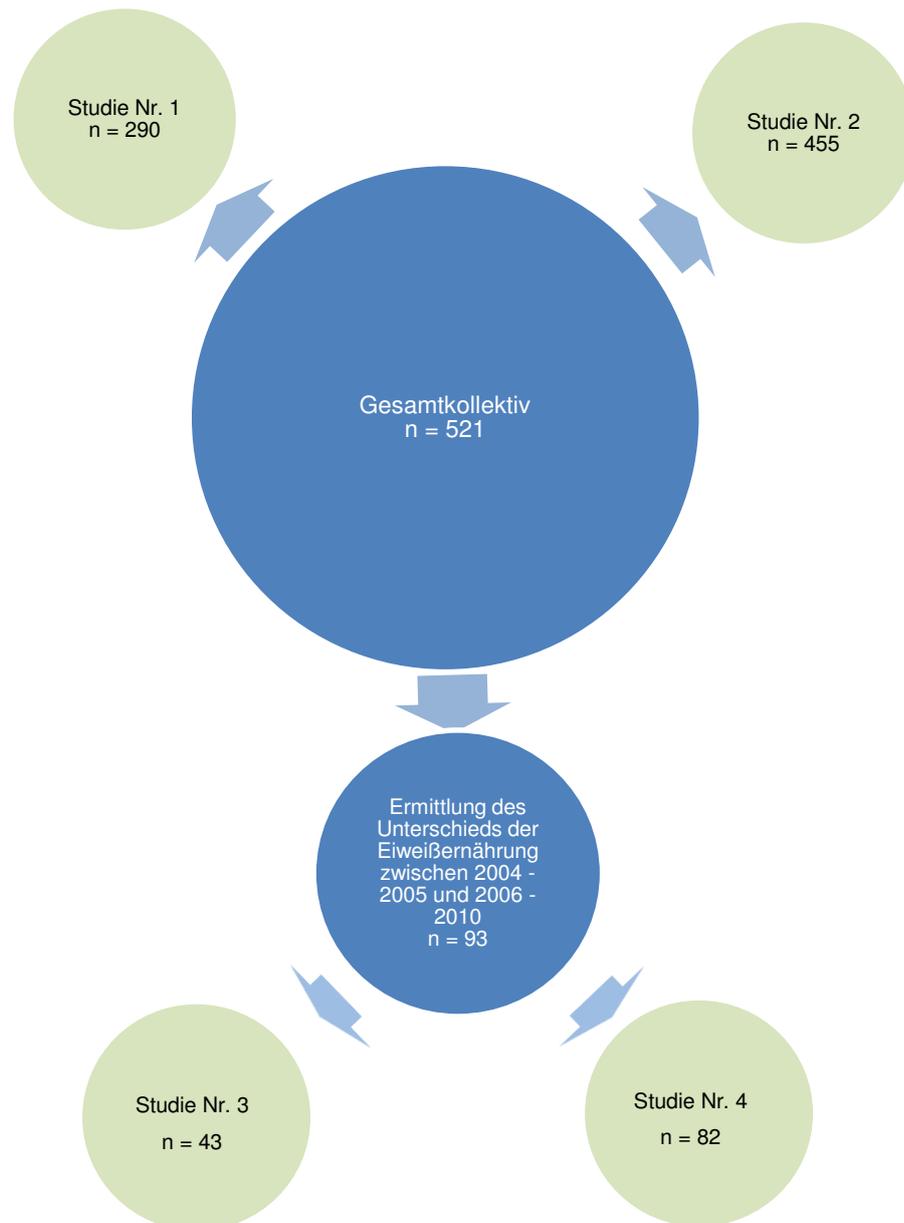


Abbildung 2: Zusammensetzung der Studienkollektive

### 3.2 Studiendesign

Retrospektiv wurden longitudinale Daten der Studienteilnehmer erfasst.

### **3.3 Datenerhebung**

#### **3.3.1 Studie Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und Verlauf Gesamteiweißwert während stationärem Aufenthalt (Studien Nr. 1 und 2)**

Mittels der Datenbank neolink2000 wurden die Studienteilnehmer und deren Stammdaten erfasst. Die Software neolink2000 erfasst alle Kinder, die in der Maistraße geboren werden und deren Daten zur vorgeburtlichen Anamnese, zur Erstversorgung und zum stationären Verlauf. Aus dem Laborsystem LAMP wurde der Laborwert Gesamteiweiß im Serum extrahiert. Erhoben wurden alle Gesamteiweißwerte in g/dl, bis zur Entlassung der Studienteilnehmer oder bis zum Erreichen eines Gestationsalters von 40 Gestationswochen.

Für den Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag wurde der erste erfasste Wert nach Geburt genommen.

#### **3.3.2 Studie Eiweißernährung und deren Einfluss auf den Gesamteiweißwert im Serum (Studie Nr. 3) und auf die Wachstumsparameter (Studie Nr. 4)**

Mittels neolink2000 wurden die Studienteilnehmer erfasst. Die Daten zur Eiweißernährung wurden über den Zeitraum der ersten 30 Lebenstage aus den Patientenakten des Archivs der Maistraße gewonnen.

##### **3.3.2.1 Mittelung der fehlenden Werte der Eiweiß- und Kalorienernährung**

Durch die z.T. unvollständige Dokumentation der Eiweiß- und Kaloriengabe in den Akten, wurden fehlende Werte folgendermaßen geschätzt:

Aus dem letzten und nächstfolgenden Wert wurde der Mittelwert gebildet und als Schätzwert angenommen. Da die Eiweißgabe v.a. am Anfang schnell gesteigert wurde, war es sinnvoller den Schätzwert aus letzter und nächster Eiweißgabe zu ermitteln, als einen Gesamtmittelwert aller Eiweißgaben als Schätzwert anzunehmen. Fehlte der letzte Wert, so wurde als Schätzwert der Wert des Vortages übernommen. Die maximale Anzahl an geschätzten Werten lag bei drei fehlenden Werten am Stück, insgesamt durften pro Kind fünf Werte fehlen. Folglich wurden all die Frühgeborenen aus der Studie ausgeschlossen, deren Dokumentation der Eiweiß- und Kaloriengabe an  $\leq 25$  Tagen vollständig war.

### **3.3.2.2 Erhebung des Gesamteiweißwertes im Serum**

Da der Gesamteiweißwert im Serum mit der Eiweißernährung nach 30 Lebenstagen verglichen werden sollte, wurde über das Laborsystem LAMP der Gesamteiweißwert im Serum am 30. Lebenstag gesucht. Wurde dieser Wert nicht am 30. Lebenstag erhoben, wurde ersatzweise der des 29. oder 28. Lebenstages genommen. Folglich wurden all die Frühgeborenen aus dieser Studie ausgeschlossen, bei denen weder am 28., noch am 29., noch am 30. Lebenstag ein Gesamteiweiß im Serum bestimmt wurde.

### **3.3.2.3 Erhebung der Wachstumsparameter**

Über neolink wurden folgende Wachstumsparameter der Studienteilnehmer herausgefiltert:

- Gewicht und Gewichtsperzentile bei Geburt und Entlassung
- Kopfumfang und Kopfumfangsperzentile bei Geburt und Entlassung
- Länge und Längenperzentile bei Geburt und Entlassung

### **3.3.3 Datenverwaltung**

Alle Daten wurden in Microsoft Office Excel 2007 und 2010 aufbereitet und verwaltet.

## **3.4 Labormethode**

Die Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration erfolgte über die Biuret- Methode, in der zweiwertiges Kupfer mit den Peptidbindungen von Proteinen reagiert, es entsteht ein purpurfarbener Biuret- Komplex, dessen Farbintensität direkt proportional zur Proteinkonzentration ist. Die Auswertung erfolgte über ein Gerät der Firma Roche Diagnostics, dem COBAS INTEGRA 800.

## **3.5 Ernährungsregime**

### **3.5.1 Parenterale Eiweißernährung**

Zur Ermittlung der Menge/ Zusammensetzung der parenteralen Ernährungslösung wurde das Computerprogramm Visite 2000 benutzt. Unter Berücksichtigung der maximal verabreichbaren Osmolarität der parenteralen Lösung (peripherer Venenkatheter: 750- 800 mosmol, zentraler Venenkatheter: 1200- 1300 mosmol), wurden folgende Eiweißzufuhren angestrebt:

Die Zielzufuhr an Eiweiß, unter dem alten Ernährungsregime (2004- 2005), ist maximal 2- 3 g/ kg KG/ d gewesen, ab 2006 wurde eine Eiweißaufnahme von 4 g/ kg KG/ d angestrebt. Verwendete Aminosäurelösungen mit Taurin waren Aminopäd oder Primene. Klare Prämisse war, schon am ersten Lebenstag mit der Eiweißzufuhr zu beginnen. Im Anhang kann unter den Tabellen 32-36 das detaillierte Ernährungsregime der ersten drei Lebenstage eingesehen werden. Nach den drei ersten Lebenstagen wurde beim alten Ernährungsregime folgendes angestrebt: Flüssigkeitszufuhr: 130- 150 ml/ kg KG/ d, abhängig von Gewicht, Bilanz, Urinmenge, spezifischem Gewicht des Urins, Ödemen, Perspiratio insensibilis und erreichbarer Kalorienzufuhr. Ziel der Kalorienernährung war 100- 130 kcal/ kg KG/ d. Enteraler Nahrungsaufbau wurde unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und von Magenresten mit 1- 3 ml/ kg KG/ Mahlzeit gesteigert (max. Steigerung/ Tag: 24- 30 ml). Ziel der Fetternährung war es, 2,5- 3 g/ kg KG/ d zu verabreichen, bzw. sollten max. 60% der parenteralen Kalorien über Fett verabreicht werden.

Unter dem neuen Ernährungsregime wurde ebenfalls eine Flüssigkeitszufuhr unter den oben genannten Bedingungen von 130- 150 ml/ kg KG/ d nach den ersten 3 Lebenstagen angestrebt. Ziel der Kalorienernährung war es 100- 130 kcal/ kg KG/ d zu erreichen. Der enterale Nahrungsaufbau verhielt sich wie beim alten Regime. Hinsichtlich der Fetternährung wurde folgendes verändert: Ziel max. 3- 4 g/ kg KG/ d i.v., bzw. ca. 40- 50 % der parenteralen Kalorien sollten über Fett zugeführt werden.

### **3.5.2 Enterale Ernährung**

#### **3.5.2.1 Ernährungsprinzipien**

Die enterale Ernährung von kranken Frühgeborenen richtete sich nach folgenden Prinzipien [39]:

- 1. Lebenstag: bei < 30 SSW: 8- 12 x 0,5- 1- 2 ml, bei SSW: > 30 SSW: 8 x 2- 5 ml
- Ab 2. Lebenstag: Steigerung 8 bis max. 24 ml pro Tag bei sondierten Frühgeborenen
- Bei Frühgeborenen, die teilweise selbst trinken, sollte die über die Sonde verabreichte Menge um max. 30 ml pro Tag gesteigert werden.

Folgende Nahrungen wurden bei kranken Frühgeborenen verwendet [39]:

- Möglichst früh Muttermilch: bei ca. 5 ml/ Mahlzeit: Anreicherung mit FM 85 (Muttermilchverstärker)
- Anreicherung mit FM 85: initial: 2,5 g FM 85/ 100 ml Muttermilch, dann 5 g FM 85/ 100 ml Muttermilch; falls notwendig, Steigerung auf 7,5- 10 g FM 85/ 100 ml Muttermilch
- Keine Muttermilch vorhanden: Frühgeborennahrungen (Alete 0, Beba 0, Humana 0, Prematil):
- Anfangs Verdünnung der Frühgeborennahrungen: 1:1 mit sterilem Wasser
- Ab ca. 5. Lebenstag, bzw. ab 5- 7 ml/ Mahlzeit: unverdünnte Verabreichung
- Bei extrem unreifen (< 26. SSW) oder untergewichtigen (< 750 g) Frühgeborenen: Nahrungsaufbau oft nur verzögert möglich, hier evtl. Steigerung in 0,5 ml Schritten

### **3.5.2.2 Berechnungsgrundlage der gefütterten Nahrungsbestandteile**

Da sich die Muttermilchzusammensetzung je nach Gestationsalter, Tagesrhythmik u.a. verändert, wurde als Grundlage der Berechnung für den gefütterten Eiweißgehalt ein Durchschnittswert hergenommen: 1,2 g Eiweiß/ 100ml Muttermilch. Der Muttermilchverstärker wurde mit folgendem Eiweißgehalt in die Berechnungen einbezogen: Nestle FM: 20,0 g Eiweiß/ 100g. Unter Tab.36 [39] im Anhang sind die Angaben des Eiweiß-, Fett-, Kohlenhydrat- und Kaloriengehalts der Frühgeborennahrungen nachzulesen.

### **3.6 Gewinnung der anthropometrischen Daten**

Die Messung des Körpergewichts erfolgte je nach Alter und Zustand der Frühgeborenen entweder im Inkubator (Ohmeda Giraffe) oder durch eine digitale Waage (Oriola solo tab oy). Mittels Maßband wurden Kopfumfang und Körpergröße der Frühgeborenen durch geschultes Personal ermittelt.

### **3.7 Datenauswertung**

Die Datenauswertung erfolgte mittels GraphPad Prism 5 und Microsoft Office Excel 2007 und 2010.

### **3.8 Statistische Methoden**

Bei allen statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  vorausgesetzt.

#### **3.8.1 Studie Gesamteiweißverlauf am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1)**

Der Zusammenhang zwischen Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und Gestationsalter wurde berechnet durch:

- Lineare Regression
- Korrelationskoeffizient nach Spearman

Dabei wurden die Mediane der Gesamteiweißwerte und die Gestationswoche verglichen. Die Darstellung des Gesamteiweißverlaufs erfolgte durch Median, 25 % und 75 % Perzentile. Außerdem wurde ein 95 % Konfidenzintervall der Mittelwerte berechnet. Die Verteilungsannahme der Werte basierte zum einen auf der graphischen Darstellung, zum anderen auf dem Test zur Normalverteilung von Pearson und d'Agostino. Zur Berechnung der Geburtssparameterstatistik konnten 15 Studienteilnehmer nicht einbezogen werden, da in der Datenbank keine Angaben zu Geburtslänge und Geburtskopfumfang gemacht wurden.

#### **3.8.2 Studie Gesamteiweißverlauf während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2)**

Es erfolgte eine deskriptive graphische Darstellung. Außerdem wurde eine lineare Regression berechnet, die den Zusammenhang zwischen Gestationsalter (in Gestationswochen) und Medianen des Gesamteiweißes beschreiben sollte. Der Verlauf des Gesamteiweißes wurde außerdem für die Jahrgänge 2004- 2005 und 2006- 2007 getrennt berechnet. Dazu erfolgte eine deskriptive Statistik und die Berechnung von linearen Regressionsgeraden. Um zu untersuchen, ob sich die Gesamteiweißverläufe 2004- 2005 und 2006- 2010 unterschieden, wurde der Mann- Whitney- Test berechnet. Zur Darstellung der Basisdaten erfolgte eine Summenstatistik. Hierbei mussten bei der Berechnung der Mediane von Geburtslänge und Geburtskopfumfang 23 Studienteilnehmer ausgeschlossen werden, da deren Datensätze diesbezüglich unvollständig waren. Ebenso musste mit 2 Studienteilnehmern verfahren werden, deren Datensätze

bezüglich Entlassungsgewicht unvollständig waren und mit 4 Teilnehmern, deren Datensätze bezüglich Entlassungslänge und Entlassungskopfumfang unvollständig waren.

### **3.8.3 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert im Plasma (Studie Nr. 3)**

Da der Gesamteiweißwert am 28., 29. und 30. Lebenstag mit der Summe der Eiweißaufnahme nach den ersten 30 Lebenstagen verglichen wurde, wurde mittels Kruskal-Wallis Test untersucht, ob sich die Gesamteiweißwerte am 28., 29. und 30. Lebenstag unterschieden. Der Zusammenhang zwischen Gesamteiweiß im Plasma und Eiweißaufnahme wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Ob sich Unterschiede in der Eiweißernährung auf den Gesamteiweißwert ausgewirkt haben, wurde mittels zweiseitigem t- Test für unabhängige Stichproben analysiert.

### **3.8.4 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4)**

Ob sich die Wachstumsparameter im Verlauf der Jahre durch Unterschiede in der Eiweißfütterung verändert haben, wurde mittels zweiseitigen t- Test für unabhängige Stichproben, bei quantitativ nicht normalverteilten Merkmalen mittels Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben, untersucht. Unterschiede in der Ernährungspopulation 2004- 2005 und 2006- 2010, bezüglich Dauer des stationären Aufenthaltes, Geburtsgewicht, -kopfumfang, -länge, Gestationsalter und Alter bei Entlassung wurden, je nach Verteilung der Merkmale, mittels zweiseitigem t- Test oder Mann-Whitney für unabhängige Variablen, analysiert. Ob sich die Gruppen 2004- 2005 und 2006- 2010 hinsichtlich der kindlichen Morbidität unterscheiden, untersuchte der Fisher`s exact Test.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studie Gesamteiweiß am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1)

#### 4.1.1 Basisdaten des Studienkollektivs der Studie Nr. 1

Die Anzahl der Studienteilnehmer betrug 290, davon waren 165 (57 %) männlich. Die Anzahl der Mehrlinge betrug 111 (38 %), dabei gab es 95 (33 %) Zwillingskinder und 16 (6 %) Drillingskinder.

##### 4.1.1.1 Geburtsparameter (Studie Nr. 1)

Folgende Geburtsparameter wurden erhoben: siehe Tabelle 5.

