

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. Holger Lode)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Lipidspiegel von Neonaten bei Muttermilchernährung

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2012

vorgelegt von:
Sandra Möller
geb. am: 17.05.1984
in: Reinbek

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

1. Gutachter: Frau PD Dr. R. Bruns

2. Gutachter: Herr PD Dr. Frank Jochum

Ort, Raum: Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin in der
Sauerbruchstraße in 17475 Greifswald, Seminarraum P 01.38

Tag der Disputation: 22. April 2013

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Publikation in *Clinical Nutrition* von Rochow, N., Möller, S., Fusch, G., Drogies, T., Fusch, C. *Levels of lipids in preterm infants fed breast milk*

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	11
1.1. LIPIDE	11
1.2. MUTTERMILCH	12
1.2.1. <i>Zusammensetzung der Muttermilch</i>	12
1.2.2. <i>Fettgehalt der Muttermilch</i>	12
1.2.3. <i>Fettzusammensetzung und Fettsäuren der Muttermilch</i>	13
1.2.4. <i>Unterschiede zwischen der Muttermilch von Müttern mit frühgeborenen und termingeborenen Kindern</i>	13
1.3. ERNÄHRUNG	14
1.3.1. <i>Ernährung des gesunden Säuglings</i>	14
1.3.2. <i>Ernährung des Frühgeborenen</i>	14
1.3.3. <i>Vorteile der Muttermilchernährung</i>	16
1.4. FETTVERDAUUNG	17
1.4.1. <i>Luminale Phase</i>	17
1.4.2. <i>Mukosa Phase</i>	18
1.4.3. <i>Aufnahme ins Gewebe und Metabolismus</i>	19
1.5. ACYLCARNITINE	21
1.6. PROBLEMSTELLUNG	21
2. METHODIK	23
2.1. STUDIENDESIGN	23
2.2. STUDIENPOPULATION	23
2.2.1. <i>Einschlusskriterien</i>	23
2.2.2. <i>Ausschlusskriterien</i>	24
2.2.3. <i>Abbruchkriterien</i>	24
2.3. PROBENGEWINNUNG UND PROBENANALYSE	25
2.3.1. <i>Blut</i>	25
2.3.2. <i>Muttermilch</i>	26
2.4. ANTHROPOMETISCHE MESSUNGEN UND KLASSIFIKATION	26
2.5. ERNÄHRUNG	27
2.6. STATISTIK	28

3. ERGEBNISSE	29
3.1. STUDIENPOPULATION	29
3.2. ERNÄHRUNG	29
3.3. TRIGLYZERIDE	29
3.4. CHOLESTERIN	31
3.5. LIPOPROTEINE	32
3.5.1. HDL	32
3.5.2. LDL	32
3.5.3. VLDL	33
3.6. ACYLCARNITINE	34
4. DISKUSSION	35
4.1. TRIGLYZERIDE	35
4.2. CHOLESTERIN	42
4.3. LIPOPROTEINE	44
4.4. ACYLCARNITINE	45
4.5. SOMATISCHE ENTWICKLUNG	49
5. ZUSAMMENFASSUNG	50
6. LITERATURVERZEICHNIS	51

ANHANG

Tabellen

Abbildungen

Erklärung

Publikationsliste

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
AC	Acylcarnitin
AGA	appropriate for gestational age
BE	Blutentnahme
BSSL	bile-salt-stimulated-lipase
Chol.	Cholesterin
DHA	Doxahexaensäure
FC	freies Carnitin
FG	Frühgeborenes
GA	Gestationsalter
GG	Geburtgewicht
k. A.	keine Angabe
HDL	high density lipoproteins
IDL	intermediate density lipoproteins
IQR	Interquartil-Bereich
KG	Körpergewicht
kurzk.	kurzkettig
langk.	langkettig
Lt.	Lebenstag
LDL	low density lipoproteins
LGA	large for gestational age
MCT	medium chain triglyceride
mittelk.	mittelkettig
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
SGA	small for gestational age
tAC	total Acylcarnitin
TG	Triglyzeride
TC	Total Carnitine
VLDL	very low density lipoproteins
W.	Wochen

1. Einleitung

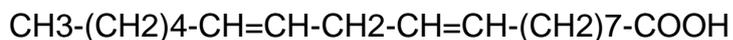
1.1. Lipide

Unter der Bezeichnung Lipide werden chemisch unterschiedliche Verbindungen zusammengefasst. Gemeinsam ist ihnen die Eigenschaft, dass sie sich schlecht in wässrigen und gut in organischen Lösungsmitteln lösen. Es werden Lipide mit Esterbindungen (Wachse, Glycerolipide, Sphingolipide, Cholesterinester) und ohne (Isoprenederivate, Fettsäuren) unterschieden.

Die natürlichen Fettsäuren bestehen hauptsächlich aus geradzahligen Kohlenstoffketten (C-C), welche an einem Ende eine Carboxylgruppe (COOH) und am anderen Ende eine Methylgruppe (CH₃) besitzen. Fettsäuren können eine oder mehrere Doppelbindungen (C=C) enthalten (Abbildung 1) [55].

Fettsäuren werden aufgrund ihrer Anzahl an C-Atomen in kurzkettige (C3-C4), mittelkettige (C6-C12), langkettige (C14-C18), sehr langkettige (C20-C22) und überlangkettige (C24-C30) Fettsäuren eingeteilt [25].

Abbildung 1: Linolsäure, C18:2 n-6



Die gängige Nomenklatur von Fettsäuren (z.B. C18:2 n-6) beschreibt die Kettenlänge und die Anzahl der Doppelbindungen. Das „C“ bezeichnet den Kohlenstoff, die erste Ziffer gibt die Anzahl der C-Atome wieder und die Ziffer hinter dem Doppelpunkt steht für die Anzahl der Doppelbindungen. Die Ziffer hinter dem „n“ gibt die Position der ersten Doppelbindung, gezählt von der Methylgruppe, an [55]. Die Nomenklatur wird am Beispiel der mehrfach ungesättigten Linolsäure verdeutlicht (Abbildung 1). Linolsäure besteht aus 18 C-Atomen und enthält zwei Doppelbindungen. Die erste Doppelbindung befindet sich am sechsten C-Atom und wird nach der gängigen Nomenklatur als C18:2 n-6 bezeichnet.

Fettsäuren können als Ester an Glycerin gebunden werden und bilden Monoacylglyceride (eine Fettsäure), Diacylglyceride (zwei Fettsäuren) und Triacylglyceride (drei Fettsäuren). Vereinfacht werden die Triacylglyceride als Triglyceride bezeichnet (siehe Abbildung 1 im Anhang). Triglyceride werden im menschlichen Körper im Fettgewebe als Energiequelle gespeichert [55].

Fettsäuren können auch mit Cholesterin und Phosphoglyzerid verestert werden. Cholesterinester und Phosphoglyzeride sind wichtige Bestandteile von zellulären Membranen [55; 80]

1.2. Muttermilch

1.2.1. Zusammensetzung der Muttermilch

Muttermilch ist die natürliche und optimale Ernährung für ein Neugeborenes. Sie enthält Kohlenhydrate, Fette, Proteine, Vitamine, Elektrolyte und Mineralien [41; 58]. Die Zusammensetzung der Muttermilch verändert sich in den ersten 2 Wochen postnatal (Tabelle 1). Zunächst wird eine energiearme, an Proteinen und Immunzellen reiche Vormilch (Kolostrum) gebildet. Die Übergangsmilch wird vom 5.-10. Sekretionstag gebildet, wenn das Kolostrum zurückgeht und sich die reife Muttermilch entwickelt [79; 51; 59]. Reife Muttermilch ist fettreich und proteinarm.

Tabelle 1: Zusammensetzung der Muttermilch (Angaben pro 100g Muttermilch) [67; 83]

		Kolostrum (2.-3. Tag)	Übergangsmilch (6. -10. Tag)	Reife Milch
Energie	kcal	56	65	69
Eiweiß	g	2,6	1,6	1,1
Fett	g	2,9	3,5	4,0
Kohlenhydrate	g	4,9	6,6	7,0
Cholesterin	mg	-	29	25
Relation Eiweiß:Fett:Kohlenhydrate	% der Energie	18:47:35	10:49:41	7:53:39
Carnitin	µmol	9,5	9,5	6

1.2.2. Fettgehalt der Muttermilch

Muttermilch enthält im Mittel 3,0 – 4,5 g/100 ml Fett [41; 7; 12]. Während einer Stillmahlzeit kann der Fettgehalt von 1,5 g/ 100 ml (Vordermilch) zu Beginn der

Mahlzeit auf mehr als 6 g/ 100 ml (Hintermilch) am Ende ansteigen [67]. Der Fettgehalt ist abhängig von der Jahres- und Tageszeit. Zwischen 16:00 und 18:00 Uhr ist der Fettgehalt am höchsten und nachts zwischen 4:00 und 8:00 Uhr am geringsten [12].

1.2.3. Fettzusammensetzung und Fettsäuren der Muttermilch

98 - 99 % des Fettes sind Triglyzeride [46; 45; 40; 41; 7; 58], 0,7 % Phospholipide und 0,5 % Cholesterinester [83].

Fettsäuren in der Muttermilch haben eine Kettenlänge zwischen 10 und 22 C-Atomen [58] (siehe Tabelle 1 im Anhang). Die Fettsäuren C16:0 (Palmitinsäure) und C18:1 n-9 (Ölsäure) bilden den größten Anteil [54; 16]. Im Gegensatz zur Kuhmilch ist die Muttermilch reich an essentiellen Fettsäuren. Sie enthält die mehrfach ungesättigten Fettsäuren Linolensäure, α -Linolen-Säure, Arachidonsäure (AA) und Docosahexaensäure (DHA) [12; 54; 16].

1.2.4. Unterschiede zwischen der Muttermilch von Müttern mit frühgeborenen und termingeborenen Kindern

In den ersten ein bis zwei Monaten post partum unterscheidet sich die Muttermilch von Müttern mit frühgeborenen und termingeborenen Kindern [40].