	<b>Median (1.; 3. Quartil)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Geburtsgewicht (g) [Perzentile]</b>	1240 (879; 1619) [37 (19;58)]	375	2346
<b>Geburtslänge (cm) [Perzentile]</b>	38 (33,5; 41) [31 (13;46)]	26	47
<b>Geburtskopfum- fang (cm) [Perzentile]</b>	27 (24,5; 29) [40 (18;69)]	19,5	32,5
<b>Gestationsalter</b>	31,0	23	33

**Tabelle 5: Geburtsparameter Studie Nr. 1**

Aufgrund mangelhafter Dokumentation konnten jedoch nicht alle Studienkinder in diese Statistik einberechnet werden. Oben genannte Parameter waren nicht normalverteilt. Unter diesen Frühgeborenen fanden sich 30 (10 %) SGA- Kinder (small for gestational age, Geburtsgewicht < 10. Perzentile). Hinsichtlich des Kopfumfangs bei Geburt lagen 33 (12 %) unterhalb der 10. Perzentile, hinsichtlich der Körperlänge bei Geburt lagen 49 (17 %) unterhalb der 10. Perzentile.

#### 4.1.1.2 Geburtsrisiko (Studie Nr. 1)

Die wichtigsten Geburtsrisiken, neben Frühgeburtlichkeit und Wachstumsretardierung, wurden wie folgt zusammengefasst: siehe Tabelle 6. Unter Tabelle 39 im Anhang findet sich eine Auflistung aller Geburtsrisiken dieser Kohorte.

<b>Geburtsrisiko</b>	<b>Anzahl der Betroffenen (%)</b>
<b>Mehrlingsschwangerschaft</b>	111 (38)
<b>Vorzeitiger Blasensprung</b>	81 (28)
<b>Vorzeitige Wehentätigkeit</b>	36 (12)
<b>Wachstumsretardierung</b>	50 (17)
<b>Amnioninfektionssyndrom</b>	43 (15)
<b>Pathologisches CTG</b>	38 (13)
<b>Pathologischer Dopplerbefund</b>	30 (10)
<b>HELLP</b>	18 (6)
<b>Gestose/ Eklampsie</b>	17 (6)

Tabelle 6: Geburtsrisiken (GE am 1. LT)

#### 4.1.1.3 Kindliche Morbidität (Studie Nr. 1)

Zur kindlichen Morbidität konnte folgende Statistik erstellt werden: neben Frühgeburtlichkeit und Wachstumsretardierung (SGA) zählten zu den häufigsten Diagnosen: siehe Tabelle 7. Unter Tabelle 38 im Anhang findet sich die Auflistung aller Diagnosen.

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl der Betroffenen (%)</b>
<b>Respiratorische Adaptationsstörung</b>	76 (26)
<b>Atemnotsyndrom</b>	46 (16)
<b>Respiratorisches Versagen</b>	25 (9)
<b>Surfactantmangelsyndrom</b>	10 (3)
<b>Respiratory Distress</b>	12 (4)
<b>Amnioninfektionssyndrom</b>	68 (23)
<b>Schwere Asphyxie sub partu</b>	11 (4)
<b>Schädigung durch vorzeitigen Blasensprung</b>	17 (6)
<b>Arterielle Hypotension</b>	18 (6)

Tabelle 7: kindl. Morbidität (GE am 1. LT)

#### 4.1.1.4 Entbindungsmodus (Studie Nr. 1)

In dieser Studienpopulation kamen 278 (96 %) Kinder durch eine Sectio zur Welt.

#### 4.1.2 Gesamteiweiß im Plasma am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1)

Die Studienpopulation wurde in Gruppen zusammengefasst, die der Gestationswoche entsprechen. Dadurch ergaben sich 10 Gruppen, von der 24 bis zur 33 Gestationswoche.

##### 4.1.2.1 Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1)

Folgende Statistik konnte zur Verteilung des Gesamteiweißes berechnet werden, dargestellt durch folgenden Graphen: siehe Abb.3.

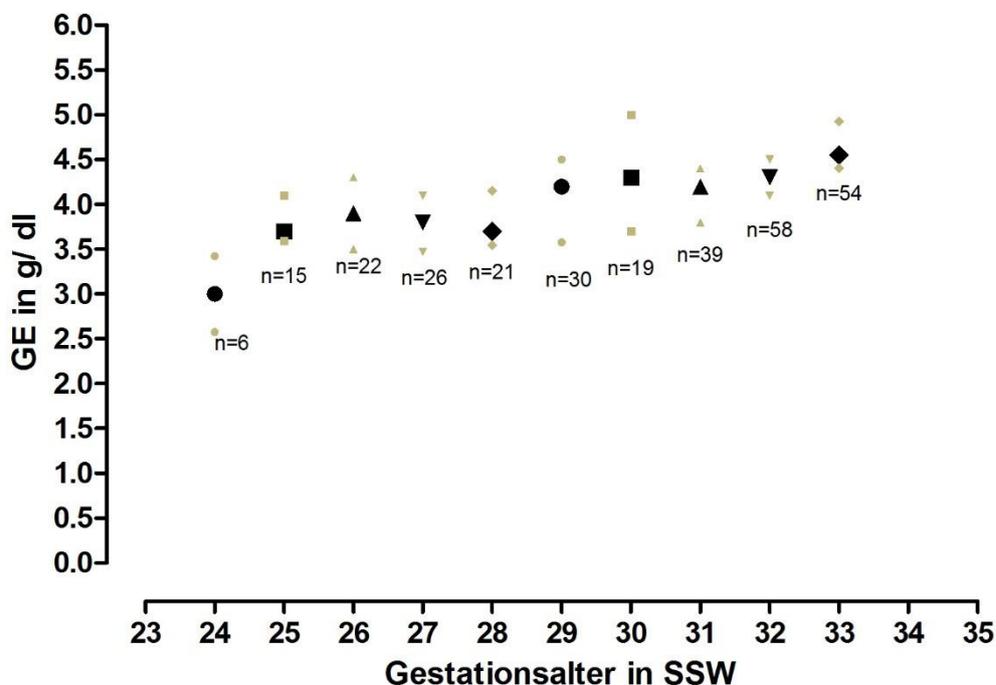


Abbildung 3: Gesamteiweiß am ersten Lebenstag

##### 4.1.2.2 Gestationsalter und Gesamteiweiß am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1)

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem Gestationsalter und dem Gesamteiweißwert im Plasma am ersten Lebenstag aufgezeigt werden: siehe Tabelle 8.

Korrelationskoeffizient nach Spearman: r	0,9052
Zweiseitiger P- Wert	0,0008
Lineare Regression: r <sup>2</sup>	0,7978

Tabelle 8: Korrelation GE am 1. LT und GA

Die lineare Regressionsgerade ist in folgendem Graphen dargestellt: siehe Abb. 4. Die Eigenschaften dieser Regressionsgeraden lassen sich wie folgt beschreiben: Steigung  $b: 0,13 \pm 0,02$ , y- Achsenabschnitt  $a$  bei  $x = 0: 0,23 \pm 0,67$ , Regressionskoeffizient  $R^2: 0,7978$ .

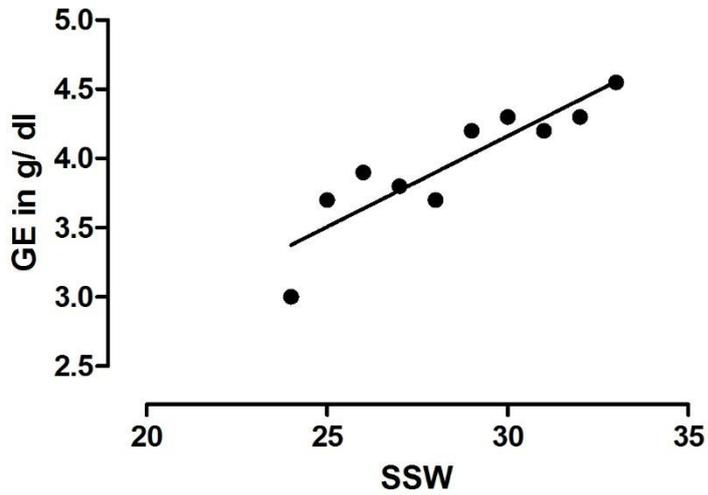


Abbildung 4: Regression Gesamteiweiß am ersten Lebenstag

## 4.2 Studie Verlauf Gesamteiweiß während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2)

### 4.2.1 Basisdaten zur Studie Verlauf Gesamteiweiß während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2)

Die Anzahl der in die Studie einbezogenen Kinder lag bei 455, davon waren 244 (54 %) männlich. Unter den Frühgeborenen waren 146 (32 %) Zwillingskinder, 31 (7 %) Drillingskinder und vier (< 1 %) Vierlingskinder.

#### 4.2.1.1 Geburtsparameter (Studie Nr. 2)

##### 4.2.1.1.1 Anthropometrische Daten bei Geburt und Gestationsalter (Studie Nr. 2)

Folgende Statistiken wurden zu den Basisdaten berechnet: siehe Tabelle 9.

	<b>Median (1.; 3.Quartil)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Geburtsgewicht (g) [Perzentile]</b>	1310 (980;1640) [41 (23;63)]	385	2563
<b>Geburtslänge (cm) [Perzentile]</b>	38,5 (34,6;41,5) [32 (16;54)]	27	48,5
<b>Geburtskopfumfang (cm) [Perzentile]</b>	27,5 (25,3;29,5) [44 (23;70)]	19,5	32,5
<b>Gestationsalter</b>	31 (28;32)	24	33

Tabelle 9: anthropometrische Daten bei Geburt und Gestationsalter (GE stat. Verlauf)

#### 4.2.1.1.2 Geburtshilfliche Daten (Studie Nr. 2)

##### 4.2.1.1.2.1 Entbindungsmodus (Studie Nr. 2)

In dieser Studienpopulation kamen 427 (94 %) Kinder per Sectio zur Welt.

##### 4.2.1.1.2 Kindliche Morbidität (Studie Nr. 2)

Zu den häufigsten Diagnosen zählten hier: respiratorische Adaptationsstörung, davon waren 130 (29 %) Frühgeborene betroffen; Amnioninfektionssyndrom, davon waren 127 (28 %) betroffen und Atemnotsyndrom, wovon 60 (13 %) betroffen waren.

#### 4.2.1.3 Anthropometrische Daten bei Entlassung (Studie Nr. 2)

Tabelle 10 zeigt die anthropometrischen Daten bei Entlassung.

	<b>Median (1.; 3. Quartil)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Entlassungsge- wicht (g) [Perzentile]</b>	1900 (1523;2382) [22 (9;40)]	604	3966
<b>Entlassungslänge (cm) [Perzentile]</b>	43 (40;46) [14 (3;34)]	28	52
<b>Entlassungs- kopfumfang (cm) [Perzentile]</b>	30,3 (28,5;32,5) [22 (8;44)]	20	38,3

Tabelle 10: Anthropometrische Daten bei Entlassung

#### 4.2.2 Verlauf des Gesamteiweißes während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2)

Der Verlauf des Gesamteiweißes lässt sich folgendermaßen darstellen: siehe Abb. 5.

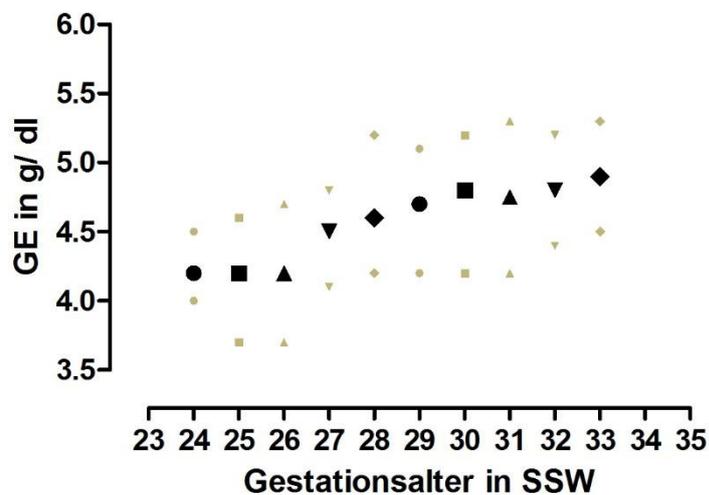


Abbildung 5: Verlauf Gesamteiweiß während station. Aufenthalt

Folgendes Ergebnis brachte die Korrelationsanalyse zwischen Gesamteiweißwert und Gestationsalter: es bestand eine signifikante Korrelation mit einem Spearman- Korrelationskoeffizienten von 0,7366 und einem P- Wert von 0,0007.

### 4.2.3 Vergleich des Verlaufes des Gesamteiweißes am ersten Lebenstag und während stationärem Aufenthalt (Studie Nr. 2)

Zum Vergleich der Verläufe der Mediane des Gesamteiweißes direkt nach Geburt und während des stationären Aufenthaltes wurde folgende Graphik erstellt: siehe Abb. 6.

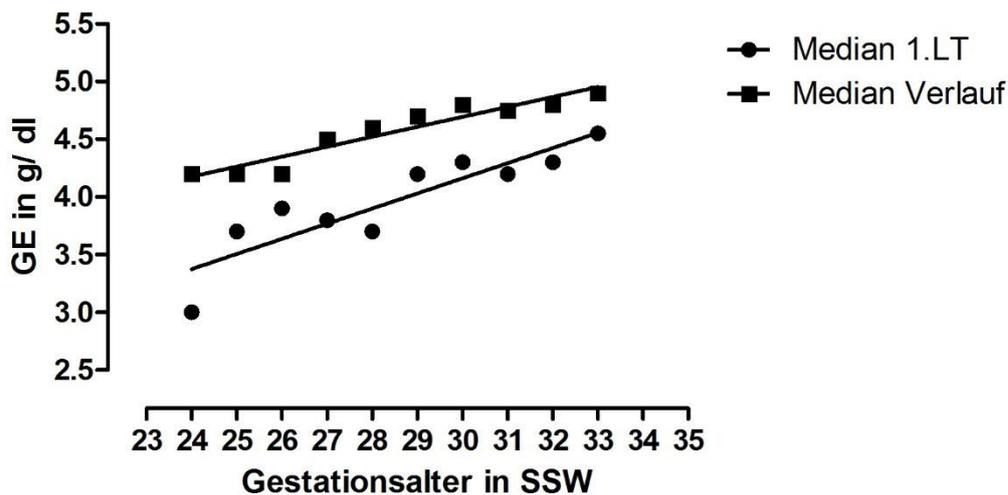


Abbildung 6: Medianverläufe Gesamteiweiß am ersten Lebenstag und während stat. Aufenthalt

Die in dieser Graphik (Abb. 6) eingezeichneten Geraden stellen lineare Regressionsgeraden dar, mit folgenden Eigenschaften: siehe Tabelle 11.

	Steigung b	y- Achsenabschnitt a bei x=23	Regressionskoeffizient R <sup>2</sup>
Regressionsgerade Median 1.LT	0,13	3,2	0,7978
Regressionsgerade Median Verlauf	0,09	4,1	0,9046

Tabelle 11: Lineare Regressionsgeraden Medianverläufe GE am 1. LT und stat. Verlauf

Die Mediane der Gesamteiweißverläufe des ersten Lebenstages und während des stationären Aufenthaltes unterschieden sich signifikant: Mann-Whitney-Test: P-Wert: 0,0054. Dabei lagen die Werte des stationären Verlaufs über denen des ersten Lebenstages.

#### 4.2.4 Vergleich des Verlaufs der Gesamteiweißmediane 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 2)

Um zu untersuchen, ob sich das veränderte Ernährungsregime ab 2006 auf den Verlauf der Gesamteiweißmediane ausgewirkt hat, wurde folgende Statistik erstellt: siehe Abb. 7.

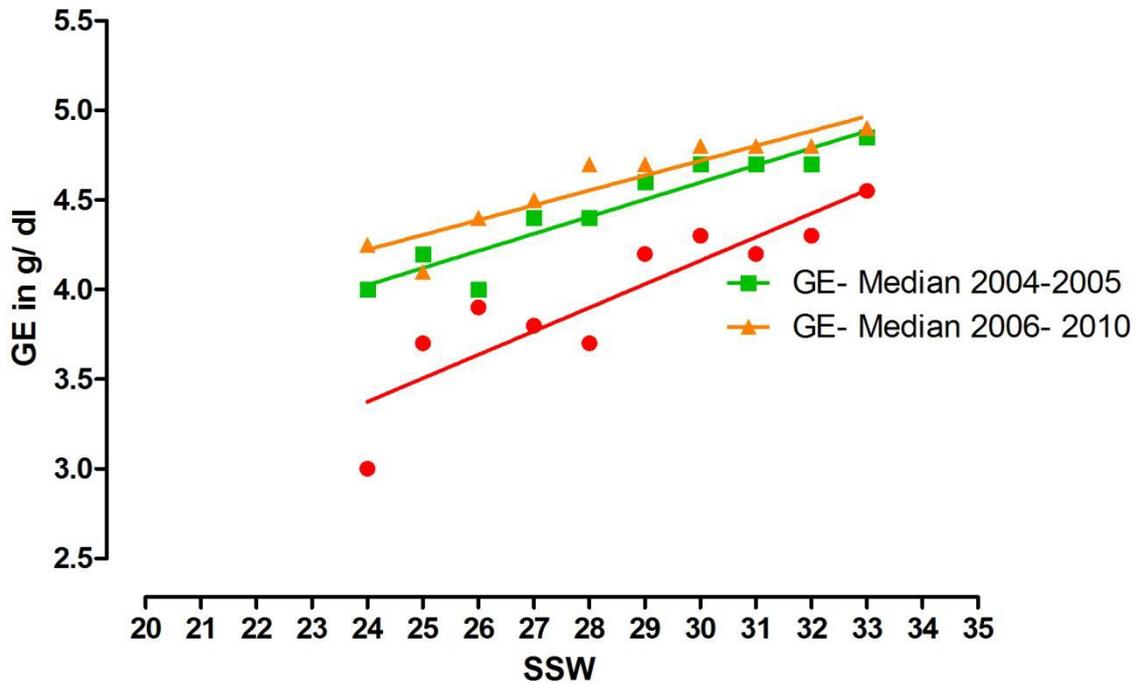


Abbildung 7: Verlauf der Gesamteiweißmediane 2004- 2005 vs. 2006-2010

Die in Abb. 7 gezeigten Geraden stellen lineare Regressionsgeraden dar, deren Verlauf folgendermaßen berechnet wurde: siehe Tab. 12. Die rot abgebildeten Daten stellen den Verlauf des Gesamteiweißes am ersten Lebenstag dar. Wie in Abbildung 7 ersichtlich, lagen die Gesamteiweißwerte, nach höherer Eiweißzufuhr, im Verlauf höher, jedoch erreichte die Differenz keine statistische Signifikanz. Die Gesamteiweißmediane von 2004- 2005 und 2006- 2010 unterschieden sich signifikant von denen des ersten Lebenstages, d.h. die Gesamteiweißmediane vom ersten Lebenstag lagen signifikant niedriger (Mann-Whitney-Test: GE 2004- 2005 vs. GE 1. LT: P-Wert: 0,011; Mann-Whitney-Test: GE 2006- 2010 vs. 1. LT: P-Wert: 0,0027).

	<b>Steigung b</b>	<b>y- Achsenabschnitt a bei x = 0</b>	<b>Regressionskoeffi- zient R<sup>2</sup></b>
<b>GE- Median 04- 05</b>	0, 01 ± 0,01	1,7 ± 0,3	0,8925
<b>GE- Median 06- 10</b>	0,08 ± 0,01	2,2 ± 0,3	0,8656

**Tabelle 12: Regressionsgeraden GE- Verlauf 04- 05 vs. 06-10**

Die Mediane der Gesamteiweiße, bezogen auf das jeweilige Gestationsalter, unterschieden sich in den Jahren 2004- 2005 und 2006- 2010 nicht signifikant voneinander: Mann- Whitney- Test: P- Wert: 0,2362.

### 4.3 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert (Studie Nr. 3)

#### 4.3.1 Basisdaten (Studie Nr. 3)

Die Anzahl der Studienteilnehmer betrug 43, davon waren 24 (56 %) männlich. Die Anzahl an Mehrlingen betrug 10 (23 %), davon waren 9 (23 %) Zwillingskinder und 1 (2 %) Drillingskind.

##### 4.3.1.1 Geburtsparameter (Studie Nr. 3)

Folgende Geburtsparameter wurden erhoben: siehe Tab. 13.

	<b>Median (1.;3. Quartil)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Geburtsgewicht (g) [Perzentile]</b>	766 (700;930) [33 (4;60)]	385	995
<b>Geburtslänge (cm) [Perzentile]</b>	33 (30,5;34) [25 (7;44)]	27	37
<b>Geburtskopfum- fang (cm) [Perzentile]</b>	23 (22;24,8) [31 (10;75)]	19,5	27
<b>Gestationsalter</b>	27 (26;28)	24	33

Tabelle 13: Geburtsparameter (Eiweißernährung/ GE)

##### 4.3.1.2 Entbindungsmodus (Studie Nr. 3)

In dieser Studienpopulation kamen 39 (91 %) per Sectio zur Welt.

##### 4.3.1.3 Kindliche Morbidität (Studie Nr. 3)

Zur kindlichen Morbidität konnte folgende Statistik erstellt werden: die häufigsten Diagnosen, neben der Frühgeburtlichkeit und Wachstumsretardierung (SGA), waren: siehe Tab. 14.

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl der Betroffenen (%)</b>
<b>Amnioninfektionssyndrom</b>	n= 16 (37)
<b>Atemnotsyndrom</b>	n= 13 (30)
<b>Respirator. Adaptationsstörung</b>	n= 10 (23)

Tabelle 14: kindl. Morbidität (Eiweißernährung/ GE)

#### 4.3.2 Eiweißernährung und Gesamteiweißwert nach 30 Lebenstagen (Studie Nr. 3)

Folgender Gesamteiweißwert wurde im Zeitraum 28.- 30. Lebenstag erhoben: siehe Tab. 15.

<b>Mittelwert (in g/ dl)</b>	5,1
<b>Standardabweichung (in g/ dl)</b>	0,62
<b>Minimum (in g/ dl)</b>	3,8
<b>Maximum (in g/ dl)</b>	6,8
<b>Median [1./ 3. Quartil] (in g/ dl)</b>	5,1 [4,8/ 5,5]

Tabelle 15: GE am 30. LT (Eiweißernährung/ GE)

Die Summe an Eiweiß, die die Frühgeborenen innerhalb der ersten 30 Lebenstage bekommen haben, war folgende: siehe Tab. 16.

<b>Mittelwert (in g/ kg)</b>	105
<b>Standardabweichung (in g/ kg)</b>	11
<b>Minimum (in g/ kg)</b>	76
<b>Maximum (in g/ kg)</b>	122

Tabelle 16: Eiweißernährung über 30 d (Eiweißernährung/ GE)

#### 4.3.3 Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert nach 30 Lebenstagen (Studie Nr. 3)

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Menge der Eiweißgabe nach 30 Lebenstagen und dem Gesamteiweißwert im Plasma nach 28- 30 Lebenstagen gefunden werden: siehe Tab. 17.

<b>Pearson r</b>	-0,055
<b>P- Wert (zweiseitig)</b>	0,725
<b>R<sup>2</sup></b>	0,003

Tabelle 17: Korrelation Eiweißernährung/ GE (Eiweißernährung/ GE)

#### 4.3.4 Unterschiede in der Eiweißernährung zwischen 2004- 2010 (Studie Nr. 3)

Die Menge der Eiweißgabe über 30 Tage hinweg, in g/ kg, unterschied sich im Verlauf der Jahre 2004- 2010. Folgende Statistiken wurden dazu erstellt: siehe Tab. 18.

Jahr	Mittelwert (±SD)	95 % CI	Minimum	Maximum	Anzahl der Kinder
2004	88 (±9,3)	76- 93	67	100	15
2005	95 (±9,7)	88- 102	76	107	10
2006	106 (±10,3)	100- 112	85	121	14
2007	109 (±6,0)	105- 113	102	124	13
2008	114 (±5,7)	111- 116	101	122	18
2009	112 (±8,3)	105- 118	95	121	9
2010	110 (±5,0)	107- 113	98	117	13

Tabelle 18: Summe Eiweißgabe in g/ kg von 2004- 2010

Die graphische Darstellung der Summen der Eiweißgabe über die ersten 30 Lebens- tage zeigt Abb. 8, markiert ist der jeweilige Mittelwert.

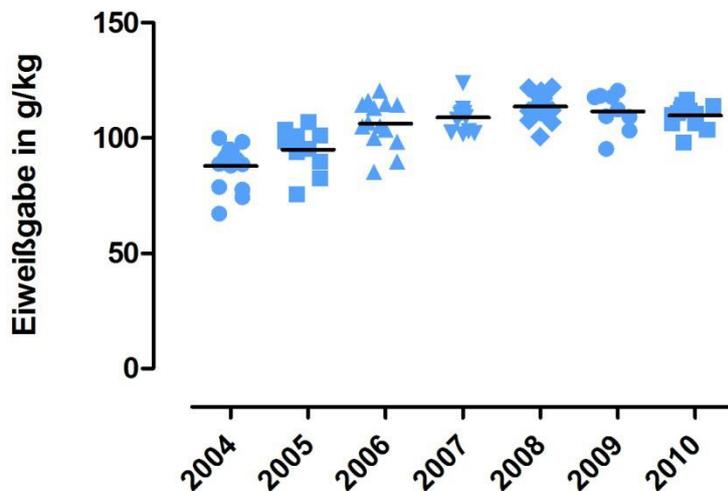


Abbildung 8: Summe der Eiweißgabe zwischen 2004- 2010

Die höhere Eiweißgabe ab 2006 führte zu keinem signifikanten Unterschied des Gesamteiweißes im Plasma nach 30 Lebenstagen. Untersucht wurden die Mittelwerte des Gesamteiweißes 2004- 2005 (MW: 5,3 g/dl ± SD: 0,4) und 2006- 2010 (MW: 5,1 g/dl ± SD: 0,7): P- Wert: 0,3914.

Das Gestationsalter der Gruppen 2004- 2005 (MW: 221 d  $\pm$  SD: 18) und 2006- 2010 (MW: 213 d  $\pm$  SD: 12) unterschied sich nicht signifikant: P- Wert: 0,0834.

#### 4.4 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4)

In diese Studie wurden 82 Frühgeborene einbezogen, davon waren 41 (50 %) männlich. Unter diesen Frühgeborenen fanden sich 3 (4 %) Drillingskinder und 17 Zwillingskinder (20 %).

##### 4.4.1 Basisdaten der Studienteilnehmer (Studie Nr. 4)

###### 4.4.1.1 Geburtssparameter (Studie Nr. 4)

Folgende Tabelle konnte zu den Geburtssparametern aller Studienteilnehmer erstellt werden: siehe Tab. 19.

	<b>Median (1.;3. Quartil)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Geburtsgewicht (g) [Perzentile]</b>	770 (689;922) [27 (11;50)]	385	995
<b>Geburtslänge (cm) [Perzentile]</b>	33 (31;34) [24 (7;41)]	27	37
<b>Geburtskopfumfang (cm) [Perzentile]</b>	23,5 (22,3;25) [31 (16;53)]	19,5	27
<b>Gestationsalter</b>	27 (26;28)	24	33

**Tabelle 19: Geburtssparameter (Wachstum/ Eiweißernährung)**

Ob sich die Frühgeborenen der Gruppen 2004- 2005 und 2006- 2010 hinsichtlich dieser Merkmale unterschieden, zeigt folgende Statistik: Hinsichtlich der Geburtsperzentilen für Gewicht, Länge und Kopfumfang konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkannt werden, ebenfalls unterschieden sich die Gruppen nicht bezüglich des Gestationsalters. Dies untersuchte der unabhängige t- Test: s. Tab. 20.

	Gestationsalter	Perzentile Geburtsgewicht	Perzentile Geburtslänge	Perzentile Geburtskopfumfang
<b>Unterschied signifikant?</b>	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>P- Wert</b>	0,4219	0,4633	0,9941	0,994

Tabelle 20: Geburtsparameter 2004- 2005 vs. 2006- 2010

#### 4.4.1.2 Entbindungsmodus (Studie Nr. 4)

In dieser Studienpopulation kamen 75 (91 %) Kinder per Sectio zur Welt.

#### 4.4.1.3 Geburtsrisiko (Studie Nr. 4)

Die häufigsten Geburtsrisiken, neben Frühgeburt und Wachstumsretardierung, wurden in Tab. 21 zusammengefasst. Eine Auflistung aller Geburtsrisiken findet sich im Anhang unter Tab. 45.

Diagnose	Anzahl der Betroffenen (%)
<b>Amnioninfektionssyndrom</b>	22 (27)
<b>Pathologischer Dopplerbefund</b>	10 (12)
<b>Pathologisches CTG</b>	15 (18)
<b>Mehrlingsschwangerschaft</b>	18 (22)
<b>Vorzeitiger Blasensprung</b>	22 (27)

Tabelle 21: Geburtsrisiken (Wachstum/ Ernährung)

Hinsichtlich der häufigsten Geburtsrisiken unterschieden sich die Gruppen 2004- 2005 und 2006- 2010 nicht (Ergebnisse des Fishers Exact Test: Amnioninfektionssyndrom: P- Wert: 0,7883; Vorzeitiger Blasensprung: P- Wert: 0,7883; pathologisches CTG: P- Wert: 0,7573; pathologischer Dopplerbefund: P- Wert: 7155; Mehrlingsschwangerschaft: P- Wert: 0,2468).

#### 4.4.1.4 Kindliche Morbidität (Studie Nr. 4)

Folgende Diagnosen zählten, neben Frühgeburt und Wachstumsretardierung, zu den häufigsten:

Amnioninfektionssyndrom, davon waren 25 (30 %) Frühgeborene betroffen. Atemnotsyndrom, davon waren 19 (23 %) betroffen. Respiratorische Adaptationsstörung, davon waren 19 (23 %) betroffen.

Bezüglich dieser häufigsten Diagnosen wurde folgender Unterschied in den Gruppen 2004- 2005 und 2006- 2010 ersichtlich: die Frühgeborenen der Gruppe 2004- 2005

litten häufiger an einer respiratorischen Adaptationsstörung (2004- 2005: 42%; 2006-2010: 16%). Hierbei sei anzumerken, dass dieser markante Unterschied durch unterschiedliche Kodierungsweisen mit beeinflusst sein könnte. Mittels Fisher`s exaktem Test wurden folgende Ergebnisse erzielt: siehe Tab. 22. Eine Auflistung der gesamten Diagnosen findet sich im Anhang unter Tab. 44.

	<b>Unterschied signifikant</b>	<b>P- Wert</b>
<b>Amnioninfektionssyndrom</b>	Nein	0,433
<b>Respiratorische Adaptationsstörung</b>	Ja	0,0195
<b>Atemnotsyndrom</b>	Nein	0,1638

**Tabelle 22: kindl. Morbidität, Test auf Unterschiedlichkeit 2004- 2005 vs. 2006- 2010**

#### **4.4.1.5 Aufenthaltsdauer (Studie Nr. 4)**

Insgesamt lag die durchschnittliche Verweildauer aller Frühgeborenen dieser Studie bei 71 ( $\pm$  SD 27) Tagen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Kinder der Gruppe 2004- 2005 lag bei: Mittelwert: 76 ( $\pm$  SD: 28) Tagen; die Aufenthaltsdauer der Kinder der Gruppe 2006- 2010 lag bei: Mittelwert: 69 ( $\pm$  SD: 26) Tagen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Mittelwerten errechnet werden: Mann- Whitney-Test: P- Wert: 0,2062.

#### **4.4.1.6 Entlassungsalter (Studie Nr. 4)**

Das Entlassungsalter lag bei der Gruppe 2004- 2005 im Mittel bei 38 ( $\pm$  SD: 4) Gestationswochen, das der Gruppe 2006- 2010 bei 37 ( $\pm$  SD: 4) Gestationswochen. Bezüglich des Entlassungsalters unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (unabhängiger t- Test: P- Wert: 0,1082).

#### **4.4.1.7 „SGA- Statistik“ (Studie Nr. 4)**

Folgende Statistik konnte zu den anthropometrischen Daten bei Geburt erstellt werden: siehe Tab. 23.

	<b>&lt; 10. Perz. Gewicht</b>	<b>&lt; 10. Perz. Länge</b>	<b>&lt; 10. Perz. Kopfumfang</b>
<b>n (%)</b>	19 (23)	22 (27)	16 (20)

**Tabelle 23: < 10. Perzentile bei Geburt (Wachstum/ Ernährung)**

Zu den anthropometrischen Daten bei Entlassung wurde folgende Statistik erstellt: siehe Tab. 24.

	< 10. Perz. Gewicht	< 10. Perz. Länge	< 10. Perz. Kopfumfang
n (%)	39 (48)	62 (76)	44 (54)

Tabelle 24: < 10. Perzentile bei Entlassung (Wachstum/ Ernährung)

#### 4.4.2 Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter- Unterschiede in den Zeiträumen 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 4)

##### 4.4.2.1 Eiweißgabe 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 4)

Die Auswirkungen der unterschiedlichen Eiweißgabe in den Perioden 2004- 2005 und 2006- 2010, innerhalb der ersten 30 Lebenstage, wurden hier untersucht.

Die Summe der Eiweißgabe innerhalb der ersten 30 Lebenstage für diese Perioden zeigt Abb. 9, auch dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung.

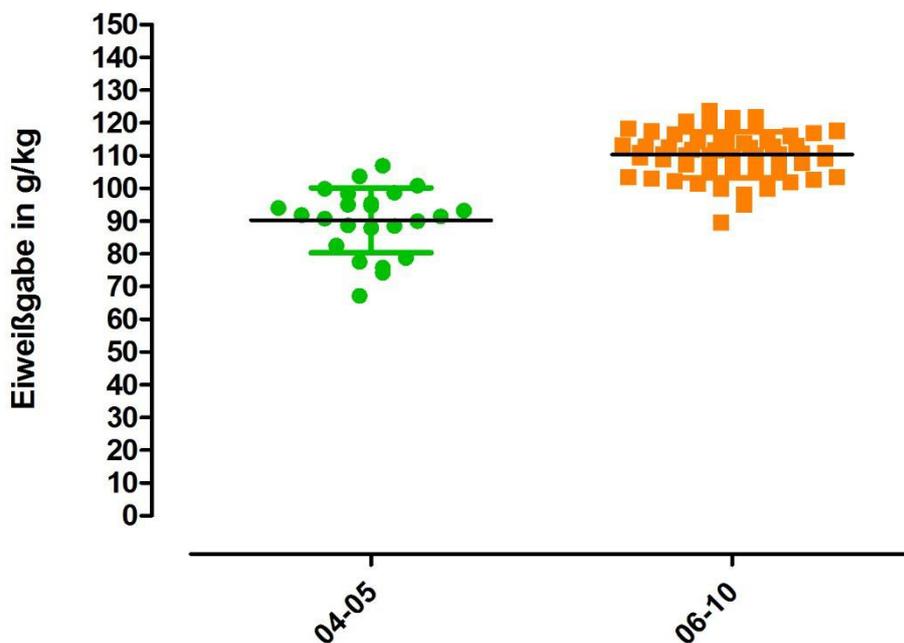


Abbildung 9: Menge der Eiweißgabe 04-05 vs. 06-10

Die Bestätigung des Unterschieds der Eiweißgabe 2004- 2005 und 2006- 2010 lieferte folgendes Ergebnis des Mann- Whitney- Tests: die Mittelwerte waren signifikant unterschiedlich, bei einem P- Wert: < 0,0001. Der Mittelwert der Eiweißgabe 2004- 2005 lag bei 90 ( $\pm$  SD: 10) g/ kg, der Mittelwert der Eiweißgabe 2006- 2010 lag bei 110 ( $\pm$  SD:

7) g/ kg. Die Anzahl der Kinder, die in die Berechnung für 2004- 2005 einbezogen wurden, war 24, die der Kinder 2006- 2010: 58.