Muttermilch nach Frühgeburt hat einen höheren Protein-, Natrium- und Chloridgehalt. Die Laktosekonzentration ist geringer [4]. Der Gesamtfettgehalt der Muttermilch nach Früh- und Termingeburt unterscheidet sich nicht [40; 54].

Es gibt Unterschiede in der Zusammensetzung der Fettsäuren. Muttermilch von Müttern Frühgeborener enthält vermehrt langkettige Fettsäuren, insbesondere AA und DHA [12; 54].

1.3. Ernährung

1.3.1. Ernährung des gesunden Säuglings

Nach der Geburt eines Kindes wird die Ernährung über die Plazenta abrupt getrennt und auf eine orale Ernährung über den Magen-Darm-Trakt umgestellt.

In den ersten Tagen nach der Geburt trinken Neugeborene nur wenige ml Muttermilch. Die Neugeborenen beziehen ihre Energie aus den im letzten Schwangerschaftsdrittel angelegten Fettreserven. Nach etwa einer Woche haben die Neugeborenen einen Rhythmus von 6 - 9 Mahlzeiten pro Tag gefunden und trinken dann ca. 160 ml/kg/d Muttermilch [79; 51; 59].

Im ersten Lebenshalbjahr ist Muttermilch die natürliche und optimale Nahrung für den Säugling [51; 3]

Nicht gestillte Neugeborene und Säuglinge sollten mit einer industriell hergestellte Säuglingsnahrung gefüttert werden [3].

1.3.2. Ernährung des Frühgeborenen

1.3.2.1. Ernährungsschema für Frühgeborene

Die in den ersten Lebenstagen natürliche Nahrungskarenz unter oraler Ernährung ist bei Frühgeborenen nicht möglich, da sie keine ausreichenden Fettreserven haben, um ihren Energieumsatz zu decken. Frühgeborene müssen daher zusätzlich parenteral ernährt werden.

Für jedes Kind wird täglich sein individueller Nahrungsbedarf berechnet. Während des postnatalen Gewichtsverlustes bis zum Wiedererreichen des Geburtsgewichtes wird der Nahrungsbedarf mit dem Geburtsgewicht berechnet.

Die enterale Ernährung für Proteine und Fette wird mit einem Resorptionsfaktor (75 %, festgelegter Stationsstandard) bilanziert. Die benötigte Infusionslösung wird aus der Differenz von Gesamtbedarf und der oralen Menge an Flüssigkeit, Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten ermittelt.

Muttermilch ist der „Goldstandard“ für die orale Ernährung eines Frühgeborenen. 12 Stunden nach der Geburt wird mit 15 ml/kg/d Nahrungszufuhr begonnen. In den folgenden fünf Tagen wird nach Möglichkeit um 20 - 25 - 30 - 30 – 30 ml/kg/d (Tag 1-5) Muttermilch gesteigert, danach um maximal 35 ml/kg/d Muttermilch bis eine Mindestmenge von 160 ml/kg/d Muttermilch erreicht ist.

Die Nahrungsmenge wird nach dem Gewicht des Frühgeborenen auf 6 - 12 Mahlzeiten pro Tag aufgeteilt. Neonaten mit einem Geburtsgewicht < 1500 g erhalten 12 Mahlzeiten pro Tag. Frühgeborene > 1500 g erhalten 8 Mahlzeiten pro Tag. Neonaten mit einem Gewicht > 2500 g erhalten meistens 6 Nahrungsgaben pro Tag. Kann der Säugling nicht eigenständig trinken, wird ihm die Nahrung über eine orale Magensonde zugeführt.

Als Nahrungsergänzung zur Muttermilch erhalten die Frühgeborenen bis zum errechneten Geburtstermin Vitamine (Vitamin K, A, E und D).

Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1500 g oder bei Frühgeborenen mit einer zu geringen Gewichtszunahme wird die Muttermilch zusätzlich mit einem Fortifier supplementiert. Die Fortifier enthalten Kohlenhydrate, Proteine, Vitamine und Elektrolyte.

Parenteral erhalten die Frühgeborenen eine Infusion aus Kohlenhydraten, Aminosäuren, Fetten, Elektrolyten (NaCl, KCl, Ca, Mg, P), Vitaminen und Spurenelementen.

Zunächst wird dem Neonten unter Blutzuckerüberwachung parenteral maximal 4 mg/kg/min Glukose zugeführt. Die parenterale Zufuhr wird anschließend täglich um 1 mg/kg/min auf maximal 12 mg/kg/min Glukose gesteigert. Während der Infusion sollte der Blutzucker nicht auf Werte von > 7,00 mmol/l steigen.

Weitere Details zur Aminosäurezufuhr und Lipidzufuhr sind der Tabelle 3 im Kapitel 2.5. zu entnehmen.

1.3.2.2. Empfehlung zur Lipidversorgung

Bei vollständiger parenteraler Ernährung sollten 25-40% der Gesamtkalorien durch Lipide gedeckt werden. Aktuell wird empfohlen, ab dem ersten Lebenstag 1-1,5 g/kg/d Fett kontinuierlich über 24 Stunden zu infundieren. In den folgenden Tagen ist

eine tägliche Steigerung um 0,5 g/kg/d Fett auf eine maximale Menge von 3,5 g/kg/d Fett möglich [53].

In Studien wurde gezeigt, dass die Komposition von Lipidlösungen einen Einfluss auf die Triglyzeridkonzentration im Serum von Frühgeborenen hat. Es wird empfohlen, keine Lipidlösungen mit einem höheren Phospholipid/Triglyzerid Verhältnis als eine 20% Standardlipidlösung (siehe Tabelle 2 im Anhang) zu infundieren, um das Risiko einer Hypertriglyzeridämie zu verringern [42; 43; 49].

Nach dem heutigen Stand der Forschung ist nicht eindeutig geklärt, ob Lipidlösungen mit langkettigen Fettsäuren (Soyaöl-,Olivenöl- oder Soya-/Olivenöllösungen) oder Lösungen aus lang- und mittelkettigen Fettsäuren einen Vorteil für die Frühgeborenen haben [53].

1.3.3.Vorteile der Muttermilchernährung

Das Stillen bzw. die Muttermilchernährung über eine Sonde oder mit der Flasche hat Vorteile für die Entwicklung und die Gesundheit des Neugeborenen.

Muttermilch stellt eine weitgehend bedarfsgerechte Nahrungszufuhr für das Neugeborene sicher [67]. Sie schützt den Neonaten durch ein komplexes System von immunologisch wirksamen Faktoren vor Infektionen [64; 65; 30]. Muttermilchernährte Frühgeborene und Säuglinge erkranken signifikant seltener an einer nekrotisierenden Enterokolitis [73; 11]. Sie haben ein geringeres Risiko für den plötzlichen Kindstod und für die Entwicklung von Allergien [3].

Bei Frühgeborenen hat die Ernährung mit Muttermilch, im Gegensatz zu Formulaernährung, einen Vorteil in der neurologischen und visuellen Entwicklung [83].

Langfristig haben (in den ersten Lebensmonaten) muttermilchernährte Kinder ein geringeres Risiko für das Auftreten von Übergewicht und Adipositas im Schulalter [87; 3]. Bei Jugendlichen zwischen 13 und 16 Jahren, die als Säugling gestillt wurden, konnten signifikant geringere Blutdruckwerte gemessen werden [78].

Zusätzlich vermittelt das Stillen an der Brust dem Neugeborenen Sicherheit und Geborgenheit und fördert die Mutter-Kind-Bindung [51].

1.4. Fettverdauung

Der Prozess der Fettverdauung kann in drei Schritte unterteilt werden.

1. Luminale-Phase (Löslichkeit und Hydrolyse der Triglyzeride)
2. Mukosa-Phase (Absorption von Fettsäuren, Resynthese der Triglyzeride und ihre Sekretion in Chylomikronen)
3. Aufnahme-Phase und Metabolismus (Aufnahme der Fettsäuren ins Gewebe und deren Metabolismus)

1.4.1. Luminale Phase

Die Fettverdauung findet im Magen und im Dünndarm statt. Ziel ist es, die Löslichkeit der Triglyzeride und ihre Hydrolyse zu erreichen, da eine direkte Aufnahme der Triglyzeride in die Mukosazelle nicht möglich ist.

Zum Lösen der Fette werden Gallensalze benötigt, welche bei Frühgeborenen reduziert sind [90; 77; 91; 44; 39; 83].

Hydrolysiert werden Fette durch verschiedene Lipasen (Präduodenallipase, Pankreaslipase, Muttermilchlipase).

Die Präduodenallipase, auch Magenlipase genannt, hat ein pH-Optimum von 2,5-2,6. Zur Aktivierung benötigt sie keine Cofaktoren [58]. Die Magenlipase hydrolysiert bevorzugt die sn-3 Esterbindung von Triacylglyzeriden (Abbildung 2), sodass eine freie Fettsäure und ein sn-1,2 – Diacylglyzerid entstehen [58; 83]. Die Magenlipase wird durch Gallensalze inaktiviert [83]. Die Magenlipase konnte bereits ab der 10. Gestationswoche nachgewiesen werden [60], signifikante Aktivitätsspiegel wurden erst ab der 27. Gestationswoche gefunden [40]. Bei Frühgeborenen werden Triglyzeride durch die Magenlipase hydrolysiert [58].

Die Pankreaslipase, auch als Colipase bezeichnet, hydrolysiert bevorzugt sn-1,3 Bindungen bei einem pH-Optimum zwischen 6,5 – 8,0 [58]. Als Endprodukt entstehen zwei freie Fettsäuren und sn-2 Monoacylglyzeride [58; 83]. Die Pankreaslipase wird ab der 30. Gestationswoche von der Pankreas produziert. Bei Frühgeborenen ist die Aktivität der Pankreaslipase reduziert [58]. 24 Stunden postnatal hat die Pankreaslipase eine Aktivität von 65,9 IU, eine Woche postnatal

von 328,6 IU. Erwachsenwerte von 1464 IU werden bei Säuglingen erst ab einem Alter von 9 Monaten erreicht [96].