Die durchschnittliche Menge an Eiweiß, das die Kinder pro Tag bekommen haben, belief sich demnach auf 3,0 g/kg (SD: 0,3) in den Jahren 2004- 2005 und auf 3,7 g/kg (SD: 0,2) in den Jahren 2006- 2010, gezeigt in Abb. 10. Dadurch unterschieden sich die Mittelwerte der täglichen, durchschnittlichen Eiweißgabe signifikant voneinander, ungepaarter t- Test, P- Wert: < 0,0001.

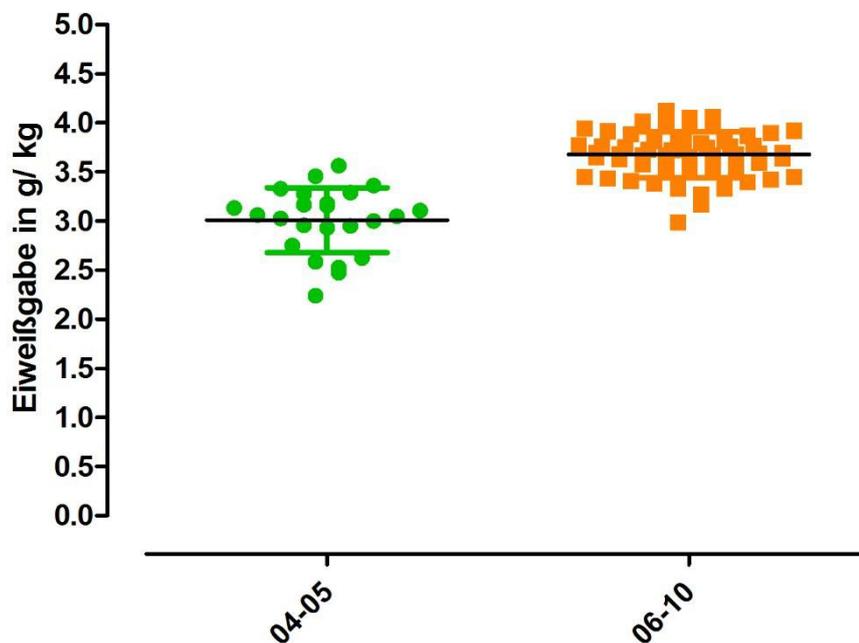


Abbildung 10: durchschnittliche Eiweißgabe pro Tag, 2004- 2005 vs. 2006- 2010

#### 4.4.2.2 Wachstumsparameter 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 4)

Um den Verlauf der Wachstumsparameter Gewicht, Länge und Kopfumfang während des stationären Aufenthaltes zu verfolgen, wurden die Perzentilen bei Geburt und bei Entlassung angesehen. Perzentilenshift bedeutet hier, die Differenz zwischen Entlassungsperzentile und Geburtsperzentile (Entlassungsperzentile - Geburtsperzentile). Außerdem wurden die absoluten Zahlen miteinander verglichen. Die folgenden Tabellen zeigen die absoluten Werte der Wachstumsparameter bei Geburt und Entlassung, sowie diesbezüglich die Signifikanz der Unterschiede der Jahrgänge 2004- 2005 und 2006- 2010, siehe Tab. 25 und 26.

	<b>Median Geburtsgewicht in g (1./3. Quartil)</b>	<b>Median Geburtslänge in cm (1./3. Quartil)</b>	<b>Median Geburtskopfumfang in cm (1./3. Quartil)</b>
<b>2004- 2005</b>	773 (660/956)	33 (31/34,5)	24 (22,5/24,5)
<b>2006- 2010</b>	770 (689/915)	32,5 (30,5/34)	23 (22/25)
<b>Unterschied zwischen 04-05 und 06-10 signifikant</b>	Nein	Nein	Nein
<b>Unabhängiger t- Test P-Wert (R<sup>2</sup>)</b>	0,6731 (0,002237)	0,3926 (0,009151)	0,6261 (0,002982)

**Tabelle 25: Geburtswachstumsparameter 04-05 vs. 06-10**

	<b>Median Entlassungsgewicht in g (1./3. Quartil)</b>	<b>Median Entlassungslänge in cm (1./3. Quartil)</b>	<b>Median Entlassungskopfumfang in cm (1./3. Quartil)</b>
<b>2004- 2005</b>	2274 (1969/2823)	44,5 (41/47)	32 (30/35)
<b>2006- 2010</b>	1798 (1505/2500)	41 (38,5/44,5)	29,5 (27,5/32)
<b>Unterschied zwischen 04-05 und 06-10 signifikant</b>	Ja	Ja	Ja
<b>Unabhängiger t- Test P-Wert (R<sup>2</sup>)</b>	0,0334 (0,05532)	0,0261 (0,06037)	0,0025 (0,1083)

**Tabelle 26: Entlassungswachstumsparameter 04-05 vs. 06-10**

Der durchschnittliche Zuwachs an Gewicht, Länge und Kopfumfang während des stationären Aufenthaltes ist in Tab. 27 dargestellt. Zudem werden die Unterschiede der Jahrgänge 2004- 2005 und 2006- 2010 diesbezüglich gezeigt.

	<b>Gewichtszuwachs in g/ d Median (1./ 3. Quar- til)</b>	<b>Längenzuwachs in cm/ d Median (1./ 3. Quar- til)</b>	<b>Kopfumfangzu- wachs in cm/ d Median (1./ 3. Quar- til)</b>
<b>2004-2005</b>	21 (18/ 23)	0,14 (0,13/ 0,16)	0,11 (0,1/ 0,12)
<b>2006-2010</b>	17 (14/ 21)	0,14 (0,12/ 0,16)	0,09 (0,08/ 0,11)
<b>Unterschied zwi- schen 04-05 und 06-10 signifikant</b>	Ja	Nein	Ja
<b>Unabhängiger t- Test: P- Wert (R<sup>2</sup>)</b>	0,0079 (0,08499)	0,4060 (0,008649)	0,0004 (0,1442)

**Tabelle 27: Zuwachs an Gewicht, Länge, Kopfumfang**

Die Perzentilen der Entlassungsparameter Gewicht, Länge und Kopfumfang sind in den folgenden Abbildungen dargestellt, jeweils mit eingezeichnet sind Mittelwert und Standardabweichung: siehe Abb. 11, 12,13.

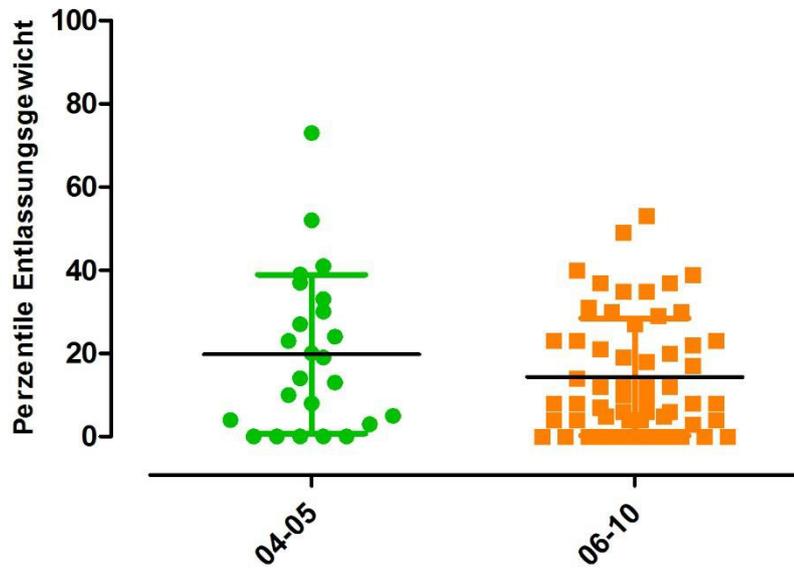


Abbildung 11: Perzentilen Entlassungsgewicht 2004- 2005 vs. 2006- 2010

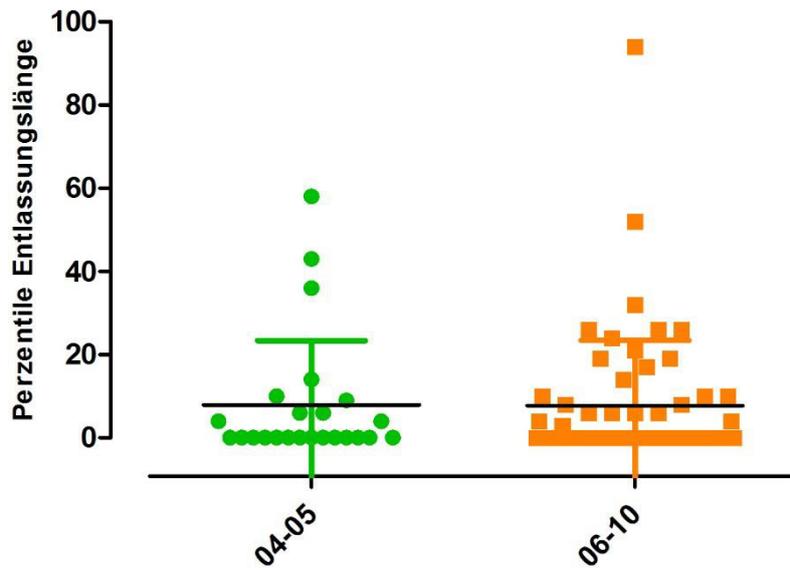
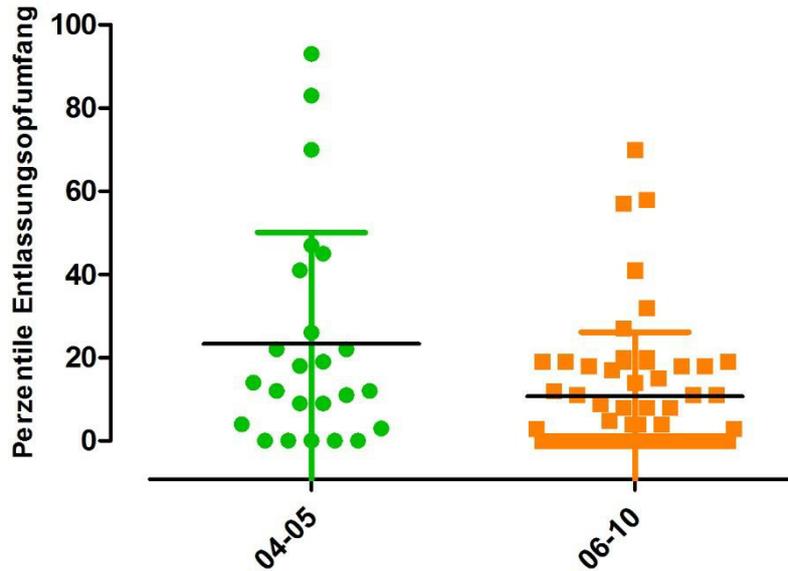


Abbildung 12: Perzentilen Entlassungslänge 2004- 2005 vs. 2006- 2010



**Abbildung 13: Perzentilen Entlassungskopfumfang 2004- 2005 vs. 2006- 2010**

Ob es Unterschiede zwischen den Frühgeborenen der Gruppen 2004- 2005 und 2006- 2010 bezüglich der Perzentilen für Entlassungsgewicht, -länge, -kopfumfang gab, wurde mit folgender Tabelle dargestellt: siehe Tab. 28.

	<b>Perzentile Entlassungsgewicht</b>	<b>Perzentile Entlassungslänge</b>	<b>Perzentile Entlassungskopfumfang</b>
<b>Unterschied signifikant?</b>	Nein	Nein	Ja
<b>Mann- Whitney-Test P - Wert</b>	0,2934	0,9591	0,0174

**Tabelle 28: Unterschied zwischen Perzentilen Entlassungsgewicht, -länge, -kopfumfang 2004- 2005 vs. 2006- 2010**

#### **4.4.2.3 „SGA- Statistik“ 2004- 2005 vs. 2006- 2010 (Studie Nr. 4)**

Tab. 29 zeigt den Anteil der Frühgeborenen, die bezüglich der Entlassungsparameter Gewicht, Länge und Kopfumfang unter die 10. Perzentile fielen. Mittels Fishers Exact Test wurde untersucht, ob sich die Gruppen diesbezüglich unterschieden.

	Gewicht n (%)	Länge n (%)	Kopfumfang n (%)
2004- 2005	11 (44)	21 (84)	12 (48)
2006- 2010	32 (39)	45 (78)	41 (71)
Unterschied zwischen 04-05 und 06-10 signifikant	Nein	Nein	Nein
Fishers Exact Test P- Wert	0,3317	1,0	0,0879

Tabelle 29: < 10. Perzentile bei Entlassung 2004- 2005 vs. 2006- 2010

#### 4.4.2.4 Perzentilenshift 2004- 2005 und 2006- 2010 (Studie Nr. 4)

Die Anzahl der Frühgeborenen zur Berechnung des Perzentilenshifts waren in der Gruppe 2004- 2005: 24, in der Gruppe 2006- 2010: 58. Der Perzentilenshift für Gewicht, Länge und Kopfumfang ist in folgenden Abbildungen dargestellt, ebenfalls eingezeichnet sind Mittelwert und Standardabweichung, s. Abb.14, 15,16.

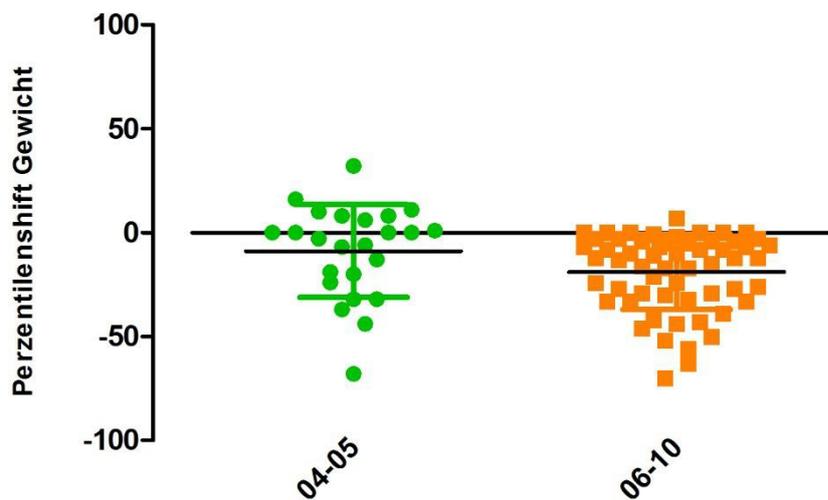


Abbildung 14: Perzentilenshift Gewicht

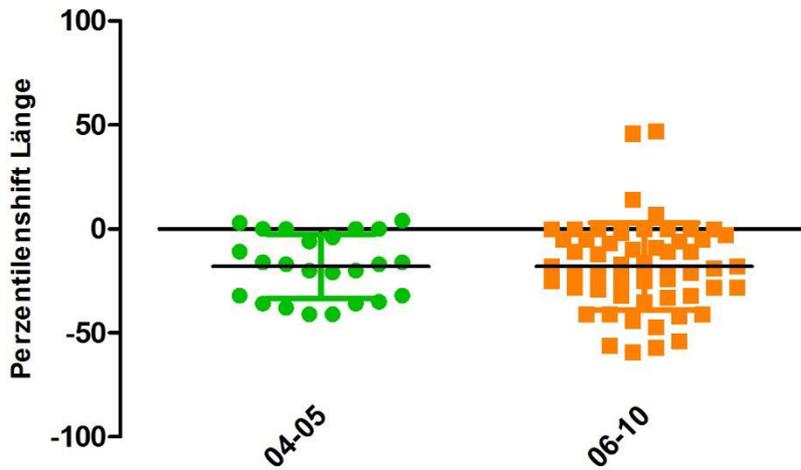


Abbildung 15: Perzentilenshift Länge

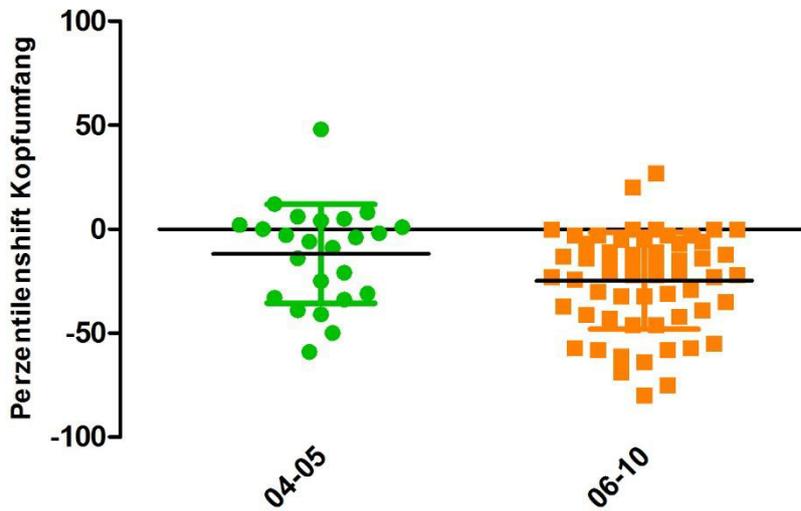


Abbildung 16: Perzentilenshift Kopfumfang

Diese Abbildungen drückt Tabelle 30 in Zahlen aus. Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, sowie die Signifikanz der diesbezüglichen Unterschiede zwischen den Gruppen 2004- 2005 und 2006- 2010.

	<b>Perzentilenshift Gewicht</b>	<b>Perzentilenshift Länge</b>	<b>Perzentilenshift Kopfumfang</b>
<b>2004- 2005</b>	-9 ± 22	-18 ± 15	-12 ± 24
<b>2006- 2010</b>	-19 ± 18	-18 ± 20	-25 ± 23
<b>Unterschied signi- fikant</b>	Ja	Nein	Ja
<b>Mann- Whitney- Test P- Wert</b>	0,0117	0,7019	0,0185

**Tabelle 30: Perzentilenshift 2004- 2005 vs. 2006- 2010**

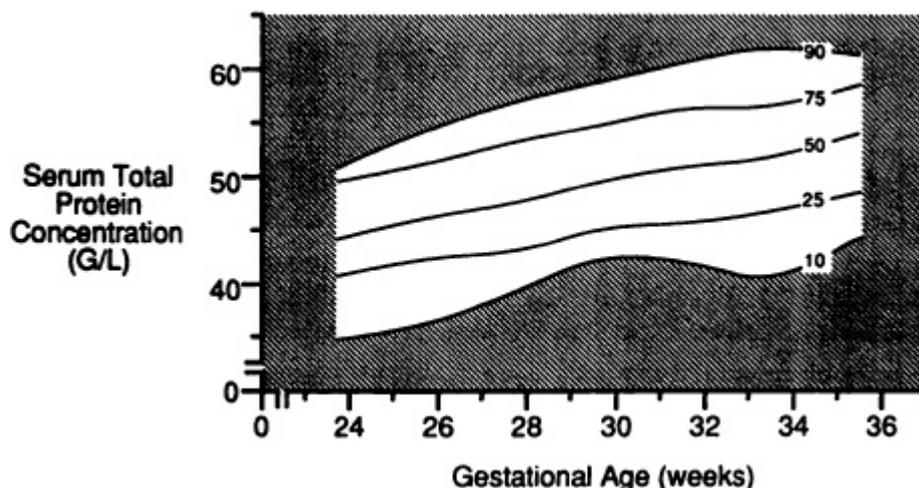
## 5 Diskussion

Zielsetzung dieser Doktorarbeit war es, die Einflüsse der Eiweißernährung von Frühgeborenen auf Gesamteiweißwert und Wachstumsparameter zu untersuchen. Außerhalb der, meist optimalen, Ernährung im Mutterleib, müssen die Frühgeborenen sich an die extrauterinen Bedingungen anpassen. Viele Autoren fordern hier diese Bedingungen, v. a. was die Ernährung betrifft, so nahe wie möglich an die intrauterinen Bedingungen anzupassen.

### 5.1 Studie Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und während stationärem Verlauf (Studie Nr. 1 und 2)

Augenmerk wurde in dieser Doktorarbeit u. a. auf den Gesamteiweißwert im Plasma gelegt. Um diesen, nach Einfluss der extrauterinen Bedingungen, mit dem ursprünglichen, annähernd intrauterinen Gesamteiweißwert vergleichen zu können, fehlten bislang Gestationsalter- bezogene Referenzwerte, sowohl für den Gesamteiweißwert ohne, als auch unter Einfluss extrauteriner Bedingungen. Tietz [43] versuchte 1995 Referenzwerte für das Gesamteiweiß im Plasma zu erstellen, für Frühgeborene galt hier als Richtwert: 3,6- 6,0 g/ dl. Keine aktuelle Studie versuchte jedoch den Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und im weiteren Verlauf, bezogen auf die jeweilige Gestationswoche, zu definieren. Tietz Referenzwert für Frühgeborene umfasste einen weiten Zeitraum. Wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, kann für jede Gestationswoche ein eigener, definierter Gesamteiweißwert ermittelt werden. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9052 zwischen dem Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und der jeweiligen Gestationswoche, konnte gezeigt werden, dass der Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag von der Gestationswoche abhängig zu sein scheint. Anhand dieser Referenzwerte kann nun spezifischer beurteilt werden, wie der Gesamteiweißhaushalt des Frühgeborenen am ersten Lebenstag ist. Kaum beeinflusst von den extrauterinen Lebensbedingungen, weil i. d. R. direkt nach Geburt bestimmt, gaben diese Gesamteiweißwerte außerdem einen Einblick, wie der intrauterine Gesamteiweißverlauf annähernd sein könnte- ohne eine Risiko behaftete Cordozentese durchführen zu müssen. Dass dies nur Annäherungen an den intrauterinen Gesamteiweißverlauf sein können, ist klar, denn die Umstände der Geburt und der

unmittelbaren antenatalen und postnatalen Phase beeinflussen den Gesamteiweißwert und konnten in dieser Studie nicht einberechnet werden. Somit sollte hier nicht vom intrauterinen Gesamteiweißverlauf per se gesprochen werden, für den Vergleich mit dem Gesamteiweißverlauf während des stationären Aufenthaltes jedoch wurde der Gesamteiweißverlauf am ersten Lebenstag als annähernd intrauteriner, zumindest nicht von der extrauterinen Ernährung beeinflusster, Gesamteiweißverlauf angenommen. Im Hinblick auf in der Literatur anzufindende Referenzangaben für das Gesamteiweiß im Serum für Frühgeborene, fielen die hier gefundenen Werte in den beschriebenen Bereich: Tietz: 3,6- 6,0 g/ dl [43], Nadeau: 3,79- 6,11 g/ dl [44]; Gesamteiweißmedian während stationärem Aufenthalt: 4,2- 5,1 g/ dl. Auch Zlotkin et al versuchten 1987 [45] Referenzwerte für das Gesamteiweiß von Frühgeborenen zu etablieren. Ähnlich wie in dieser Studie wurde versucht, Gestationswochen- bezogen, Referenzwerte zu benennen: siehe Abb. 17 und Tab.31.



**Abbildung 17: Gesamteiweiß- Referenzwerte von Zlotkin**

Auch bei der Untersuchung des Gesamteiweißwertes, während des stationären Aufenthaltes, konnte eine signifikante Korrelation zwischen Gestationsalter und Gesamteiweißwert ausgemacht werden. Womit eine Variable identifiziert wurde, die den Gesamteiweißwert deutlich beeinflussen kann: das Gestationsalter. Damit werden die Ergebnisse Zlotkins [45] bestätigt, auch hier konnte die Abhängigkeit des Gesamteiweißes im Serum von dem Alter der Frühgeborenen gezeigt werden. Wie Abb. 6 deutlich zeigen konnte, wich der Verlauf des Gesamteiweißes unter extrauterinen Bedingungen deutlich von dem Verlauf am ersten Lebenstag ab. Die Tendenz hin zu höheren Gesamteiweißwerten unter extrauterinen Bedingungen war in dieser Studie

deutlich zu erkennen. Die Ursachen dieses Phänomens waren sicher unterschiedlicher Natur. Der Stress- und Krankheitszustand der Frühgeborenen während des stationären Aufenthaltes könnte den Gesamteiweißwert hin zu höheren Werten durch die Generierung von Akute- Phase- Proteinen beeinflusst haben. Außerdem könnte ein restriktiv gehandhabtes Flüssigkeitsregime auf Grund von Atem- oder anderen Problemen zu einer relativen Dehydratation geführt haben, die ebenfalls den Gesamteiweißwert heben würde [46]. Schwerpunkt dieser Doktorarbeit war es, den Einfluss der Eiweißernährung zu untersuchen. Die Perzentilenkurven von Zlotkin betrachtend (Abb.17), ähnelten die Gesamteiweißwerte des stationären Verlaufs dieser Doktorarbeit denen von Zlotkin- wobei eine Tendenz zu leicht höheren Werten bei Zlotkin beobachtet werden konnte, siehe Tab. 31.

	<b>24. SSW</b>	<b>28. SSW</b>	<b>33. SSW</b>
<b>Zlotkin [45] 50. (25./ 75.) Perz.</b>	4,4 (4,1/ 5,0)	4,7 (4,3/ 5,4)	5,2 (4,7/ 5,7)
<b>Studie GE während stat. Verlauf 04-10 50. (25./ 75.) Perz.</b>	4,2 (4,0/ 4,5)	4,6 (4,2/ 5,2)	4,9 (4,5/ 5,3)
<b>Studie GE während stat. Verlauf 04-05 50. (25./ 75.) Perz.</b>	4,0 (3,8/ 4,3)	4,4 (4,1/ 5,2)	4,9 (4,5/ 5,3)
<b>Studie GE während stat. Verlauf 06-10 50. (25./ 75.) Perz.</b>	4,3 (4,2/4,6)	4,7 (4,2/ 5,1)	4,9 (4,5/ 5,3)

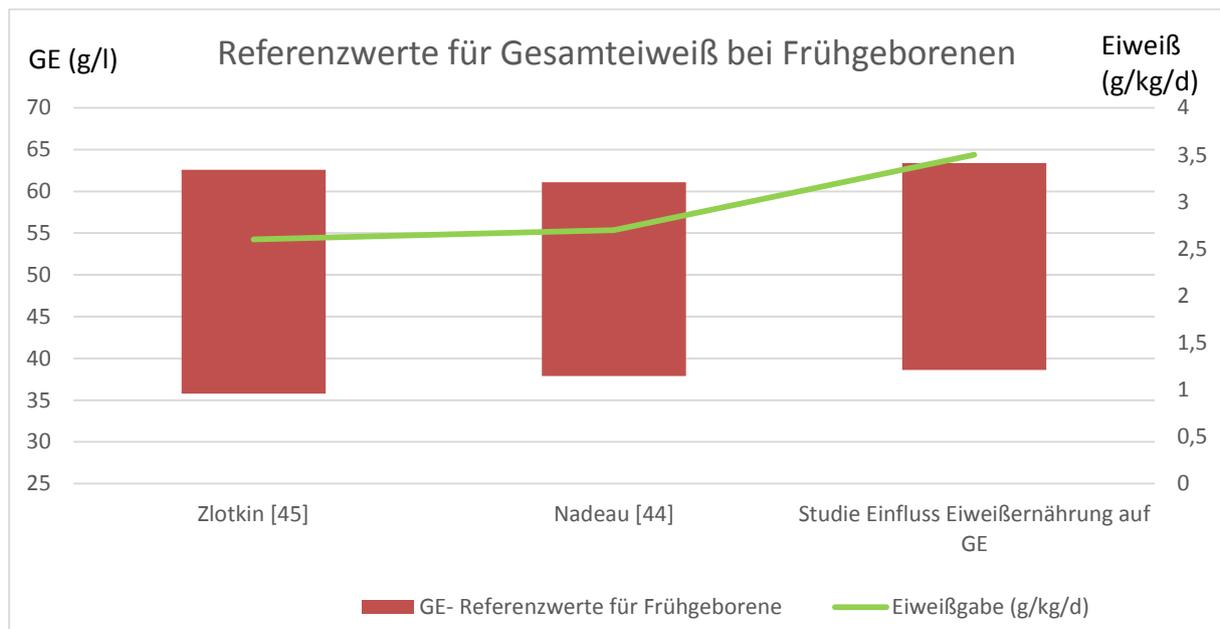
**Tabelle 31: Vergleich Studie von Zlotkin und Studie GE während stat. Verlauf**

Zwei Jahrzehnte lagen zwischen Zlotkins Studie und dieser und damit zwei völlig verschiedene Ernährungs- und Versorgungsregimes. Der Verlauf des Gesamteiweißes, Gestationswochen- bezogen, unter stationären Bedingungen blieb jedoch annähernd ähnlich. Inwieweit sich Veränderungen in der Eiweißernährung auf den Gesamteiweißwert im Blut auswirken können, sollte ebenfalls in dieser Doktorarbeit untersucht werden. Ab 2006 wurde die Eiweißzufuhr der Frühgeborenen in der Maistraße erhöht. Wie Abb. 7 zeigt, veränderten sich, mit Umstellung der Eiweißernährung, auch die Gesamteiweißverläufe im Plasma. Der Gesamteiweißverlauf ab 2006 zeigte höhere Gesamteiweißwerte. Zwar war der Unterschied zwischen den Medianen des Gesamteiweißes 2004- 2005 und 2006- 2010 nicht signifikant, tendenziell aber vorhanden. Da ab 2006 die Eiweißzufuhr gesteigert wurde, vgl. Abb. 9, könnte der

Schluss zugelassen werden, dass sich die Eiweißernährung auf den Gesamteiweißwert im Plasma auswirkt. Falls sich die Eiweißernährung auf den Gesamteiweißwert im Plasma auswirken sollte, dann vermutlich nur marginal. Dafür spricht die fehlende Signifikanz des Unterschieds zwischen den Gesamteiweißwerten 2004-2005 und 2006-2010, als auch ähnliche Gesamteiweißwerte zwischen Zlotkin [45] und dieser Studie, vgl. Tab. 31. Jedoch zeigt der deutliche Unterschied zwischen den Gesamteiweißwerten im Plasma am ersten Lebenstag und während des stationären Verlaufs, dass die extrauterinen Lebensbedingungen starken Einfluss auf den Gesamteiweißwert auszuüben scheinen.

## **5.2 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert (Studie Nr. 3)**

Es waren kaum aktuelle Studien zu finden, die den Gesamteiweißwert unter dem Gesichtspunkt der Eiweißernährung betrachtet haben. Diese Lücke sollte mit dieser Studie geschlossen werden. Aus den in den Studien, Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und während des stationärem Aufenthaltes, gewonnenen Ergebnissen dieser Doktorarbeit, wurde ersichtlich, dass sich im Laufe des extrauterinen Lebens eine Wandlung vollzieht, die den Gesamteiweißwert, Gestationswochen- bezogen, anzuheben scheint. Wie groß der Einfluss der Eiweißernährung auf den Gesamteiweißwert im Serum ist, sollte durch die Gegenüberstellung von Gesamteiweißwert nach 30 Lebens- und damit Ernährungstagen und der Summe an in diesem Zeitraum verabreichten Eiweiß, untersucht werden. Dabei konnte keine Korrelation gefunden werden (Pearson  $r: 0,08226$ , P- Wert:  $0,5868$ ). Dieses Ergebnis bestätigte die schon vor Jahrzehnten erhobenen Ergebnisse von Nadeau et al [44]. Auch hier wurde keine Korrelation zwischen Eiweißaufnahme und Gesamteiweiß im Serum gefunden. Auch Bhatia et al [47] untersuchten den Einfluss verschiedener Eiweißgaben auf den Gesamteiweißwert und fanden keine Unterschiede. Die von Nadeau [44], Tietz [43] und Zlotkin [45] berechneten Referenzwerte für Gesamteiweiß stimmten in etwa mit denen in dieser Doktorarbeit erhobenen Referenzwerte überein- und das trotz einer viel niedrigeren Eiweißgabe, die in den 80ern und 90ern üblich war, siehe Abb. 18 (dargestellt sind der Bereich  $MW \pm 2 SD$ ).



**Abbildung 18: GE Referenzwerte bei Frühgeborenen**

Die These, dass sich die Eiweißernährung im Gesamteiweißwert der Frühgeborenen widerspiegelt, ist nicht komplett zu widerlegen. Der sichtbare Unterschied zwischen den Gesamteiweißverläufen im Blut der Jahre 2004- 2005 und 2006- 2010, könnte auf einen Einfluss der Eiweißernährung hinweisen. Die Spannweite des verabreichten Eiweißes in dieser Studienpopulation ist nicht sehr groß gewesen (Median (25./75. Perzentile): 108 (100/ 113)). So könnte die Eiweißfütterung dieser Studienpopulation zu homogen gewesen sein, als dass man Unterschiede im Gesamteiweißwert im Blut hätte messen bzw. berechnen können. Unter Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie, der Studie GE während stationärem Verlauf (Studie Nr. 2) und der oben erwähnten Studien, ist ein Zusammenhang zwischen der Eiweißernährung und dem Gesamteiweißwert im Serum zwar möglich, aber eher als unwahrscheinlich und wenn, als sehr marginal, einzustufen.