Bei muttermilchernährten Früh- und Termingeborenen kann eine Lipase in der Muttermilch, die Bile-Salt-Stimulated-Lipase (BSSL), zur Verdauung von Lipiden beitragen. Die BSSL hat ein pH Optimum zwischen 7 und 9 und kann Triglyzeride in Gegenwart von Gallensalzen hydrolysieren. Sie hydrolysiert alle drei Esterbindungen, sodass als Endprodukt drei freie Fettsäuren und Glycerol entstehen [83].

Monoacylglyzeride, freie Fettsäuren, lipophile Vitamine und andere Lipide bilden mit Gallensäuren Micellen [55].

Abbildung 2: Angriffspunkte der verschiedenen Lipasen am Triglyzerid [40]

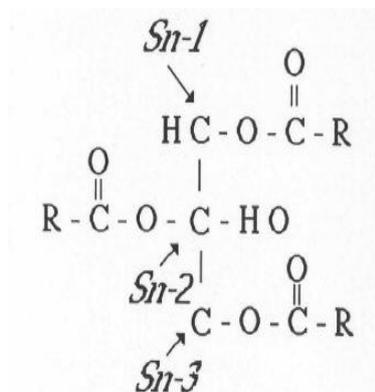


Tabelle 2: Lipasen

Lipase		Endprodukte
Magenlipase	sn-3	Diacylglyzerid + 1 freie Fettsäure
Pankreaslipase	sn-1,3	Monoacylglyzerid + 2 freie Fettsäuren
BSSL	sn-1,2,3	Glyzerid + 3 freie Fettsäuren

1.4.2. Mukosa Phase

Micellen und mittelkettige Fettsäuren werden aus dem Darmlumen in die Mukosazelle absorbiert.

Die Absorption der Lipide ist abhängig vom Gestationsalter [69]. Muttermilchernährte Frühgeborene (GA: 24-34 SSW) haben in der 5. Lebenswoche im Mittel eine

Fettresorption von 94,1% [7]. Die Absorption der Lipide erreicht ab der 46. Gestationswoche Normalwerte von 97, 1% [69].

In einem weiteren Schritt im endoplasmatischen Retikulum der Mukosazelle findet die Resynthese der Triglyzeride aus den absorbierten freien Fettsäuren, Monoacylglyzerin und Glyzerin statt [58].

Anschließend werden die Triglyzeride in Lipoproteintransportpartikel verpackt, welche man als Chylomikronen bezeichnet. (Chylomikronen haben eine Größe von etwa 75 – 1200 nm und bestehen aus Apolipoprotein B-48, Triglyzeriden und Cholesterin [55; 80]).

Die Chylomikronen werden durch Exozytose in die Lymphbahnen sezerniert. Über das Lymphsystem gelangen sie in den Blutkreislauf.

Nur mittelkettige Fettsäuren können von der Mukosazelle ohne Resynthese direkt ins Blut sezerniert werden, wo sie sich an Albumin binden [83].

1.4.3. Aufnahme ins Gewebe und Metabolismus

Chylomikronen erhalten im Blut zusätzlich zum Apolipoprotein B-48 zwei weitere Apolipoproteine A und E.

Ein Großteil der (im Chylomikronen enthaltender) Triglyzeride wird durch die hormongesteuerte Lipoproteinlipase verschiedener Gewebe, hauptsächlich im Muskel- und Fettgewebe, abgebaut. Aus den Chylomikronen entstehen nach der Abgabe von Triglyzeriden sogenannte Restpartikel (Remnants), die von der Leber aufgenommen werden [55].

Die Lipoproteinlipase spaltet die Triacylglyzeride in 3 freie Fettsäuren und Glyzerol [5]. Bei Frühgeborenen (GA: < 28 SSW) hat die Lipoproteinlipase eine geringere Aktivität. Mögliche Gründe könnten eine Unreife der Synthese des Enzyms sein oder die geringe Fettmasse im Verhältnis zum Körpergewicht [76]. (Frühgeborene von 1000 g haben nur 20 g Körperfett [83]).

Die freien Fettsäuren werden ins Gewebe aufgenommen und metabolisiert. Das entstandene Glyzerol wird weiter zur Leber transportiert und dort absorbiert und metabolisiert.

Im Fettgewebe werden die freien Fettsäuren (mit in der Zelle produziertem Glyzerol) zu Triglyzeriden resynthetisiert und gespeichert. Im Muskelgewebe werden die freien Fettsäuren zur Energiegewinnung oxidiert.

1.5. Acylcarnitine

Die Fettsäureoxidation findet in der mitochondrialen Matrix statt. Die freien Fettsäuren einer Zelle müssen mit Hilfe der Acyl-CoA-Synthetase (Thiokinase) in einer zweistufigen Reaktion zu Acyl-CoA aktiviert werden. Kurz- und mittelkettige Acyl-CoA können durch die innere Mitochondrienmembran diffundieren. Langkettige Acyl-CoA benötigen einen Transportmechanismus mit Carnitin (siehe Abbildung 2 im Anhang) [56; 80]. Als Zwischenprodukt entsteht Acylcarnitin (siehe Abbildung 3 im Anhang).

Langkettige Acyl-CoA binden mit Hilfe der Carnitin-Acyltransferase I unter Abgabe von Coenzym A an Carnitin. Es entsteht Acylcarnitin. Das Acylcarnitin wird von einer Translokase durch die innere Mitochondrienmembran geschleust. Dort wird die Acylgruppe mit Hilfe der Carnitin-Acyltransferase II auf das Coenzym A übertragen. Das freie Carnitin verlässt über die Translokase die mitochondriale Matrix. Das Acyl-CoA kann nun in der mitochondrialen Matrix zur Energiegewinnung oxidiert werden [55; 80].

1.6. Problemstellung

Die aktuellen Leitlinien zur parenteralen Ernährung für Frühgeborene empfehlen eine maximale Zufuhr von 3,5 g/kg/d Fett [53]. Bei Kindern unter 800 g werden sogar nur 1-1,5 g/kg/d Fett empfohlen [49].

Im Gegensatz dazu beträgt die Fettzufuhr aus der Muttermilch bei vollständig oral ernährten Frühgeborenen 7 g/kg/d. Berücksichtigt man einen Resorptionsfaktor von 0,9 [83], so ist die orale Fettzufuhr deutlich höher als die aktuellen Empfehlungen zur parenteralen Ernährung.

Die Annahme, dass 3,5 g/kg/d Fett eine adäquate Zufuhr darstellt, begründet sich in der unkritischen Übernahme von maximalen tolerablen Lipidspiegeln aus dem Erwachsenenalter in die Neonatologie.

Tatsächlich lässt sich beobachten, dass Neugeborene unter voll ausgeschöpfter parenteraler Zufuhr schlechter wachsen als unter oraler Zufuhr.

Möglicherweise führt die unkritische Übernahme einer maximalen Zufuhr von 3,5 g/kg/d Fett zu einer Unterversorgung der Patienten.

In den verfügbaren Studien zu diesem Thema bleibt unklar, wie die Normal-Blutfettwerte bei gestillten Früh- und Neugeborenen sind.

Insbesondere bleibt die Frage nach den Fettserumspiegeln vor und nach der Mahlzeit ungeklärt.

Ziel dieser Studie war es, Normalwerte bei muttermilchernährten Frühgeborenen vor und nach der oralen Nahrungszufuhr zu ermitteln, um dann entsprechend den Ergebnissen die Nahrungszufuhr für Neonaten zu optimieren.

Hypothesen:

- Muttermilchernährte Frühgeborene haben wegen der höheren Fettzufuhr verglichen mit der parenteralen Ernährung höhere Fettserumspiegel. Die Höhe der parenteralen Fettzufuhr von 3,5 g/kg/d ist nicht ausreichend um den Bedarf eines Frühgeborenen zu decken!
- Kinder mit einem höheren Gestationsalter haben einen reiferen Organismus, können die aufgenommenen Triglyzeride schneller verstoffwechseln und haben demzufolge unter gleicher Nahrungszufuhr (ml/kg/d) niedrigere Triglyzeridwerte!
- Die Fettwerte hängen vom Gestationsalter und dem Gewicht der Kinder ab!
- Small for gestational Age (SGA) - Kinder haben höhere Fettwerte!

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Von April 2006 bis April 2008 führten wir auf der neonatologischen Intensivstation (Level III) der Ernst-Moritz-Arndt-Universitätskinderklinik Greifswald an 65 Frühgeborenen eine prospektive Studie zur Analyse der prä- und postprandialen Fettserumwerte bei muttermilchernährten Früh- und Neugeborenen durch.

Die Studienteilnehmer wurden nach ihrem Gewicht am Studientag in fünf Gewichtsklassen eingeteilt.

- Gruppe 1: Kinder mit einem Gewicht < 1000 g
- Gruppe 2: Kinder mit einem Gewicht < 1500 g
- Gruppe 3: Kinder mit einem Gewicht < 2000 g
- Gruppe 4: Kinder mit einem Gewicht < 2500 g
- Gruppe 5: Kinder mit einem Gewicht \geq 2500 g

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald geprüft und mit einem positiven Votum bewertet.