### **5.3 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4)**

Trotz erheblicher Veränderungen in der neonatologischen Betreuung in den letzten Jahren und Jahrzehnten, ist es der modernen Medizin noch nicht gelungen, das Wachstum der Frühgeborenen an gleichaltrige, termingeborene Vergleichsgruppen anzupassen. Mercier et al [48] konnten in einer groß angelegten Follow- up Studie zeigen, dass ELBW- Kinder (extremely low birth weight, < 1000 g Geburtsgewicht) im Alter von 18- 24 Monaten, was Wachstum und Behinderung angeht, stark benachteiligt

sind: 46 % lagen unter der 10. Perzentile für das Gewicht, 22 % für den Kopfumfang und 16 % waren bei beiden Parametern unter der 10. Perzentile. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Schweizer in einem landesweiten Survey [49]: bei den Frühgeborenen (< 32 Gestationswochen) im Alter von ca. 24 Monaten lagen 41 % unter der 10. Perzentile für Gewicht, 33 % unter der 10. Perzentile für Länge und 21 % unter der 10. Perzentile für Kopfumfang. Diekmann et al [50] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass zum Zeitpunkt des Termins, ein Großteil der Frühgeborenen unter die 10. Perzentile fielen. Dieser Trend scheint sich in der weiteren Kindheit fortzusetzen, Cooke et al [51] untersuchten extrem Frühgeborene (< 32 Gestationswochen) im Alter von 7 Jahren und fanden auch hier, dass diese Kohorte leichter, kleiner und mit kleinerem Kopfumfang waren als gleichaltrige Termingeborene. Das folgenschwere Problem dieser Wachstumsprobleme scheinen neurokognitiven Defizite zu sein [48, 51-55], die sich auf das gesamte Leben auswirken können: Lernschwächen in der Schule, niedriger IQ, motorische Defizite. Konsequenterweise musste nach Ursachen für diese Wachstumsbehinderung gesucht werden. Einen Beitrag dazu sollte diese Studie liefern. Wirken sich Veränderungen in der Menge an zugeführtem Eiweiß innerhalb der ersten 30 Lebenstage auf das Wachstum aus? Kann die momentan verabreichte Eiweißmenge innerhalb der ersten 30 Lebenstage das Wachstumsdefizit der Frühgeborenen lindern? Um diese wichtigen Fragen zu beantworten, wurde die Menge an zugeführtem Eiweiß (sowohl parenteral als auch enteral) innerhalb der ersten 30 Lebenstage betrachtet und die Wachstumsentwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang zwischen Geburt und Entlassung. Als Entlassung war sowohl die Entlassung nach Hause definiert, als auch die Verlegung in eine andere Klinik. Die retrospektive Analyse erfolgte über einen Zeitraum, in dem das Eiweißnährungsregime der neonatologischen Station der Maistraße geändert wurde. Wie Abb. 8 und 9 zeigen, wurde in den Jahren 2004 und 2005 weniger Eiweiß verabreicht, als zwischen 2006-2010. 2004-2005 erhielten die Frühgeborenen dieser Studie im Mittel  $3,0 (\pm \text{SD } 0,3)$  g/ kg/ d Eiweiß innerhalb der ersten 30 Lebenstage, während 2006-2010 die Frühgeborenen im Mittel  $3,7 (\pm \text{SD } 0,2)$  g/ kg/ d erhielten. Konnte diese Eiweißsteigerung einen positiven Effekt auf das Wachstum erzielen? Entgegen den Erwartungen verbesserte sich das Wachstum dieser Kohorte nicht durch die höhere Eiweißgabe. Wie Abb. 11-16 andeuten, bestand sogar ein Trend hin zu schlechterem Wachstum bei der

Gruppe der höheren Eiweißgabe. Im Gewichtsverlauf konnte ein signifikanter Unterschied (P- Wert: 0,0117) zwischen den beiden Gruppen berechnet werden, hier verloren die Frühgeborenen 2006- 2010 im Schnitt 10 Perzentilen mehr an Gewicht als die Frühgeborenen 2004- 2005. Für den Kopfumfang konnten ebenfalls größere Wachstumsverluste in den Jahren 2006- 2010 beobachtet werden: die Frühgeborenen der Gruppe 2006- 2010 verloren im Schnitt 13 Perzentilen mehr, als die Frühgeborenen der Gruppe 2004- 2005. Auch dieser Unterschied war signifikant (P- Wert: 0,0185). Betrachtet man dabei den täglichen Zuwachs an Gewicht und Kopfumfang während des stationären Aufenthaltes, spiegeln sich diese Ergebnisse wider: während 2004- 2005 ein täglicher Gewichtszuwachs von 21 g erzielt wurde, nahmen die Kinder der Kohorte 2006- 2010 nur 17 g zu, der Unterschied war signifikant (P- Wert: 0,0079). Der tägliche Zugewinn an Kopfumfang unterschied sich ebenfalls signifikant (P- Wert: 0,0004) zwischen diesen beiden Gruppen: der Zuwachs lag bei der Gruppe 2004- 2005 bei 11 mm, 2006- 2010 bei 9 mm. Dies zeigt sich auch im signifikanten Unterschied der Kopfumfangsperzentilen bei Entlassung, vgl. Tab. 28. Die Ergebnisse stehen im Kontrast zu denen von Collins et al [57]: bei dem Vergleich von zwei verschiedenen Einrichtungen kamen sie zu dem Schluss, dass bei höherer Eiweiß- und Energieaufnahme die Gewichtszunahme besser wäre. Auch Lucas et al [58] fanden bei einer Eiweiß- reicheren Diät bessere Gewichts- und Kopfumfangszunahmen innerhalb der neonatalen Periode. De Boo et al folgerten aus ihrer Studie, dass verbessertes Wachstum, zumindest teilweise, durch eine erhöhte Eiweißdepotbildung zustande kommt [26].

Viele Autoren kamen bei der Suche nach der optimalen Eiweißzufuhr zu dem Ergebnis, dass mind. 3 g/ kg/ d zugeführt werden sollten (Premji et al [56], Thureen et al [21]). In der Studie von Thureen et al [21] führte eine Eiweißzufuhr von 3 g/ kg/ d zu einer erhöhten Rate an Eiweißdepotbildung bei den Frühgeborenen. Daher empfahlen sie mind. 3 g/ kg/ d zuzuführen, um eine postnatale Unterernährung zu vermeiden. Angesichts dieser Empfehlungen rangieren auch die Kinder der Gruppe 2004- 2005 im empfohlenen Bereich. Es könnte dabei angenommen werden, dass 3 g/ kg/ d die ausreichende Menge sein könnte, um Wachstum zu generieren und das Plus an Eiweiß der Kinder 2006- 2010 keinen weiteren Einfluss auf das Wachstum ausüben würde.

Auch Bhatia et al [47] untersuchten die Auswirkungen einer eiweißreichen Diät (3,1-3,8 g/ kg/ d) bzw. einer eiweißärmeren Diät (2,6 g/ kg/ d) auf das Wachstum. Sie stellten, ähnlich wie in dieser Studie, keinen Vorteil bezüglich Gewichtszunahme und Kopfwachstum in der Gruppe der hohen Eiweißzufuhr, fest. Clark et al [59] kamen ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen, beim Vergleich zweier Frühgeborenenengruppen, die eine erhielt durchschnittlich 2,5 g/ kg/ d Eiweiß, die andere 3,5 g/ kg/ d, konnten nach 28 Tagen keine Wachstumsvorteile bei der Gruppe der höheren Eiweißzufuhr ausgemacht werden. Bei der Bestimmung von Ursachen des Ergebnisses dieser Doktorarbeit, können folgende Schlüsse zugelassen werden: das Wachstum wird nicht allein von der Ernährung beeinflusst- Faktoren, die hier nicht berücksichtigt wurden, könnten zu dem größeren Wachstumsverlust der Gruppe 2006- 2010 und dem allgemein schlechten Wachstum aller Studienkinder beigetragen haben- zu nennen wären z. B. Beatmungsparameter, Medikamente und genetische Faktoren. Hay fasste in seiner Studie zusammen, dass ausreichend Sauerstoff essentiell für das Wachstum sei, eine Unterversorgung mit Sauerstoff könnte zu weniger Eiweißsynthese und damit weniger Wachstum führen [36]. Folglich beeinflussen Faktoren wie Anämie das Wachstum entscheidend und könnten ebenfalls Einfluss auf das Ergebnis dieser Studie ausgeübt haben. Embleton et al [60] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass ca. 45 % der Wachstumsvariationen von der Ernährung beeinflusst werden, 7 % durch das Geburtsgewicht. Übrig bleibt ein großer Teil an nicht- ernährungsbedingten Faktoren, die das Wachstum beeinflussen und hier nicht berücksichtigt wurden. Jedoch gab Ziegler in seiner Studie zu bedenken, dass es einen engen Zusammenhang zwischen Eiweißzufuhr und Wachstum zu geben scheint und dass v.a. eine zu niedrige Eiweißzufuhr bei Frühgeborenen zu langsamerem Wachstum führt [28]. Berry et al [61] versuchten Faktoren auszumachen, die das Wachstum von Frühgeborenen, < 1000 g, innerhalb der ersten 56 Lebenstage beeinflussen und kamen zu folgendem Ergebnis: die Dauer der Beatmung, als auch eine Dexamethasontherapie und offener Ductus arteriosus Botalli schienen z.T. zu dem Wachstumsdefizit dieser Studienkohorte beigetragen zu haben.

Die Berechnung der zugeführten Eiweißmenge bei Muttermilch gefütterten Frühgeborenen, beruhte in der neonatologischen Station der Maistraße auf Schätzwerten für den Eiweißgehalt der Muttermilch. Arslanoglu et al [62] gingen in ihrer Studie davon

aus, dass der Eiweißgehalt in Muttermilch erheblich variiert und dem bei der Berechnung der benötigten Eiweißmenge Rechnung getragen werden müsste. In ihrer 2006 veröffentlichten Studie gaben sie zwei hauptsächliche Gründe für eine inadäquate Eiweißaufnahme der Frühgeborenen (VLBW) an: ein zu niedriger Eiweißgehalt des Fortifiers (Muttermilchverstärker) und der variable Eiweißgehalt der Muttermilch. Die zu niedrige Eiweißaufnahme der Frühgeborenen sahen sie als Grund für das postnatale Wachstumsdefizit. In ihrer Versuchsreihe etablierten sie ein individualisiertes Eiweißgabe-Regime. Als Marker der Eiweißaufnahme nahmen sie die Harnstoffkonzentration im Blut. Je nach dieser Konzentration wurde in der Versuchsgruppe die Muttermilch-Fortifikation angeglichen. Dabei erhielt die Versuchsgruppe innerhalb der Studienzeit mehr Eiweiß (Versuchsgruppe: 2,9/ 3,2/ 3,4 g/ kg/ d während der 1./ 2./ 3. Versuchswoche, Kontrollgruppe: 2,9/ 2,9/ 2,8 g/ kg/ d). Das von ihnen erwartete Ergebnis trat ein und die Endpunkte des Outcomes, Gewicht und Kopfumfang, waren in der Gruppe der höheren Eiweißaufnahme signifikant größer als bei der Vergleichsgruppe. Auch Polberger et al [63] versuchten ein Eiweißgabe-Regime zu entwickeln, das dem variablen Eiweißgehalt der Muttermilch Rechnung trägt, mit dem Hintergedanken, dass durch den variablen Eiweißgehalt der Muttermilch, es bei einer Fortifikation entweder zu einer Eiweißüberernährung oder -unterernährung kommen könnte. Weber et al [64] konnten ebenfalls zeigen, dass der Eiweißgehalt der Muttermilch von VLBW- Frühgeborenen sehr variabel ist und empfahlen daher ein individualisiertes Ernährungsregime, das dem Rechnung trägt. Angesichts der recht hohen berechneten Eiweißaufnahme der Frühgeborenen der Maistraße (ca. 3,7 g/ kg/ d) ab 2006 wären bessere Wachstumsergebnisse zu erwarten gewesen. Ob der Rahmen der Eiweißvariation in der gefütterten Muttermilch so groß gewesen ist, dass die berechneten Annahmen für die Eiweißaufnahme in Wirklichkeit viel kleiner als das tatsächlich aufgenommene Eiweiß waren, und damit das schlechte Wachstum provoziert haben könnte, ist unklar.

Die Eckpunkte der Messungen der Wachstumsparameter waren zu Geburt und bei Entlassung- also die Zeit des stationären Aufenthaltes in der Maistraße. Bezüglich der Aufenthaltsdauer konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen gefunden werden (P- Wert: 0,1737). Die Dauer des Aufenthaltes spielt bei der Interpretation der Wachstumsunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen also

keine Rolle. Ebenfalls unterschieden sich die Gruppen bezüglich ihres Entlassungsalters nicht signifikant voneinander, dieses kann sich also nicht negativer auf das Wachstum der Kinder von 2006- 2010 ausgewirkt haben. Die kindliche Morbidität ist für das Wachstum sicherlich entscheidend. Bezüglich der häufigsten Diagnosen in diesem Zusammenhang, gab es einen signifikanten Unterschied (P- Wert: 0,0195): die Kinder der Gruppe 2004- 2005 litten häufiger an einer respiratorischen Adaptationsstörung (vgl. Tab. 22). Das tendenziell schlechtere Wachstum der Kinder ab 2006 ist somit nicht durch eine höhere Morbiditätsbelastung zu erklären. Auch was die Wachstumsparameter Geburtsgewicht, Geburtslänge und Geburtskopfumfang betrifft, gab es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Das Gestationsalter unterschied sich zwischen diesen beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant (vgl. Tab. 20). Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass es unklar ist, weshalb die Kinder der Gruppe 2006- 2010 tendenziell schlechter gewachsen sind, eines konnte man jedoch folgern: eine höhere Eiweißzufuhr hat in dieser Studienpopulation nicht zu einem besseren Wachstum beigetragen. Festzuhalten bleibt auch, dass in beiden Gruppen die Wachstumsziele nicht erreicht wurden. Der Anteil der Frühgeborenen, die unter die 10. Perzentile für Gewicht, Länge und Kopfumfang fielen, erhöhte sich im stationären Verlauf: während bei Geburt 23 % der Frühgeborenen unter die 10. Perzentile für Gewicht fielen, waren es bei Entlassung 48 %. Bezüglich der Länge erhöhte sich der Prozentsatz von 27 % bei Geburt auf 76 % bei Entlassung. Auch bei der Betrachtung des Kopfumfanges, einem der wichtigsten Wachstumsparameter für das spätere neurokognitive Outcome, muss ein ähnlich bitteres Resümee gezogen werden: während bei Geburt 20 % unter die 10. Perzentile fielen, waren es bei Entlassung 54 %. Dieses Ergebnis reiht sich, wie bereits erwähnt, in eine lange Reihe ähnlicher Ergebnisse- das Ziel, optimales Wachstum, d.h. im Regelfall, an der Ausgangsperzentile entlang weiter zu wachsen, wurde kaum erreicht. Embleton et al [60] konstatierten, dass, bei der damaligen Ernährungsempfehlung von 3 g/ kg/ d Eiweißzufuhr, sich über die Dauer des stationären Aufenthaltes, kumulative Eiweißdefizite anhäuften- was ein Grund für das schlechte Wachstum von Frühgeborenen sein könnte. Mit einer Eiweißgabe von ca. 3,7 g/ kg/ d in der Frühgeborenenengruppe 2006- 2010 wurde den aktuellen Empfehlungen entsprochen, die Eiweißgabe lag auch deutlich über der von Embleton untersuchten Kohorte- die Frage, in wieweit diese Menge ausreichend für ein gutes Wachstum ist, blieb nach dieser Studie offen. Angesichts der vielen Studien, die ihr

Augenmerk auf den Zusammenhang Eiweißaufnahme und Wachstum gelegt haben und den daraus resultierenden widersprüchlichen Ergebnissen, scheint klar zu sein, Wachstum allein von der Eiweißaufnahme abhängig zu machen, ist irreführend. Thureen und Heird [16] sahen in ihrer Studie das Problem des individuellen Bedarfs an Eiweiß. Je nach der Höhe an Gewichtsverlust nach Geburt und der Dauer bis zum Wiedererlangen des Geburtsgewichts, bräuchten die Frühgeborenen unterschiedlich viel Eiweiß. Eine standardisierte Eiweißgabenempfehlung trüge dem nicht Rechnung. Vielleicht könnte man tatsächlich bessere Wachstumsergebnisse erzielen, würde man in die Ernährungsberechnung Faktoren einbeziehen, die den Bedarf steigern oder senken. Dazu müsste in Zukunft genauer untersucht werden, welchen Einfluss Medikamente, Beatmung und Krankheiten speziell auf Wachstum und Ernährung ausüben und wie mittels eiweiß- und energiereicherer Ernährung dem entgegengesteuert werden kann. Parameter, die anzeigen, wie adäquat z. B. die Eiweißernährung ist, wären dabei hilfreich. Wie u.a. in dieser Doktorarbeit angedeutet wurde, ist der Gesamteiweißwert im Blut kein guter Indikator, der die Eiweißernährung widerspiegelt. Arslanoglu et al [62] verwendeten Harnstoff im Blut, um Aussagen über den Eiweißbedarf des Frühgeborenen machen zu können. Auch hier gibt es widersprüchliche Studien, ob denn Harnstoff im Blut ein guter Indikator der Eiweißernährung wäre: Ridout et al [65] sahen dies eher kritisch, in ihrer Studie konnten sie innerhalb der ersten Lebensstage von Frühgeborenen  $\leq 1250$  g, keinen Zusammenhang zwischen der Harnstoffkonzentration im Blut und der Eiweißaufnahme finden. Daher wurde davon abgeraten, die Eiweißgabe von der Harnstoffkonzentration abhängig zu machen. Man sieht, es bedarf neuer Arbeit, gute Indikatoren zu finden, die den Eiweißbedarf widerspiegeln. Ob es für ein Frühgeborenes, das in einer völlig anderen Umwelt als der des Uterus, aufwächst, überhaupt möglich ist, entlang der ursprünglichen Perzentile zu wachsen, sei dahingestellt. All die Probleme, die die Unreife von Frühgeborenen mit sich bringt, sind dem Wachstum sicherlich eher abträglich denn zuträglich, so mag ein Wachstum entlang der Geburtsperzentile kaum möglich sein- und angesichts der Sorgen um den Zusammenhang zwischen starkem Catch- up Wachstum und späteren kardiovaskulären Problemen, muss ein übermäßiges Wachstum auch nicht Ziel der Frühgeborenenernährung sein. Jedoch der Absturz unter die 10. Perzentile, den viele Frühgeborene dieser Studie zeigten, sollte, hinsichtlich der späteren neurokognitiven Probleme, zur Ausnahme werden.

## 5.4 Problematik der Studien

Entgegen der Annahme, eine höhere Eiweißzufuhr würde das Wachstum steigern, präsentierten sich die Ergebnisse dieser Doktorarbeit. Schon allein durch das Design dieser Studie, eine retrospektive Datenauswertung, müssen die Ergebnisse mit Vorbehalt betrachtet werden. Erschwerend kam hinzu, dass aufgrund der lückenhaften Dokumentation, Schätzungen für die Menge an verabreichtem Eiweiß durchgeführt werden mussten, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten. Wie schon angemerkt, ist das Wachstum von vielerlei Faktoren abhängig, die in diese Studie nicht einbezogen wurden. Somit konnte der Anteil des Einflusses der Eiweißernährung auf das Wachstum nicht beziffert werden und blieb damit unklar. Es wurde nur die Menge an verabreichtem Eiweiß betrachtet, unabhängig von der Art der Eiweißverabreichung, also enteral oder parenteral. Folgt man der Studie von Burrin et al [66], so übt die Art der Eiweißgabe großen Einfluss auf den Eiweißmetabolismus aus. So konnte, jedoch am Schweinmodell, gezeigt werden, dass bei der enteralen Ernährung der Eiweißbedarf höher zu sein scheint, da es einen First-pass Splanchnikusmetabolismus zu geben scheint, der Eiweiß für sich in Anspruch nimmt. Dieses Eiweiß steht dann nicht mehr z. B. für Wachstum zur Verfügung. Ebenfalls einflussnehmend auf den Eiweißhaushalt und nicht in dieser Doktorarbeit berücksichtigt, wurde die Herkunft des Eiweißes in der Nahrung der Frühgeborenen. Burrin et al [66] stellten in ihrer Studie fest, dass z. B. Eiweiß, das aus Milch stammt, eher anabolen Einfluss ausübt, als Eiweiß, das aus Soja gewonnen wird. Herkömmliche Frühgeborenenernährung, wie in der Maistraße verwendet, basiert auf Kuhmilchbasis. Nur in Fällen von z.B. einer Kuhmilchintoleranz würde auf Sojaprotein zurückgegriffen werden. Dies blieb unberücksichtigt. Da davon auszugehen ist, dass der Großteil der Frühgeborenen mit Kuhmilcheiweiß ernährt worden sind, sollte dieser Störfaktor jedoch recht gering ausgefallen sein. Wie und ob diese Faktoren die Ergebnisse dieser Doktorarbeit beeinflusst haben mögen, ist unklar - schafft jedoch Raum für neue Forschungsprojekte. Wie bei allen Messungen, konnte sich auch bei der Erhebung der Wachstumsparameter ein Messfehler ergeben haben und damit zu falschen Ergebnissen geführt haben. In der Summe dürften diese Messfehler das Gesamtergebnis jedoch nicht sonderlich beeinflusst haben.

Betrachtet man die Studie Gesamteiweiß im Serum am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1), so sollte v.a. der errechnete Referenzwert für die 24. Gestationswoche unter Vorbehalt beurteilt werden, da die Anzahl der einberechneten Frühgeborenen sehr gering gewesen ist. Auch die Fallzahlen der übrigen Gestationswochen fielen nicht sehr groß aus. Somit spiegeln die errechneten Referenzwerte durchaus eine Tendenz wider, ob sie präzise genug sind, globale Bereiche zu markieren, sei dahingestellt. Ein weiterer Fehler, der dieser Studie hier anhaftete und durch das Design bedingt ist, war, dass nicht genau definiert werden konnte, wie kurz nach der Entbindung die Blutentnahme stattfand und woraus das Blut gewonnen wurde. Dieser Fehler konnte dadurch abgemildert werden, dass bei Vorhandensein von mehreren Gesamteiweißwerten am ersten Lebenstag, stets der älteste und damit näher zur Entbindung gelegene Wert aufgenommen wurde. Da routinemäßig Nabelschnurblut entnommen wurde, ist davon auszugehen, dass der Großteil der Gesamteiweißwerte daher rührte und somit eine Tendenz der intrauterinen Gesamteiweißwerte widerspiegelt.

Bei der Beurteilung des Verlaufs des Gesamteiweißes während des stationären Aufenthaltes (Studie Nr. 2) gilt es anzumerken, dass zur Berechnung der Gestationswochen- bezogenen Gesamteiweißwerte, alle Werte miteinberechnet wurden, die in den Zeitraum der Gestationswoche fielen. Frühgeborene, die einen langen stationären Aufenthalt hinter sich hatten, hatten somit öfter die Gelegenheit mit einberechnet zu werden, wohingegen die Gesamteiweißwerte von Frühgeborenen mit kurzem Aufenthalt z. B. nur in einer gestationswochenbezogenen Berechnung auftauchten. Gefahr hierbei wäre, dass v.a. sehr unreife und kranke Frühgeborene vermehrt einberechnet wurden, da deren Aufenthaltsdauer in der Regel länger ist. Die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Ausgangsgesamteiweißwerte der Frühgeborenen wurden nicht in die Berechnung einbezogen. In Anbetracht der großen Datenmengen, die diesen Berechnungen zugrunde gelegen haben, dürfte sich ein besonderes Auswirken der letztgenannten Fehlerquellen jedoch klein halten. Zusammengefasst lieferte das Vorgehen, aus allen in der jeweiligen Gestationswoche erhobenen Werte, den Referenzwert zu berechnen, gewisse Nachteile, jedoch ergab sich daraus der Vorteil einer großen und damit repräsentativen Datenmenge. Ein weiteres Problem, das im Design der Studie lag, war die fehlende Beurteilbarkeit, unter welchen Bedingungen die Blutentnahme stattfand. Weder der Vorgang der Blutentnahme (wobei hier von der Sorgfalt

der Ärzteschaft ausgegangen werden sollte), noch der Zustand des Frühgeborenen (nüchtern, krank) konnten in die Berechnungen mit einbezogen werden.

Dieses eben genannte Problem haftete auch der Studie Einfluss der Eiweißernährung auf das Gesamteiweiß im Serum nach 30 Lebenstagen (Studie Nr. 3) an. Außerdem, ebenso wie bei der Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4), musste hier teilweise mit Schätzwerten für die Eiweißernährung gerechnet werden. Um eine annähernd repräsentative Studienteilnehmerzahl zu erreichen, wurde nicht allein der Gesamteiweißwert am 30. Lebenstag benutzt, sondern bei Fehlen von diesem, der am 29. bzw. am 28. Lebenstag. Der Kruskal- Wallis Test bestätigte, dass sich die Gesamteiweißwerte dieser drei Tage nicht unterschieden, weshalb an diesem Vorgehen festgehalten werden konnte und somit die Ernährung nach 30 Tagen auch mit einem Gesamteiweißwert am 28. oder 29. Lebenstag verglichen wurde.

## 6 Schluss

Trotz der klassischen Einschränkungen einer retrospektiven Analyse, konnten durch diese Arbeit wichtige Erkenntnisse geliefert werden. Wie viele retrospektive Analysen, diene diese dazu, das Feld abzustecken, also Tendenzen aufzudecken, deren Beweis und Bestätigung mittels randomisierter, kontrollierter Studien Gegenstand weiterer Forschung sein sollten. Hier konnte gezeigt werden, dass das Wachstum nicht allein von der Eiweißernährung abzuhängen scheint, die Identifizierung von Faktoren, die das Zusammenwirken von Ernährung und Wachstum beeinflussen, müssen zukünftig ausgemacht werden, um Wachstumsabstürze unter die 10. Perzentile vermeiden zu können. Indikatoren, die z. B. den Eiweißbedarf eines jeden Frühgeborenen individuell anzeigen, sollten ausgemacht werden und dadurch die Ernährung besser auf die Bedürfnisse eines jeden Frühgeborenen zugeschnitten werden.

Trotz erheblicher Fortschritte im Überleben von Frühgeborenen innerhalb der letzten Jahrzehnte, ist man noch nicht in der Lage, ihr Gedeihen so zu fördern, dass sie gleiche Startchancen haben, wie jedes gesund und termingeborene Kind. Dieser Anspruch ist hoch gegriffen und kann eines Tages vielleicht verwirklicht werden. Die Erforschung der intrauterinen Bedingungen und das Anpassen des extrauterinen Lebens daran, könnten ein Weg in diese Richtung sein. Weg von standardisierten Ernährungsregimen und hin zu individuell zugeschnittenen, bedarfsorientierten Ernährungsregimen, könnte ein anderer Schritt in diese Richtung sein.

## 7 Zusammenfassung

Ziel dieser Doktorarbeit ist es gewesen, die Einflüsse der Eiweißernährung auf den Gesamteiweißwert im Blut und auf das Wachstum zu untersuchen. Für ersteres wurde dazu der Verlauf des Gesamteiweißes direkt nach Geburt betrachtet und während des stationären Aufenthaltes, um zu sehen, ob sich diese Verläufe unterscheiden- also ob die extrauterinen Lebensbedingungen Einfluss auf den Gesamteiweißwert nehmen. Gestationswochen- bezogen konnte ein klarer Unterschied zwischen dem Gesamteiweißwert am ersten Lebenstag und dem des stationären Verlaufes ausgemacht werden. In einem zweiten Schritt sollte untersucht werden, ob die Eiweißernährung Einfluss auf den Gesamteiweißwert nimmt, indem eine Korrelation zwischen der Menge an verabreichtem Eiweiß und dem Gesamteiweiß im Serum bzw. Plasma nach 30 Tagen berechnet wurde. Dabei wurde kein klarer Einfluss der Eiweißernährung auf den Gesamteiweißwert gefunden. Beim Vergleich der Gesamteiweißverläufe unter zwei verschiedenen Eiweißernährungsregimen, wurden jedoch Unterschiede ersichtlich, wenn auch nicht signifikant. Unter einer höheren Eiweißgabe entwickelten sich höhere Gesamteiweißwerte im Blut. Ein marginaler Einfluss der Eiweißernährung auf den Gesamteiweißwert könnte daher angenommen werden, unter Zusammenschau bisheriger Studien jedoch als unwahrscheinlich interpretiert werden.

Den Einfluss der Eiweißernährung auf das Wachstum untersuchend, wurden die Jahrgänge 2004- 2005 und 2006- 2010 verglichen, da sich diese durch eine unterschiedliche Eiweißfütterung unterschieden. Da 2004- 2005 weniger Eiweiß gegeben wurde, wurde untersucht, ob sich die Eiweißgabensteigerung positiv auf das Wachstum ausüben würde, was nicht der Fall gewesen ist. Entgegen den Erwartungen gab es sogar die Tendenz, dass die Frühgeborenen der Gruppe 2006- 2010 schlechter gewachsen sind. Einen, beide Gruppen einbeziehenden, Blick auf die Wachstumsleistungen der Frühgeborenen werfend, musste festgestellt werden, dass die Frühgeborenen weit hinter den Wachstumszielen liegen und oft bei Entlassung unter der 10. Perzentile der Wachstumsparameter Gewicht, Länge und Kopfumfang fielen. Grundsätzlich verloren fast alle Kinder während des stationären Aufenthaltes an Perzentilen, hatten also bei Entlassung eine kleinere Perzentile als bei Geburt. Gezeigt werden konnte, dass eine Steigerung allein der Eiweißernährung nicht zu besseren Wachstumsergebnissen, zumindest bei dieser Studienkohorte, geführt hat und dass es demnach weitere wichtige

Faktoren zu identifizieren gilt, die für das schlechte Wachstum der Frühgeborenen verantwortlich sein können.

## 8 Dankesworte

Zum Abschluss dieser Arbeit gilt es sich bei einigen Menschen zu bedanken. Denn ohne die Hilfe dieser, würde keine oder nur wenige Zeilen dieser Arbeit existieren.

Die Chance zur Erlangung des Dokortitels gab mir Frau Genzel- trotz vieler Doktoranden und wenig Zeit, half sie mir bei der Erarbeitung dieses Themas, gab Denkanstöße und wichtige Hilfestellungen. Für all die in mich investierte Zeit und Mühe danke ich ihr besonders.

Mit, mittlerweile vier, Kindern war es nicht immer einfach, ruhige Minuten zum Arbeiten an dieser Doktorarbeit zu finden. Ohne die Hilfe meiner Mutter wäre ich daher kaum in der Lage gewesen, diese Arbeit zum Ende zu bringen. Für die vielen Babysitterstunden sei ihr daher herzlichst gedankt.

Und zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinem Ehemann. Ihm verdanke ich elementare Einführungskurse in Excel, er war zur Stelle bei jedem technischen Problem mit dem Computer, hat motiviert und angetrieben und unsere Kinder davon abgehalten, die Mutter bei der Doktorarbeit zu stören.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Thureen, P.J., *The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants-what are optimal growth rates?* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. **45 Suppl 3**: p. S152-4.
2. Lucas, A., et al., *Early diet in preterm babies and developmental status in infancy.* Arch Dis Child, 1989. **64**(11): p. 1570-8.
3. Lucas, A., et al., *A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994. **70**(2): p. F141-6.
4. Lucas, A., R. Morley, and T.J. Cole, *Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient.* BMJ, 1998. **317**(7171): p. 1481-7.
5. Isaacs, E.B., et al., *The effect of early human diet on caudate volumes and IQ.* Pediatr Res, 2008. **63**(3): p. 308-14.
6. Isaacs, E.B., R. Morley, and A. Lucas, *Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation.* J Pediatr, 2009. **155**(2): p. 229-34.
7. Stephens, B.E., et al., *First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants.* Pediatrics, 2009. **123**(5): p. 1337-43.
8. Franz, A.R., et al., *Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support.* Pediatrics, 2009. **123**(1): p. e101-9.
9. Ehrenkranz, R.A., et al., *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants.* Pediatrics, 2006. **117**(4): p. 1253-61.
10. de Boo, H.A. and J.E. Harding, *Protein metabolism in preterm infants with particular reference to intrauterine growth restriction.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. **92**(4): p. F315-9.
11. Cetin, I., et al., *Maternal concentrations and fetal-maternal concentration differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies.* Am J Obstet Gynecol, 1996. **174**(5): p. 1575-83.
12. Thureen, P.J., *Early aggressive nutrition in very preterm infants.* Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2007. **59**: p. 193-204; discussion 204-8.
13. Valentine, C.J., et al., *Early amino-acid administration improves preterm infant weight.* J Perinatol, 2009. **29**(6): p. 428-32.

14. Yeung, M.Y., *Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth--from a clinical nutrition perspective*. Acta Paediatr, 2006. **95**(8): p. 909-17.
15. Kashyap, S., et al., *Effects of quality of energy intake on growth and metabolic response of enterally fed low-birth-weight infants*. Pediatr Res, 2001. **50**(3): p. 390-7.
16. Thureen, P. and W.C. Heird, *Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant*. Pediatr Res, 2005. **57**(5 Pt 2): p. 95R-98R.
17. Thureen, P.J., et al., *Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(5): p. 1128-35.
18. van Waardenburg, D.A., et al., *Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy-enriched formula: a randomized controlled trial*. Clin Nutr, 2009. **28**(3): p. 249-55.
19. Porcelli Jr, P.J. and P.M. Sisk, *Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **34**(2): p. 174-9.
20. Kotsopoulos, K., et al., *Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison*. J Perinatol, 2006. **26**(12): p. 749-54.
21. Thureen, P.J., et al., *Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period*. Pediatr Res, 2003. **53**(1): p. 24-32.
22. Ibrahim, H.M., et al., *Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants*. J Perinatol, 2004. **24**(8): p. 482-6.
23. te Braake, F.W., et al., *Amino acid administration to premature infants directly after birth*. J Pediatr, 2005. **147**(4): p. 457-61.
24. Jadhav, P., P.S. Parimi, and S.C. Kalhan, *Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007. **31**(4): p. 278-83.
25. Poindexter, B.B., et al., *Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome*. J Pediatr, 2006. **148**(3): p. 300-305.
26. de Boo, H.A., et al., *Whole body protein turnover and urea production of preterm small for gestational age infants fed fortified human milk or preterm formula*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **41**(1): p. 81-7.
27. Hay, W.W., Jr. and P.J. Thureen, *Early postnatal administration of intravenous amino acids to preterm, extremely low birth weight infants*. J Pediatr, 2006. **148**(3): p. 291-4.
28. Ziegler, E.E., *Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant*. Ann Nutr Metab, 2011. **58 Suppl 1**: p. 8-18.

29. Singhal, A., et al., *Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health?* Circulation, 2004. **109**(9): p. 1108-13.
30. Singhal, A., et al., *Early nutrition and leptin concentrations in later life.* Am J Clin Nutr, 2002. **75**(6): p. 993-9.
31. Eriksson, J.G., et al., *Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study.* BMJ, 1999. **318**(7181): p. 427-31.
32. Osmond, C. and D.J. Barker, *Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women.* Environ Health Perspect, 2000. **108 Suppl 3**: p. 545-53.
33. Ong, K.K., et al., *Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study.* BMJ, 2000. **320**(7240): p. 967-71.
34. Ong, K.K. and D.B. Dunger, *Perinatal growth failure: the road to obesity, insulin resistance and cardiovascular disease in adults.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002. **16**(2): p. 191-207.
35. Zello, G.A., et al., *Minimum protein intake for the preterm neonate determined by protein and amino acid kinetics.* Pediatr Res, 2003. **53**(2): p. 338-44.
36. Hay, W.W., Jr., *Strategies for feeding the preterm infant.* Neonatology, 2008. **94**(4): p. 245-54.
37. Agostoni, C., et al., *Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **50**(1): p. 85-91.
38. Fusch, C., et al., *Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13.* Ger Med Sci, 2009. **7**: p. Doc15.
39. Reinhard Roos, O.G.-B., Hans Proqitté, *Checkliste Neonatologie, Das Neo- ABC*, 2008: Thieme.
40. Ehrenkranz, R.A., *Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence?* Semin Perinatol, 2007. **31**(2): p. 48-55.
41. Rigo, J., *protein, amino acid and other nitrogen compounds, in nutrition of the preterm infant*, U.R. Tsang RC, Koletzko B, Zlotkin S, Editor 2005, digital educational publishing. p. 45- 69.
42. Klein, C.J., *Nutrient requirements for preterm infant formulas.* J Nutr, 2002. **132**(6 Suppl 1): p. 1395S-577S.
43. NW, T., ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, W.S. Company, Editor 1995: Philadelphia. p. 518-522.
44. Nadeau, L., et al., *Biochemical markers in the assessment of protein-calorie malnutrition in premature neonates.* Clin Chem, 1986. **32**(7): p. 1269-73.