2.2. Studienpopulation

2.2.1. Einschlusskriterien

- Schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten
- Orale Muttermilchzufuhr mit oder ohne Fortifier von >150 ml/kg/d für mindestens 48 Stunden
- Stabil wachsende Frühgeborene
- Früh- und termingeborene Kinder

2.2.2. Ausschlusskriterien

2.2.2.1. Temporärer Ausschluss

- Sepsis
- Erste 3 Tage einer Antibiotikagabe
- Kortikoide
- Beatmete Neonaten
- >1h Nahrungszufuhr per Infusionsmaschine bei Ernährung über Magensonde

2.2.2.2. vollständiger Ausschluss

- Kinder mit gastrointestinalen Erkrankungen, die die Resorptionsfähigkeit des Darmes beeinflussen (z.B. Malformation, Stoma, nekrotisierende Enterokolitis)
- Nichtvorhandene Einverständniserklärung der Eltern/Erziehungsberechtigten

2.2.3. Abbruchkriterien

- Rücknahme der Einverständniserklärung durch die Eltern/
Erziehungsberechtigten

2.3. Probengewinnung und Probenanalyse

2.3.1 Blut

Die erforderliche Blutentnahme wurde zeitlich so abgestimmt, dass sie mit einer klinischen Routine- bzw. Verlaufskontrolle zusammenfiel.

Das Blut wurde aus der Ferse des Neonaten mit Hilfe eines Tenderfoot (BD Microtainer® Quickheel Lancet REF 368103) entnommen.

Die Blutentnahme erfolgte direkt vor der Milchgabe. Es wurden 500 µl Blut in ein Lithiumheparin - Röhrchen, sowie ein Punkt auf der Neugeborenenenscreeningkarte (No. 903, Whatman plc, UK), 100 µl, abgenommen.

Danach wurde die Blutentnahmestelle warm gehalten, um aus derselben Punktionsstelle ohne erneuten Hackenpieks die zweite Blutprobe zu gewinnen. Es wurden ebenfalls 500 µl Blut in einem Lithiumheparin - Röhrchen und ein Punkt auf der Screeningkarte abgenommen.

Die Proben wurden am Entnahmetag im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Greifswald untersucht.

Cholesterin und Triglyzeride wurden mit dem Gerät Dimension Rxl (Siemens Healthcare Diagnostics, Deutschland) und den Reagenzien derselben Firma bestimmt (Absorptionsphotometrie).

Die Lipoproteine (VLDL, LDL, HDL, Lp(a)) wurden mittels Lipidelektrophorese bestimmt. Die Lipidelektrophorese wurde mit einem Gerätesystem und Reagenzien der Firma Helena Biosciences durchgeführt (Helena SAS-3 system, Helena BioSciences Europe, Tyne and Wear, UK).

Die Acylcarnithine wurden mit der Tandem-Massenspektroskopie (Refurb Wallac MS2 tandem mass spectrometer, Perkin Elmer, Rodgau, Germany) nach der Methode von Nagy et al. [63] und einem CE Test Kit (Perkin Elmer, Neogram amino acids and acylcarnitines non-derivatized TMS kit) im Forschungslabor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald unter der Leitung von Herrn Dr. G. Fusch analysiert.

2.3.2. Muttermilch

Die abgepumpte Muttermilch wurde von den Müttern in der Milchküche der Universität Greifswald abgegeben. Dort wurde die Muttermilch bis zum Verbrauch bei -20°C aufbewahrt.

Aus der am Blutentnahmetag gefütterten Muttermilch wurde eine Probe von 5 ml entnommen und bei -20° C bis zur Analyse gelagert.

Die Proben wurden in den Laboren von der Milupa GmbH in Friedrichsdorf im Sommer 2008 von Frau Angelika Green und Herrn Michael Möbius analysiert.

Die Lipide der Muttermilch wurden mittels Chloroform/Methanol/H₂O (10:10:9, by vol) modifiziert nach der Methode von Bligh und Dyer [13] extrahiert. Anschließend wurde der Fettanteil gravimetrisch bestimmt.

2.4. Anthropometrische Messungen und Klassifikation

Das Körpergewicht der nackten Kinder wurde täglich auf einer auf 10 g genauen Balkenwaage (Seca, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Der Kopfumfang und die Körperlänge wurden auf 0,5 cm genau mit einem Messband gemessen.

Das Körpergewicht [g] wurde täglich dokumentiert und die Gewichtszunahme [g/kg/d] als mittlere Zunahme in einem Intervall von sieben Tagen kalkuliert. Die Länge [cm] und der Kopfumfang [cm] wurden am Tag der Geburt und in der Studienwoche einmal bestimmt.

Das Gestationsalter der Kinder wurde anhand der letzten Menstruation oder anhand von Ultraschalluntersuchungen festgelegt.

Die Kinder wurden nach ihrem Geburtsgewicht und ihrem Gestationsalter klassifiziert. Kinder, die für ihr Gestationsalter ein Gewicht kleiner der zehnten Perzentile hatten, wurden als SGA (small for gestational age) klassifiziert. Kinder, die für ihr Gestationsalter ein Gewicht größer der 90. Perzentile hatten, wurden als LGA (large for gestational age), die restlichen Kinder als AGA (appropriate for gestational age) eingestuft [86].

2.5. Ernährung

Die Ernährung der Neonaten wurde im Rahmen der Studie nicht verändert (Tabelle 3). Die Neonaten waren am Studientag mindestens 48 Stunden vollständig oral ernährt. Sie nahmen mindestens 150 ml/kg/d Muttermilch zu sich. Die Muttermilch wurde bei Kindern < 1500 g mit dem Fortifier Nestle FM 85 supplementiert (Dosierung 5%).

Nestle FM 85 enthält Proteine, Kohlenhydrate, Fette, Mineralien, Spurenelemente und Vitamine (Vitamin A, B, C, E, K und Folsäure) (Zusammensetzung Tabelle 3 im Anhang **Tabelle**).

Tabelle 3: Stationsstandard für die Ernährung von Frühgeborenen

Lebenstag	Aminosäure-zufuhr	Fettzufuhr	Flüssigkeits-zufuhr GG >1500g	Flüssigkeits-zufuhr GG >1000g	Flüssigkeits-zufuhr GG <1000g
	g/kg/d	g/kg/d	ml/kg/d	ml/kg/d	ml/kg/d
1	1.5	1.5	60	80	90
2	2.0	2.0	80	100	110
3	2.5	2.5	100	120	130
4	3.0	3.0	120	140	150
5	3.5	3.5	140	160	160
6	3.5	3.5	160	160	160
7	3.5	3.5	160	160	160

2.6. Statistik

Mittelwert und Standardabweichung, Median, Interquartil-Bereich (IQR) (25. Perzentile; 75. Perzentile), Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test [71; 35], ANOVA [72] und lineare Regression [36] wurden mit SPSS Version 16 berechnet. Das Signifikanzniveau betrug für alle Tests $p < 0,05$.

Die Gewichtsentwicklung der Kinder wurde über einen Zeitraum von 7 Tagen analysiert.

Die Gewichtszunahme wurde täglich aus der Differenz des Gewichtes vom Vortag und dem aktuellen Gewicht berechnet. Für jedes Kind wurde ein Mittelwert der täglichen Gewichtszunahme bestimmt. Anschließend wurde aus den Mittelwerten des einzelnen Neonaten ein Mittelwert, sowie die Standardabweichung für alle Kinder einer Gewichtsgruppe berechnet.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Signifikanzbestimmung der Unterschiede zwischen den Mittelwerten der fünf Studiengruppen genutzt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde ebenfalls genutzt, um Unterschiede zwischen den Geschlechtern und zwischen SGA und AGA klassifizierten Kinder zu berechnen.

Mit der Korrelation nach Pearson wurde geprüft, ob das Gestationsalter, das Geburtgewicht und das Gewicht am Studientag mit den prä- und postprandialen Lipidwerten (Triglyzeride, Cholesterin, VLDL, LDL und HDL) korrelierten.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden von April 2006 bis März 2008 65 Neonaten (38 männlich / 27 weiblich). Im Mittel betrug ihr Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt 30 ± 5 Wochen, das Geburtsgewicht 1480 ± 640 g.

Die Studie wurde am 25 ± 16 . Lebenstag bei einem durchschnittlichen Gewicht von 1850 ± 760 g durchgeführt. Die Kinder wurden nach ihrem Gewicht am Studientag in fünf Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 < 1000 g, Gruppe 2 <1500 g, Gruppe 3 <2000 g, Gruppe 4 < 2500 g, Gruppe 5 ≥ 2500 g).

Weitere Details sind den Tabellen 4 & 5 im Anhang zu entnehmen.

Neun der Kinder entsprachen nach der Neugeborenenklassifikation SGA (< 10. Perzentile) und 56 AGA (>10. < 90. Perzentile). Kein Kind entsprach LGA (> 90. Perzentile). Das Alter am Studientag unterschied sich nicht zwischen SGA und AGA klassifizierten Kindern.

3.2. Ernährung

Die Kinder erhielten im Durchschnitt 176 ml Muttermilch pro kg Körpergewicht pro Tag. Dies entspricht einer Fettzufuhr von 7g pro kg Körpergewicht pro Tag. 41 Neonaten erhielten die Nahrung über eine Nasensonde (siehe Tabelle 6 im Anhang).

3.3. Triglyzeride

Der Median der präprandialen Triglyzeridwerte aller untersuchten Kinder war 0,9 mmol/L. Die präprandialen Triglyzeridwerte schwankten in einem Bereich zwischen 0,7 und 1 mmol/L in den verschiedenen Gruppen.

Der postprandiale Anstieg der Triglyzeridwerte war in den Gruppen 4 und 5 stärker als in den Gruppen 1-3 (Details Tabelle 7 im Anhang).

30 Minuten postprandial blieb der Triglyzeridwert in den Gruppen 1 und 2 unverändert. In Gruppe 3 fiel er geringfügig ab und in den Gruppen 4 und 5 stieg er an.

60 Minuten postprandial blieb der Triglyzeridwert in den Gruppen 1 und 2 unverändert; in den Gruppen 3-5 stieg er an.

90 Minuten postprandial fiel der Triglyzeridwert in den Gruppen 1 und 3 ab, in Gruppe 2 blieb er unverändert und in den Gruppen 4 und 5 stieg er an (Details Tabelle 8 im Anhang).

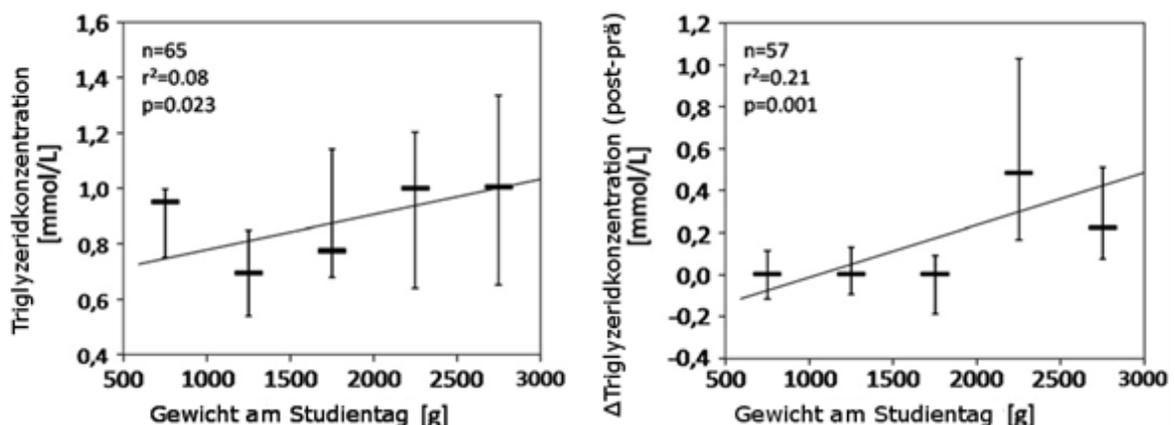
Kinder, die als SGA klassifiziert wurden, hatten signifikant höhere präprandiale Triglyzeridwerte ($1,2 \pm 0,3$ versus $0,8 \pm 0,3$ mmol/L, $p=0,005$) als AGA klassifizierte Kinder und neigten zu einem stärkern postprandialen Triglyzeridanstieg ($0,4 \pm 0,6$ versus $0,2 \pm 0,4$ mmol/L, ns) (Tabelle 9 im Anhang).

Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied der Triglyzeridwerte.

Präprandiale Triglyzeridwerte ($r^2=0,08$, $p=0,023$) und der postprandiale Anstieg ($r^2=0,21$, $p=0,001$) korrelierten mit dem Gewicht am Studientag (Abbildung 4).

Zusätzlich korrelierten präprandiale Triglyzeridwerte mit einem geringen Gestationsalter ($p=0,007$) und einem niedrigen Geburtsgewicht ($p=0,033$).

Abbildung 4: Triglyzeridwerte und postprandialer Anstieg (Δ post-prä) gegenüber dem Gewicht am Studientag, Median, IQR und Regressionskurve sind dargestellt



3.4. Cholesterin

Der Median der präprandialen Cholesterinwerte aller untersuchten Kinder war 3,1 mmol/L. Die präprandialen Cholesterinwerte schwankten in einem Bereich von 2,7 mmol/L bis 3,7 mmol/L in den verschiedenen Gruppen. Es zeigte sich kein signifikanter postprandialer Anstieg oder Abfall der Cholesterinwerte (Details Tabelle 7 im Anhang).

30 Minuten postprandial fiel der Cholesterinwert in den Gruppen 1,4 und 5 um 0,1 mmol/L ab. In den Gruppen 2 und 3 blieb der Cholesterinwert unverändert.

60 Minuten postprandial fiel der Cholesterinwert in allen Gewichtsgruppen ab.

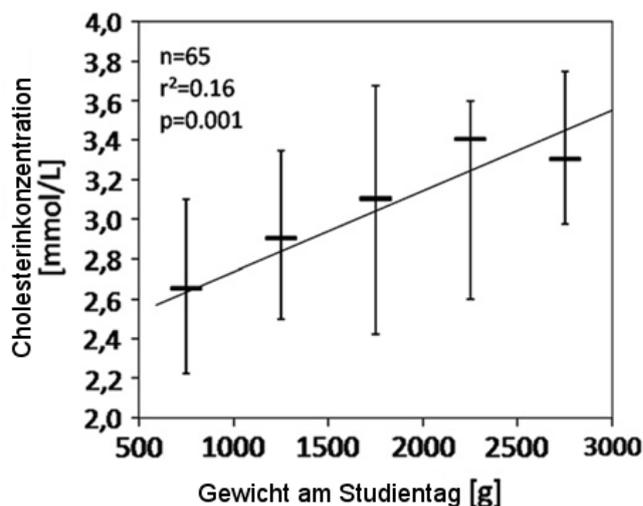
90 Minuten postprandial fiel der Cholesterinwert in den Gruppen 2-4 um 0,1 mmol/L, in Gruppe 5 um 0,8 mmol/L ab. In Gruppe 1 hingegen stieg er um 0,8 mmol/L an (Details Tabelle 8 im Anhang).

Im Vergleich zu AGA klassifizierten Kindern neigten SGA klassifizierte Kinder zu höheren präprandialen Cholesterinwerten ($3,3 \pm 0,6$ versus $3,1 \pm 0,8$ mmol/L, ns) (Details Tabelle 9 im Anhang).

Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied der Cholesterinwerte.

Ein niedriger präprandialer Cholesterinwert korrelierte mit einem geringem Gestationsalter ($p < 0,001$) sowie mit einem niedrigem Geburtsgewicht ($p < 0,001$) und einem niedrigem Gewicht am Studientag ($r^2 = 0,16$, $p = 0,001$, Abbildung 5).

Abbildung 5: Cholesterinwerte gegenüber Gewicht am Studientag, Median, IQR und Regressionskurve sind dargestellt



3.5. Lipoproteine

3.5.1. HDL

Der Median der präprandialen HDL-Werte aller untersuchten Kinder war 1,1 mmol/L. Die präprandialen HDL-Werte stiegen signifikant von 0,8 mmol/L (Gruppe 1) auf 1,4 mmol/L (Gruppe 5) mit zunehmendem Gewicht am Studientag an. Es zeigte sich kein signifikanter postprandialer Anstieg oder Abfall der HDL-Werte. (Details Tabelle 7 im Anhang).

30 Minuten postprandial fiel der HDL-Wert in Gruppe 4. In den Gruppen 2 und 3 blieb er unverändert. In den Gruppen 1 und 5 stieg der HDL-Wert an.

60 Minuten postprandial fiel der HDL-Wert in den Gruppen 1 und 4. In den Gruppen 2,3 und 5 blieb er unverändert.

90 Minuten postprandial fiel der HDL-Wert in den Gruppen 4 und 5 ab. In den Gruppen 1-3 blieb er unverändert (Details Tabelle 8 im Anhang).

Im Vergleich zu AGA klassifizierten Kindern hatten SGA klassifizierte Kinder die gleichen präprandialen HDL-Werte ($1,1 \pm 0,4$ versus $1,1 \pm 0,4$ mmol/L, ns) (Details Tabelle 9 im Anhang).

Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied der HDL-Werte.

Niedrige präprandiale HDL-Werte korrelierten mit einem geringen Gestationsalter ($p < 0,001$), sowie einem niedrigen Geburtsgewicht ($p < 0,001$) und einem niedrigen Gewicht am Studientag ($p = 0,001$).

3.5.2. LDL

Der Median der präprandialen LDL-Werte aller untersuchten Kinder war 1,3 mmol/L.

Die präprandialen LDL-Werte schwankten in einem Bereich von 1,0 mmol/L (Gruppe 3) bis 1,6 mmol/L (Gruppe 2). Es zeigte sich kein signifikanter postprandialer Anstieg oder Abfall der LDL-Werte (Details Tabelle 7 im Anhang).

30 Minuten postprandial fiel der LDL-Wert in den Gruppen 1,4 und 5 ab. In den Gruppen 2 und 5 blieb er unverändert.

60 Minuten postprandial fiel der LDL-Wert in allen Gruppen ab.

90 Minuten postprandial stieg der LDL-Wert in Gruppe 1 um 0,8 mmol/L an. In den Gruppen 2-5 fiel er ab (Details Tabelle 8 im Anhang).

Im Vergleich zu AGA klassifizierten Kindern neigten SGA klassifizierte Kinder zu höheren präprandialen LDL-Werten ($1,5 \pm 0,2$ versus $1,4 \pm 0,6$ mmol/L, ns) als AGA klassifizierte Kinder. Der postprandiale Abfall der LDL-Werte schien bei SGA klassifizierten Kindern höher ($-0,2 \pm 0,1$ versus $-0,1 \pm 0,5$ mmol/L, ns) (Details Tabelle 9 im Anhang) zu sein als bei AGA klassifizierten Kindern.

Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied der LDL-Werte.

Niedrige LDL-Werte korrelierten mit einem niedrigen Geburtsgewicht ($p=0,023$). Es bestand keine Korrelation zwischen LDL-Werten und dem Gestationsalter, sowie dem Gewicht am Studientag.

3.5.3. VLDL

Der Median der präprandialen VLDL-Werte aller untersuchten Kinder war 0,5 mmol/L. Zwischen den Gruppen gab es Schwankungen in einem Bereich von 0,4 mmol/L (Gruppe 2) bis 0,6 mmol/L (Gruppe 3). Es zeigte sich kein signifikanter postprandialer Anstieg oder Abfall der LDL-Werte (Details Tabelle 7 im Anhang).

30 Minuten postprandial stieg der VLDL-Wert in Gruppe 4 an. In den Gruppen 1-3 und 5 blieb er unverändert.

60 Minuten postprandial stieg der VLDL-Wert in den Gruppen 2,4 und 5 an. In den Gruppen 1 und 3 blieb er unverändert.

90 Minuten postprandial stieg der VLDL-Wert in Gruppe 4 an. In den Gruppen 3 und 5 fiel er ab. In den Gruppen 1 und 2 blieb er unverändert (Details Tabelle 8 im Anhang).

Im Vergleich zu AGA klassifizierten Kindern neigten SGA klassifizierte Kinder zu höheren präprandialen VLDL-Werten ($0,6 \pm 0,3$ versus $0,5 \pm 0,3$ mmol/L, ns) (Details Tabelle 9 im Anhang).

Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied der VLDL-Werte.

VLDL-Werte korrelierten weder mit den Gestationsalter noch mit dem Geburtsgewicht oder dem Gewicht am Studientag.

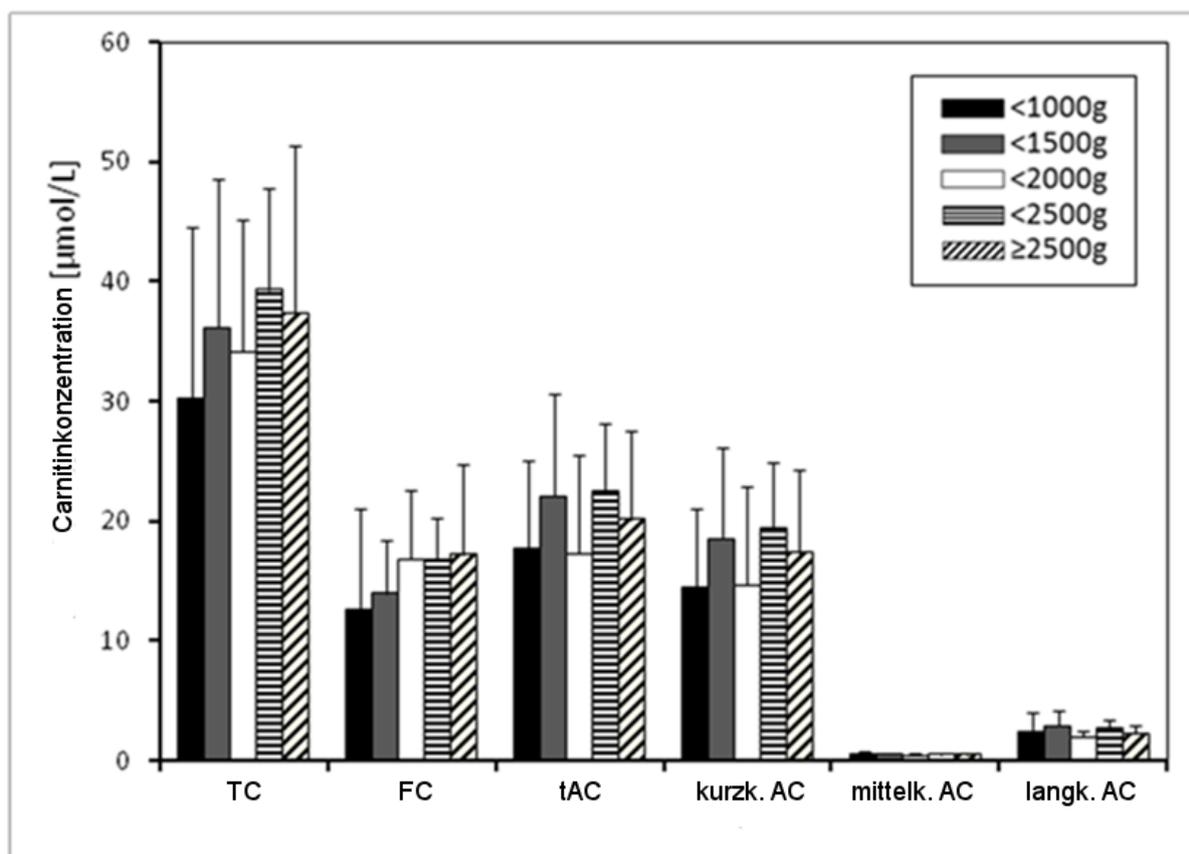
3.6. Acylcarnitine

Total Carnitin (TC) war bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000g am niedrigsten (30,4 $\mu\text{mol/L}$). Für Kinder mit einem Geburtsgewicht >1000g schwankte das TC in Bereichen von 34,2 (Gruppe 3) bis 39,4 $\mu\text{mol/L}$ (Gruppe 4).

Freies Carnitin (FC) stieg mit dem Gewicht an. In Gruppe 1 betrug FC 12,6 $\mu\text{mol/L}$. In Gruppe 5 betrug FC 17,2 $\mu\text{mol/L}$.

Die Acylcarnitine (tAC) schwankten in einem Bereich von 17,3 $\mu\text{mol/L}$ (Gruppe 3) bis 22,5 $\mu\text{mol/L}$ (Gruppe 4). Kurzkettenige Acylcarnitine hatten in allen Gewichtsklassen den größten Anteil der Acylcarnitine. Mittelkettige Acylcarnitine hatten den geringsten Anteil (Abbildung 6).

Abbildung 6: Carnitin – Konzentrationen unterschieden nach Studiengruppen



Den größten Anteil der Acylcarnitine hatte das Acylcarnitin C2 mit 10,6 -14,8 $\mu\text{mol/L}$ (je nach Gewichtsklasse), gefolgt vom Acylcarnitin C4 DC mit 1,62 – 1,88 $\mu\text{mol/L}$. Den größten Anteil der langkettigen Acylcarnitine hatten C16 und C18:1 mit 0,87 - 1,16 $\mu\text{mol/L}$ und 0,69-1,08 $\mu\text{mol/L}$ (Tabelle 10 im Anhang).

4. Diskussion

Muttermilch-ernährte Frühgeborene hatten in den Studien trotz einer hohen Fettzufuhr von etwa $7 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \text{KG} \times \text{d}^{-1}$ Fett niedrige Triglyzeridspiegel. Die Triglyzeridwerte waren niedriger, je geringer das Gestationsalter und das Gewicht des Kindes waren. Die gestellte Hypothese, dass eine hohe orale Fettzufuhr zu hohen Serum Triglyzerid- und Cholesterinwerten führt, wurde nicht erfüllt.

4.1. Triglyzeride

In der aktuellen Studie waren die Triglyzeridspiegel unter Muttermilchernährung bei den untersuchten Frühgeborenen niedriger als in bisher publizierten Studien zu diesem Thema (Tabelle 11 im Anhang). Die Triglyzeridwerte in den verschiedenen Publikationen befanden sich in einem Bereich von 0,81 mmol/l – 1,88 mmol/l. Die präprandialen Triglyzeridwerte der vorliegenden Studie waren in einem Bereich von 0,70 und 1,05 mmol/l und waren somit niedriger.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie war die klinische Ernährung der Kinder in den verschiedenen Studien hinsichtlich der Nahrungsmengen, der Nahrungsdarreichung (Bolusgabe bzw. kontinuierliche Nahrungszufuhr über Sonden oder Trinken) und der Nahrungszusammensetzung (Muttermilch, Formulanahrung, Supplementation mit zusätzlichen Fetten) unterschiedlich.

Zusätzlich war die Entnahmezeit der Blutprobe (prä- oder postprandial) in den Studien nicht standardisiert. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich die prä- und postprandialen Triglyzeridspiegel unterscheiden.

Aufgrund dieser Variationen im Studiendesign ist es nicht sinnvoll die Ergebnisse miteinander zu vergleichen.

Die europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung empfiehlt einen Triglyzeridspiegel $> 2,82 \text{ mmol/L}$ für parenteralernährte Neugeborene [53]. Diese Werte sind deutlich höher als die gemessenen Triglyzeridspiegel in der vorliegenden Studie. In bisher veröffentlichten Studien zu

diesem Thema hatten Frühgeborene bei geringerer parenteraler Fettzufuhr höhere Triglyzeridwerte im Serum als in der vorliegenden Studie (Tabelle 12 im Anhang).

Ein möglicher Grund für die niedrigen Triglyzeridwerte unter Muttermilchernährung sind die in der Muttermilch enthaltenen bioaktiven Stoffe, welche die Triglyzeridverdauung und Triglyzeridaufnahme ins Gewebe positiv beeinflussen.

Ein weiterer Grund für die höheren Triglyzeridwerte unter parenteraler Ernährung ist die Zusammensetzung der Lipidemulsionen aus triglyzeridreichen Partikeln und Liposomen.

Nach der Infusion verhalten sich die triglyzeridreichen Partikel im Blut wie Chylomikronen. Die (im triglyzeridreichen Partikel enthaltenen) Triglyzeride werden durch die Lipoproteinlipase hydrolysiert [9; 52] und ins Gewebe aufgenommen.

Die im Liposomen enthaltenden Triglyzeride werden über dasselbe Enzym (Lipoproteinlipase) abgebaut [9]. Jedoch hat die Lipoproteinlipase eine größere Substratspezifität für die triglyzeridreichen Partikel, sodass die Liposomen akkumulieren.

Die akkumulierten Liposomen nehmen im Blut Cholesterin (bis ein Verhältnis Phospholipide: Cholesterin von 1:1 erreicht ist), Apolipoproteine und Albumin auf. Es entsteht ein Lipoprotein X [66], welches ebenfalls mit den triglyzeridreichen Partikeln und den Liposomen um die Lipoproteinlipase konkurriert [9].

Die Folge ist, dass die Lipoproteinlipase gesättigt ist und die Hydrolyse der Triglyzeride im Blut verlangsamt ist. Daher kommt es zu einem betonten Triglyzeridanstieg bei parenteral ernährten Kindern.

Es ist nicht möglich, auf die Phosphotriglyzeridanteile in den Lipidemulsionen zu verzichten, da Phosphotriglyzeride zur Stabilisierung der Lipidemulsionen notwendig sind. In aktuellen erhältlichen Lipidemulsionen wurde ein Phospholipid-Triglyzerid-Verhältnis von 0,06 ausbalanciert, da in Studien [37; 19] gezeigt werden konnte, dass bei diesem Phospholipid-Triglyzerid-Verhältnis der Anteil von Liposomen gering ist.

Die Fettquelle der parenteral verabreichten Lipidemulsionen (z.B. Intralipid) ist Sojaöl. Sojaöle bestehen zu 58% aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren [33]. Ungesättigte Fettsäuren haben einen triglyzeridsenkenden Effekt. Unter parenteraler Ernährung wurden trotz des hohen Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren hohe Triglyzeridspiegel gemessen. Möglicherweise überwiegt der hemmende Effekt

der Liposomen und der Lipoproteine X auf den Fettstoffwechsel dem stimulierenden Effekt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass muttermilchernährte Neugeborene niedrigere Triglyzeridwerte als parenteralernährte Neugeborene haben. Zum Schutz vor möglicherweise im späteren Lebensalter auftretende Fettstoffwechselstörungen sollten die Empfehlungen zu Triglyzeridgrenzen bei parenteraler Ernährung eingehalten werden, da hohe Fettspiegel bei Neugeborenen nicht physiologisch sind. Bereits heute ist bekannt, dass Frühgeborene zum Zeitpunkt ihres Geburtstermins erhöhte intrazelluläre Fettspiegel in den Hepatozyten haben [81] und dass Frühgeborene im späteren Lebensalter eine ungünstige Fettverteilung mit einem hohen Anteil von intraabdomiellen Fett aufweisen.

Um niedrige Fettspiegel bei parenteralernährten Frühgeborenen zu gewährleisten, sollte weiter nach einer optimalen Zusammensetzung von Lipidemulsionen geforscht werden, welche der Zusammensetzung und der Wirkung der Muttermilch gleich ist.

Muttermilch ist die natürliche und optimale Ernährung für Neugeborene. Muttermilch beeinflusst den Triglyzeridspiegel im Serum durch ihre Fettsäurezusammensetzung und ihren Gehalt an bioaktiven Stoffen.

Durch die Verarbeitung der Muttermilch (einfrieren/auftauen/pasteurisieren) kann es zu Veränderungen in der Zusammensetzung und der Aktivität der bioaktiven Stoffe kommen, was wiederum zu Auswirkungen auf den Triglyzeridspiegel führen kann.

Muttermilch enthält durchschnittlich etwa 4,0 g/dl Fett [67; 83; 48], 99% dieses Fettes besteht aus Triglyzeriden [46; 45; 41; 7; 58]. 50% der Fettsäuren der Muttermilch sind ungesättigt. 15% davon sind mehrfach ungesättigt [54]. Den prozentualen größten Anteil der Fettsäuren bilden C:16 (etwa 23%) und C18:1n-9 (etwa 34%) [54; 16].

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren haben bei Erwachsenen eine triglyzeridsenkende Wirkung [82; 93]. Insbesondere n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren haben durch die Hemmung der Lipolyse und der VLDL-Sekretion, sowie durch die Induktion der Lipoproteinlipase einen triglyzeridsenkenden Effekt. Diese Effekte werden auf genetischer Ebene durch die Bindung von freien Fettsäuren an Promoterregionen bestimmter Gene, z. B. dem der Lipoproteinlipase, erzielt [28].

Der hohe Anteil von mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Muttermilch könnte die, in der vorliegenden Studie, niedrigen Triglyzeridwerte erklären.

Muttermilch enthält an bioaktiven Stoffen beispielsweise die bile-salt-stimulated-lipase (BSSL) und den Cofaktor apo CII.

Die BSSL ist an der Hydrolyse der Triglyzeride von Früh- und Neugeborenen im Darm beteiligt [2; 40; 58]. Der Cofaktor apo CII stimuliert die Lipoproteinlipase [88].

Aufgrund einer schnelleren Hydrolyse der Triglyzeride durch die zusätzliche Lipase könnte es zu einem schnelleren Ablauf der Verdauungsphasen und der Abgabe der Chylomikronen ins Blut kommen.

Die in den Chylomikronen enthaltenen Triglyzeride werden durch die Stimulation der Lipoproteinlipase mit dem Cofaktor apo CII schneller abgebaut und ins Gewebe aufgenommen. Als Folge entstehen unter Muttermilchernährung niedrige präprandiale Triglyzeridwerte.

Da Frühgeborene oft nicht in der Lage waren, die Muttermilch direkt aus der Brust zu trinken, musste sie von den Müttern abgepumpt werden. Es war nicht möglich, die Muttermilch direkt nach dem Abpumpen zu füttern, weshalb sie in der Milchküche bei -20°C eingefroren wurde. Die Muttermilch wurde täglich nach dem Bedarf des Kindes aufgetaut und portioniert.

Einfrieren und Auftauen haben keinen Einfluss auf den Gesamtfettgehalt der Muttermilch; allerdings steigt der prozentuale Anteil an freien Fettsäuren und Glycerol [83]. Die Aktivität der BSSL wird durch das Einfrieren und Auftauen nicht beeinflusst [10].

Das Einfrieren und Auftauen der Muttermilch liefert keine Erklärung für die niedrigen Triglyzeridwerte.

Selten muss die Muttermilch zum Schutze des Kindes pasteurisiert werden (z. B. eine CMV-Infektion der Mutter).

Durch das Pasteurisieren können bis zu 10% des Fettgehaltes der Muttermilch durch Haften am Behältnis verloren gehen. Die Fettsäurezusammensetzung verändert sich nicht.

Die BSSL wird durch Pasteurisieren inaktiviert [83].

Eine Erklärung für die niedrigen Triglyzeridwerte im Vergleich zu den Triglyzeridwerten unter parenteraler Ernährung liefert der Verlust von 10% Fett nicht, da die orale Fettzufuhr weiterhin mit $6,3\text{ g}\times\text{kg}^{-1}\text{KG}\times\text{d}^{-1}$ größer war als unter parenteraler Ernährung.

Allerdings könnte die oben erwähnte Inaktivierung der BSSL ein möglicher Grund für einen geringen Triglyzeridspiegel bei muttermilchernährten Frühgeborenen sein, da aufgrund der fehlenden Aktivität der BSSL vermehrt Triglyzeride über den Darm ausgeschieden werden könnten.

In der aktuellen Studie waren die Triglyzeridwerte und der postprandiale Triglyzeridanstieg niedriger, je geringer das Gestationsalter des Kindes am Studientag war.

Je geringer das Gestationsalter des Kindes ist, desto unreifer ist sein Magen- und Darmtrakt. Die Sekretion von Verdauungsenzymen [96; 58; 83] und Gallensalzen [90; 77; 91; 44; 39] ist bei Frühgeborenen eingeschränkt. Die Folge ist eine unzureichende Verdauung der Triglyzeride in Fettsäuren und Glycerin und eine geringere Micellenbildung.

Aus diesen Gründen ist die Resorptionsfähigkeit für Fette eingeschränkt [7; 57; 69] und es werden vermehrt Fette über den Stuhl ausgeschieden [2; 69].

Die geringere und verlangsamte Aufnahme von Lipiden aus dem Darm bei unreifen Frühgeborenen scheint ein Grund für die geringen postprandialen Triglyzeridanstiege zu sein.

In der vorliegenden Studie fielen die Triglyzeridwerte 30 Minuten nach der Nahrungsgabe ab oder stiegen nur geringfügig an. Dies war insbesondere bei Frühgeborenen mit einem geringen Gestationsalter und einem niedrigem Gewicht am Studientag der Fall.

Die Halbwertszeit der Magenentleerung bei Frühgeborenen betrug in den verschiedenen Publikationen zwischen 25 und 48 Minuten [20; 21; 14; 34]. Eine Erklärung für die Variation der Halbwertszeit könnten die unterschiedlichen Messverfahren sein. Ein weiterer möglicher Grund ist, dass in den Studien nicht zwischen Frühgeborenen mit und ohne CPAP unterschieden wurde. Gounaris et al. [34] untersuchten den Einfluss des CPAP bei Frühgeborenen (n=16, GA: 28 SSW, GG: 970 g) auf die Magenentleerung. Ihre Ergebnisse zeigten, dass Frühgeborene, welche ein CPAP benötigen, eine kürzere Halbwertszeit (28 Minuten) für die Magenentleerung haben als Frühgeborene ohne CPAP.

Cavell et al. [20] beschrieben in ihrer Studie eine positive Korrelation zwischen dem Gewicht und der Magenentleerung, sowie zwischen der Körperoberfläche und der

Magenentleerung. Ramirez et al. [68] fanden eine Korrelation zwischen einem geringen Gestationsalter und einer längeren Halbwertszeit für die Magenentleerung. 30 Minuten nach der Nahrungsgabe hat demnach maximal die Hälfte der gefütterten Nahrung den Magen verlassen. Es wird nur ein geringer Anteil der Fette zu diesem Zeitpunkt (30 Min. postprandial) bereits hydrolysiert, absorbiert und resynthetisiert als Chylomikronen über die Lymphe an das Blut abgegeben. Je jünger und leichter die Kinder waren; desto länger dauerte dieser Vorgang. Aus diesen Gründen war der postprandiale Triglyzeridanstieg nach 30 Minuten sehr gering oder nicht vorhanden.

Ein Ergebnis der aktuellen Studie war, dass der postprandiale Triglyzeridanstieg bei Frühgeborenen mit einem höheren Gewicht (GG, Gewicht am Studientag) größer ausfiel als für Kinder mit einem geringen Gewicht (GG, Gewicht am Studientag).

Eine mögliche Erklärung ist das Ernährungsregime für die Frühgeborenen. Die Nahrung wurde nach dem Gewicht auf sechs bis zwölf Mahlzeiten pro Tag aufgeteilt. Je schwerer das Kind war, desto weniger Mahlzeiten bekam es. Da sich die Gesamtaufuhr an Muttermilch ($150-180 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \text{KG} \times \text{d}^{-1}$) nicht änderte, wurde eine größere Menge Muttermilch zu einem Zeitpunkt gefüttert. Das bedeutet, dass sich bei schwereren Frühgeborenen nach der Nahrungsgabe eine größere Menge an Fetten im Darm befand. Werden diese Fette resorbiert, so steigt der Triglyzeridspiegel im Blut stärker an als bei einer geringeren Fettmenge.

Ein weiterer Grund für höhere Triglyzeridwerte bei schwereren Kindern ist, dass höhergewichtige Frühgeborene die Muttermilch häufig selbstständig trinken. Die Muttermilch wurde beim Trinken mit dem Speichel vermischt. Im Speichel ist eine Lipase, die Linguallipase, enthalten. Die Linguallipase hat einen Einfluss auf die Fettverdauung bei Früh- und Reifgeborenen [38]. Möglicherweise verdauen Kinder, welche selbstständig trinken, mehr Triglyzeride und haben deshalb höhere Triglyzeridspiegel im Blut.

Die vorliegende Studie zeigte, dass die Triglyzeridwerte bei SGA klassifizierten Kindern signifikant höher waren als bei AGA klassifizierten Kindern.

Dieses Ergebnis wurde bereits in mehreren Publikationen beschrieben.

Wang et al. [89] untersuchten in ihrer Studie Unterschiede im Lipidmetabolismus zwischen SGA (n=37, GA: 34 SSW, GG: 1521 g) und AGA (n=84, GA: 33 SSW, GG: 2118 g) klassifizierten Frühgeborenen 72 Stunden nach der Geburt. Die Frühgeborenen bekamen eine Formulanahrung. Die Blutentnahme fand direkt vor einer Nahrungsgabe statt (etwa 2,5 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme). Es wurden für SGA klassifizierte Frühgeborene signifikant höhere Triglyzerid-, Cholesterin- und LDL - Werte im Vergleich zu AGA klassifizierten Frühgeborenen gemessen (Tabelle 13 im Anhang).

Fenton et al. [27] (Studienablauf unter Punkt 4.1. beschrieben) maßen tendenziell höhere Triglyzeridwerte für SGA Frühgeborene im Vergleich zu AGA klassifizierten Frühgeborenen (Tabelle 13 im Anhang).

Andrew et al. [5] maßen bei parenteral ernährten SGA klassifizierten Kindern zwei Stunden nach der Lipidinfusion signifikant höhere Triglyzeridwerte im Vergleich zu AGA klassifizierten Kindern (Tabelle 13 im Anhang).

Der Fettmetabolismus von SGA klassifizierten Frühgeborenen unterscheidet sich von AGA klassifizierten Kindern. Zunächst könnte die bei SGA Kindern vorkommende Hyperinsulinämie einen negativen Einfluss auf den Lipidmetabolismus haben. Die Hyperinsulinämie verstärkt die hepatische VLDL Synthese und kann dadurch zu erhöhten Triglyzeriden im Blut führen [89]. Weiterhin ist die Aktivität der Lipoproteinlipase bei SGA klassifizierten Kindern im Vergleich zu AGA klassifizierten Kindern erniedrigt [70], was ebenfalls zu erhöhten Triglyzeridwerten im Blut führen könnte.

4.2. Cholesterin

Die Cholesterinwerte der vorliegenden Studie unterschieden sich nicht von den Cholesterinwerten aus aktuellen Publikationen zu diesem Thema (Tabelle 4).

Decsi et al. [24] maßen Cholesterinwerte von 3,24 - 3,27 mmol/L. Diese Werte sind um den Faktor 1,1 höher als für Frühgeborene < 1500 g der aktuellen Studie.

Greer et al. [38] maßen Cholesterinwerte bei entlassenen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 47 Wochen. Die Cholesterinwerte waren im Mittel 2,99 mmol/L. Dies ist um den Faktor 0,9 niedriger als für Kinder >2500 der aktuellen Studie.

Tseng et al. [84] maßen Cholesterinwerte an Reifgeborenen nach 4 und 8 Lebenswochen. Die Werte lagen bei 2,97 mmol/L und 2,99 mmol/L. Dies ist um den Faktor 0,9 niedriger als für Kinder > 2500 der aktuellen Studie.

Fujita et al. [29] maßen bei vier Wochen alten Reifgeborenen Cholesterinwerte von 3,84 mmol/l. Dies ist um den Faktor 1,1 höher als für Kinder > 2500 g unserer Studie. Im Vergleich zu Normwerten von gesunden Erwachsenen (< 5,16 mmol/l) und Kindern (< 4,52 mmol/l) sind die gemessenen Cholesterinwerte für Frühgeborene niedrig.

Die vorliegende Studie zeigte, dass sich die Cholesterinwerte prä- und postprandial nicht signifikant unterscheiden. Daher kann man die vorliegende Studie mit den oben genannten vergleichen. Es ist nicht entscheidend, ob der Blutentnahmezeitpunkt standardisiert war oder ob die Nahrung im Bolus oder kontinuierlich gegeben wurde. Die Cholesterinwerte der aktuellen Studie unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen bisher publizierter Studien.

In der vorliegenden Studie waren die Cholesterinspiegel unter Muttermilchernährung und einer durchschnittlichen oralen Cholesterinzufuhr von $> 40 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{KG} \times \text{d}^{-1}$ im Vergleich zu parenteral ernährten Frühgeborenen niedriger (Tabelle 5).

Haumont et al. [42] maßen am Ende der Lipidinfusion Cholesterinwerte von 4,3 mmol/L (10 % Lipidemulsion) und 3,5 mmol/L (20% Lipidlösung). Diese Werte sind um den Faktor 1,4 und 1,2 höher als bei Frühgeborenen < 1500 g der vorliegenden Studie.

Cooke et al. [23] untersuchten die Cholesterinwerte unter einer parenteralen Fettzufuhr von 0,5, 1, 1,5 und 2 g×kg⁻¹KG×d⁻¹ Fett. Die Werte 2,9 mmol/l, 3,0 mmol/l, 3,7 mmol/l und 3,7 mmol/l. Die Werte sind gleich bzw. um den Faktor 1,3 höher als für Frühgeborene < 1500 g der vorliegenden Studie.

Frühgeborene, welche parenteral ernährt werden, erhalten im Gegensatz zu muttermilchernährten Kindern kein Cholesterin mit der Lipidemulsion. Muttermilchernährte Kinder nehmen pro 100 ml Muttermilch 25 mg Cholesterin zu sich [67].

Dem Körper zugeführtes Cholesterin hemmt die endogene Cholesterinsynthese in der Leber [94], welche die Hauptcholesterinquelle für den Körper eines Kindes ist [83]. Unter parenteraler Ernährung (cholesterinfrei) wird die endogene Cholesterinsynthese nicht gehemmt. Es resultieren hohe endogen in der Leber produzierte Cholesterinspiegel.

Im Vergleich zu AGA klassifizierten Kindern neigten SGA klassifizierte Kinder in der vorliegenden Studie zu höheren präprandialen Cholesterinwerten, auch wenn keine Signifikanz erreicht werden konnte.

Eine Studie konnte eine Signifikanz bei den Cholesterinwerten zwischen SGA klassifizierten Kindern und AGA klassifizierten Kindern nachweisen. Andrew et al. [5] maßen bei parenteral ernährten SGA klassifizierten Kindern zwei Stunden nach der Lipidinfusion signifikant höhere Cholesterinwerte im Vergleich zu AGA klassifizierten Kindern (Tabelle 11 im Anhang). Eine mögliche Ursache könnte die bereits im Kapitel 4.1 beschriebene Hyperinsulinämie sein, welche einen negativen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel hat.

4.3. Lipoproteine

In der aktuellen Studie ist der Cholesteringehalt der Lipoproteine im Vergleich zu älteren publizierten Studien erhöht und im Vergleich zu aktuellen Studienergebnissen nahezu gleich.

Kirstein et al. [50] maßen an gesunden, muttermilchernährten Reifgeborenen (n=7, SSW: 39, GG: 3500g) den Cholesteringehalt der Lipoproteine. Am 21. Lebenstag betrug das VLDL-Cholesterin 0,18 mmol/L, LDL-Cholesterin 1,35 mmol/L und HDL-Cholesterin 0,7 mmol/L. Diese Werte sind um den Faktor 0,4 (VLDL), 0,8 (LDL) und 0,6 (HDL) niedriger als für Kinder > 2500 g der aktuellen Studie.

Van Biervliet et al. [85] untersuchten an gesunden, muttermilchernährten Reifgeborenen (n=10) am 30. Lebenstag den Cholesteringehalt der Lipoproteine. Das VLDL-Cholesterin betrug 0,21 mmol/L, das LDL-Cholesterin 0,6 mmol/L und das HDL-Cholesterin 0,7 mmol/L. Diese Werte sind um den Faktor 0,4 (VLDL), 0,4 (LDL) und 0,6 niedriger als für Kinder > 2500 g der vorliegenden Studie.

Desci et al. [24] maßen für muttermilchernährte Frühgeborene am Lebenstag 21 2,13 mmol/l für VLDL und LDL zusammen. Der HDL-Wert betrug 1,29 mmol/L.

Der HDL-Wert ist um den Faktor 1,4 höher als für Kinder < 1500 g der vorliegenden Studie.

Fujita et al. [29] maßen am 30. Lebenstag die LDL und HDL. Das LDL-Cholesterin betrug 1,7 mmol/L und das HDL-Cholesterin 1,6 mmol/L. Diese LDL-Cholesterin unterscheidet sich nicht. Die HDL-Werte sind um den Faktor 1,3 höher als für Kinder > 2500 g der vorliegenden Studie.

Die variierenden Werte in den verschiedenen Publikationen können auf den unterschiedlichen Messverfahren zur Bestimmung des Cholesteringehalts in den Lipoproteinen beruhen. Daher ist es offenbar nicht möglich, die Publikationen miteinander zu vergleichen.

4.4. Acylcarnitine

Die TC-, FC- und tAC-Werte der vorliegenden Studie unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen bisher publizierter Studien.