45. Zlotkin, S.H. and C.W. Casselman, *Percentile estimates of reference values for total protein and albumin in sera of premature infants (less than 37 weeks of gestation)*. Clin Chem, 1987. **33**(3): p. 411-3.
46. Diagnostics, R., *Cobas Integra 400/ 700/ 800, Total Protein Gen. 2*, in 2007.
47. Bhatia, J., et al., *Effect of protein/energy ratio on growth and behavior of premature infants: preliminary findings*. J Pediatr, 1991. **119**(1 Pt 1): p. 103-10.
48. Mercier, C.E., et al., *Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003*. Neonatology, 2010. **97**(4): p. 329-38.
49. Bucher, H.U., et al., *Growth, developmental milestones and health problems in the first 2 years in very preterm infants compared with term infants: a population based study*. Eur J Pediatr, 2002. **161**(3): p. 151-6.
50. Diekmann, M., et al., *Postnatal growth curves for extremely low birth weight infants with early enteral nutrition*. Eur J Pediatr, 2005. **164**(12): p. 714-23.
51. Cooke, R.W. and L. Foulder-Hughes, *Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years*. Arch Dis Child, 2003. **88**(6): p. 482-7.
52. Cooke, R.W., *Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(1): p. F60-3.
53. Cooke, R.W., *Are there critical periods for brain growth in children born preterm?* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006. **91**(1): p. F17-20.
54. Stathis, S.L., et al., *Head circumference in ELBW babies is associated with learning difficulties and cognition but not ADHD in the school-aged child*. Dev Med Child Neurol, 1999. **41**(6): p. 375-80.
55. Hack, M., et al., *Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age*. N Engl J Med, 1991. **325**(4): p. 231-7.
56. Premji, S.S., T.R. Fenton, and R.S. Sauve, *Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD003959.
57. Collins, C.T., et al., *Higher protein and energy intake is associated with increased weight gain in pre-term infants*. J Paediatr Child Health, 2010. **46**(3): p. 96-102.
58. Lucas, A., et al., *Multicentre trial on feeding low birthweight infants: effects of diet on early growth*. Arch Dis Child, 1984. **59**(8): p. 722-30.
59. Clark, R.H., D.H. Chace, and A.R. Spitzer, *Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial*. Pediatrics, 2007. **120**(6): p. 1286-96.

60. Embleton, N.E., N. Pang, and R.J. Cooke, *Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants?* Pediatrics, 2001. **107**(2): p. 270-3.
61. Berry, M.A., M. Abrahamowicz, and R.H. Usher, *Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization.* Pediatrics, 1997. **100**(4): p. 640-6.
62. Arslanoglu, S., G.E. Moro, and E.E. Ziegler, *Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference?* J Perinatol, 2006. **26**(10): p. 614-21.
63. Polberger, S., et al., *Individualized protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999. **29**(3): p. 332-8.
64. Weber, A., et al., *Breast milk from mothers of very low birthweight infants: variability in fat and protein content.* Acta Paediatr, 2001. **90**(7): p. 772-5.
65. Ridout, E., et al., *Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g.* J Perinatol, 2005. **25**(2): p. 130-3.
66. Burrin, D.G. and T.A. Davis, *Proteins and amino acids in enteral nutrition.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2004. **7**(1): p. 79-87.
67. Lowe, Erickson, Schrader, Duncan, *Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: Are we measuring the same thing?* Acta Paediatr. 2012. 101 (2): e55-e58.

# 11 Anhang

## 11.1 Ernährungsregimes

Gewicht	Gesamtmenge (ml/ kg KG/ d)	Orale Nah- rung (ml/ kg KG/ d)	Glukose 10% (ml/ kg KG/ d)	Aminosäu- ren 10% (ml/ kg KG/ d)	Ca 2+ 10% (ml/ kg KG/ d)
≥ 2500 g	60- 70	16 oder ad li- bidum	50	5	0
< 2500 g	60- 70	8- 16	50	5	8

Tabelle 32: Flüssigkeitszufuhr am 1. Lebenstag unter altem Ernährungsregime

Gewicht	Gesamt- menge (ml/ kg KG/ d)	Orale Nahrung (ml/ kg KG/ d)	Glukose 10 % (ml/ kg KG/ d)	Aminosäu- ren 10% (ml/ kg KG/ d)	Ca 2+ 10% (ml/ kg KG/ d)	Glu- kose 50% (ml/ kg KG/ d)	Aqua (ml/ kg KG/ d)
≥ 2500 g	60- 70	16 oder ad libi- dum	50	0	5	-	-
1500- 2500 g	70- 80	8- 16	50	20	5	-	-
< 1500 g	70- 80	4- 8	10	20	5	10	20

Tabelle 33: Flüssigkeitszufuhr am 1. Lebenstag unter neuem Ernährungsregime

	Glucose	Flüssigkeitszu- fuhr	Natrium, Kalium, Chlorid	Lipidemul- sion 20%	Vitamine Vitalipid infant/ Soluvit N	Glycero- 1- Phos- phat
LT 1	~ 3,3 mg/ kg KG/ min					
LT 2		Steigerung um ~ 15 ml/ kg KG/ d	n. Labor: ~ 1mmol/ kg KG/ d	2,5 ml/ kg KG/ d bei Gewicht < 1500 g	3 ml/ kg KG/ d 1ml/ kg KG/ d	
LT 3		Steigerung um ~ 15 ml/ kg KG/ d		5 ml/ kg KG/ d		1,2 ml/ kg KG/ d

Tabelle 34: Infusionsplan während 1.- 3. LT unter altem Ernährungsregime

Außerdem erhielten die Frühgeborenen am ersten Lebenstag bei einem Körpergewicht  $\geq 1500\text{g}$ : 2 mg Vit. K, bei einem Gewicht von  $< 1500\text{g}$ : 100- 200  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ . Unter dem neuen Ernährungsregime verhielt es sich ebenso. Ab dem 3. Lebenstag erhielten die Frühgeborenen Spurenelemente, Magnesium und Zink, bei Frühgeborenen  $< 28$ . SSW sogar schon ab dem 1. oder 2. Lebenstag.

	Glucose	Flüssigkeitszufuhr	Natrium, Kalium, Chlorid	Lipidemulsion 20%	Vitalipid infant/ Soluvit N	Glycerol-1- Phosphat
LT 1	~ 4,2 mg / kg KG/ Min.					
LT 2	8- 10 mg/ kg KG/ Min.	Steigerung um 15 ml/ kg KG/ d	n. Labor: ~ 1 mmol/ kg KG/ d	2,5- 5 ml/ kg KG/ d bei Gewicht $< 1500\text{g}$	3 ml/ kg KG 1 ml/ kg KG	1,2 ml/ kg KG/ d
LT 3		Steigerung um 15 ml/ kg KG/ d		5- 10 ml/ kg KG/ d		

Tabelle 35: Infusionsplan des 1. - 3. LT unter dem neuen Ernährungsregime

Nahrungen Angaben pro 100 ml	Energie (kcal)	Eiweiß (g)	Kohlenhydrate (g)	Fett (g)
Muttermilch	67	1,2	7	3,8
FG Nahrung 1:1 mit Aqua	40	1,1	4,3	2,1
Aletemil FGN, Beba FGN mit LC- PUFA (16 %)	81	2,3	8,6	4,2
Humana 0 trinkfertig	80	2,2	8,3	4,2
Humana 0 HA (15 %)	80	2,2	8,2	4,2
Humana 0- VLB trinkfertig	75	2,3	7,5	4,0
Aptamil Pre-matil HA mit LCP trinkfertig (15,4 %)	80	2,4	9,6	4,4

Tabelle 36: Nahrungsbestandteile der Frühgeborenennahrung [39]

## 11.2 Studie Gesamteiweiß am ersten Lebenstag (Studie Nr. 1)

### 11.2.1 Daten zur Erstversorgung (Studie Nr. 1)

Folgende Tabelle zeigt die Daten zur Erstversorgung, siehe Tab. 7.

	<b>Mittelwert (<math>\pm</math> SD)</b>	<b>Bereich</b>
<b>Nabelschnur pH- Wert</b>	7,32 ( $\pm$ 0,09)	6,76 - 7,58
<b>APGAR 1 min</b>	6,5 ( $\pm$ 2,4)	0 - 10
<b>APGAR 2 min</b>	7,1 ( $\pm$ 2,4)	1 - 10
<b>APGAR 5 min</b>	8,4 ( $\pm$ 2,0)	1 - 10
<b>APGAR 10 min</b>	9,0 ( $\pm$ 1,4)	3 - 10

Tabelle 37: APGAR (GE am 1. LT)

### 11.2.2 Tabelle kindliche Morbidität (Studie Nr. 1)

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl der Betroffenen</b>
<b>Neugeborenenensepsis</b>	<b>2</b>
<b>Hypertrophes Kind</b>	<b>1</b>
<b>Angeborene Hydronephrose</b>	<b>2</b>
<b>Rhesus- Inkompatibilität</b>	<b>4</b>
<b>Angeborene Anämie</b>	<b>3</b>
<b>Leichte/ mäßige Asphyxie sub partu</b>	<b>8</b>
<b>Schädigung d. Feten/ Neugeborenen durch Tabakkonsum</b>	<b>2</b>
<b>Toxikomanie in der Schwangerschaft</b>	<b>1</b>
<b>Fetale Mangelernährung ohne SGA</b>	<b>3</b>
<b>Neugeborenenikterus durch gesteigerte Hämolyse</b>	<b>1</b>
<b>Rotaviren- Enteritis</b>	<b>3</b>
<b>Pulmonalarterienatresie</b>	<b>2</b>
<b>Fetofetale Transfusion mit Anämie</b>	<b>3</b>
<b>Fetofetale Transfusion mit Polyglobulie</b>	<b>1</b>
<b>Hypospadie</b>	<b>2</b>
<b>Schädigung durch Beckenendlage</b>	<b>5</b>
<b>Schädigung durch Plazenta praevia</b>	<b>1</b>
<b>Azidose</b>	<b>3</b>
<b>Schnittverletzung bei Sectio</b>	<b>3</b>
<b>Sonstige Hypothermie</b>	<b>1</b>
<b>Symptomatische Hypoglykämie</b>	<b>1</b>
<b>Posthämorrhag. Anämie</b>	<b>1</b>
<b>Klumpfuß</b>	<b>1</b>
<b>Sichelfuß</b>	<b>1</b>
<b>Transitorische Tachypnoe</b>	<b>2</b>
<b>Solitäre Nierenzyste</b>	<b>1</b>
<b>Spalte des harten Gaumens</b>	<b>1</b>
<b>HIV- pos. Mutter ohne kindl. Manifestation</b>	<b>1</b>
<b>Infektion durch Implantate in Gefäße</b>	<b>1</b>

<b>Hydrothorax</b>	1
<b>Asymptomatische Hypoglykämie</b>	1
<b>Schädigung durch Plazentainsuffizienz</b>	1
<b>Schädigung durch Hypertonus der Mutter</b>	1

Tabelle 38: kindl. Morb. GE am 1. LT

### 11.2.3 Tabelle Geburtsrisiko (Studie Nr. 1)

<b>Geburtsrisiko</b>	<b>Anzahl der Betroffenen</b>
<b>Fetofetales Transfusionssyndrom</b>	10
<b>V.a. Plazentainsuffizienz</b>	18
<b>Azidose während Geburt</b>	1
<b>Gestationsdiabetes</b>	5
<b>Drohende/ erfolgte Uterusruptur</b>	1
<b>Mütterliche Erkrankung</b>	10
<b>Grünes Fruchtwasser</b>	12
<b>Z. n. Sectio und anderer Uterus- OP</b>	22
<b>Nabelschnurvorfall</b>	4
<b>Fehlbildung</b>	3
<b>Z. n. intrauteriner Fruchttod</b>	1
<b>Plazenta praevia</b>	5
<b>Uterine Blutungen</b>	10
<b>Vorzeitige Plazentalösung</b>	13
<b>Beckenendlage</b>	27
<b>Quer-/ Schräglage</b>	10
<b>Polyhydramnion</b>	4
<b>Oligohydramnion</b>	24
<b>V. a. Nabelschnurkomplikation</b>	4
<b>RH- Inkompatibilität</b>	4
<b>Anämie</b>	1

Tabelle 39: Geburtsrisiko GE am 1. LT

### 11.3 APGAR und Nabelschnurarterien- pH (Studie Nr. 2)

Folgende Tabelle fasst geburtshilfliche Daten zusammen: siehe Tab. 11

	<b>Mittelwert (± SD)</b>	<b>Bereich</b>
<b>APGAR 1 min</b>	6,7 (± 2,2)	0 - 10
<b>APGAR 2 min</b>	7,4 (± 2,2)	1 – 10
<b>APGAR 5 min</b>	8,7 (± 1,8)	1 – 10
<b>APGAR 10 min</b>	9,2 (± 1,2)	2 – 10
<b>Nabelschnurarterien- pH</b>	7,33 (± 0,08)	6,76 – 7,58

Tabelle 40: APGAR (GE stat. Verlauf)

## 11.4 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert im Serum (Studie Nr. 3)

Wie in Tabelle 35 zu sehen ist, unterschieden sich die Gesamteiweißwerte am 28., 29. und 30. Lebenstag nicht signifikant voneinander.

<b>Kruskal- Wallis- Test:</b>	<b>Unterschied zwischen GE nach 28, 29, 30 d signifikant?</b>	<b>P- Wert</b>
	Nein	0,3995

Tabelle 41: Kruskal- Wallis- Test

### 11.4.1 Daten der Erstversorgung (Studie Nr. 3)

Folgende Tabelle konnte zu APGAR- Werten und Nabelschnurarterien- pH (NS- pH) erstellt werden, siehe Tab. 16.

	<b>Mittelwert (± SD)</b>	<b>Bereich</b>
<b>APGAR 1 min</b>	5,7 (± 2,5)	1 – 9
<b>APGAR 2 min</b>	6,5 (± 2,5)	1 – 10
<b>APGAR 5 min</b>	7,9 (± 2,1)	3 – 10
<b>APGAR 10 min</b>	8,8 (± 1,5)	3 – 10
<b>NS- pH</b>	7,34 (± 0,08)	7,15 – 7,50

Tabelle 42: APGAR (Eiweißernährung/ GE)

## 11.5 Studie Einfluss der Eiweißernährung auf Wachstumsparameter (Studie Nr. 4)

### 11.5.1 Daten zur Erstversorgung (Studie Nr. 4)

Folgende Tabelle fasst APGAR- Werte und Nabelschnurarterien- pH (NS- pH) zusammen: siehe Tab. 24.

	<b>Mittelwert (<math>\pm</math> SD)</b>	<b>Bereich</b>
<b>APGAR 1 min</b>	5,6 ( $\pm$ 2,4)	1 – 9
<b>APGAR 2 min</b>	6,6 ( $\pm$ 2,4)	1 - 10
<b>APGAR 5 min</b>	8,0 ( $\pm$ 2,0)	3 - 10
<b>APGAR 10 min</b>	8,7 ( $\pm$ 1,5)	3 - 10
<b>NS- pH</b>	7,32 ( $\pm$ 0,11)	6,76 – 7,58

**Tabelle 43: APGAR (Wachstum/ Eiweißernährung)**

Anzumerken sei hier, dass zur Berechnung der NS- pH- Statistik lediglich 79 Frühgeborene aufgrund fehlender Dokumentation hergenommen werden konnten.

Es gab hinsichtlich der APGAR- Werte keine Unterschiede zwischen der Gruppe 2004-2005 und 2006-2010 (Ergebnisse des Mann-Whitney-Tests: APG 1: P- Wert: 0,4191; APG 2: P- Wert: 0,2695; APG 5: P- Wert: 0,5594; APG 10: P- Wert: 0,1595). Ähnlich verhielt es sich mit dem Nabelschnurarterien- pH: kein Unterschied konnte zwischen den Gruppen 2004-2005 und 2006-2010 berechnet werden: P- Wert: 0,774.

#### **11.5.2 Kindliche Morbidität (Studie Nr. 4)**

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl der Betroffenen</b>
<b>Pathologisches CTG</b>	8
<b>Pathologischer Doppler</b>	4
<b>Grünes Fruchtwasser</b>	1
<b>Mütterliche Erkrankung</b>	1
<b>Surfactantmangelsyndrom</b>	4
<b>Gestose/ Eklampsie</b>	1
<b>HIV- pos. Mutter ohne kind. Manif.</b>	1
<b>Arterielle Hypotension</b>	7
<b>v.a. Plazentainsuffizienz</b>	1
<b>Rotaviren- Enteritis</b>	1
<b>Pulmonalarterienatresie</b>	1
<b>Schädigung durch vorzeit. Blasensprung</b>	4
<b>Schädigung durch Beckenendlage</b>	2
<b>Schädigung durch Plazentainsuffizienz</b>	2
<b>Nabelschnurvorfall</b>	1
<b>Schwere Asphyxie sub partu</b>	2
<b>Uterine Blutungen</b>	1
<b>Querlage, Schräglage</b>	1
<b>Respiratorisches Versagen</b>	3
<b>Hypospadie</b>	1
<b>Azidose</b>	1
<b>Transitorische Thrombozytopenie</b>	1
<b>Oligohydramnion</b>	1
<b>Stör. d. Temperaturregulation</b>	1

**Tabelle 44: kindl. Morbidität (Wachstum/ Ernährung)**

### 11.5.3 Geburtsrisiken (Studie Nr. 4)

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl der Betroffenen</b>
Beckenendlage	7
Querlage/ Schräglage	7
Grünes Fruchtwasser	4
Mütterliche Erkrankung	5
Nabelschnurvorfall	1
Gestose/ Eklampsie	4
Wehentätigkeit	10
HELLP	4
Uterine Blutungen	3
Z. n. Sectio oder anderer Uterus- OP	5
Z. n. intrauterinem Fruchttod	1
Transfusionssyndrom	2
Vorzeitige Plazentalösung	6
V. a. Plazentainsuffizienz	9
Gestationsdiabetes	1
Diabetes	1
V. a. Nabelschnurkomplikation	1
Oligohydramnion	8
Plazenta prävia	1
Mangelnde Kooperation der Mutter	1
Fehlbildung	1

Tabelle 45: Geburtsrisiken (Wachstum/ Ernährung)

## Eidesstattliche Versicherung

von Schau, Natascha

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Vergleich des Gesamteiweißwertes am ersten Lebenstag mit dem Gesamteiweißwert unter extrauterinen Bedingungen und Einfluss der Eiweißernährung auf Gesamteiweißwert und Wachstum bei Frühgeborenen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Marktleugast, 26.01.2017

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand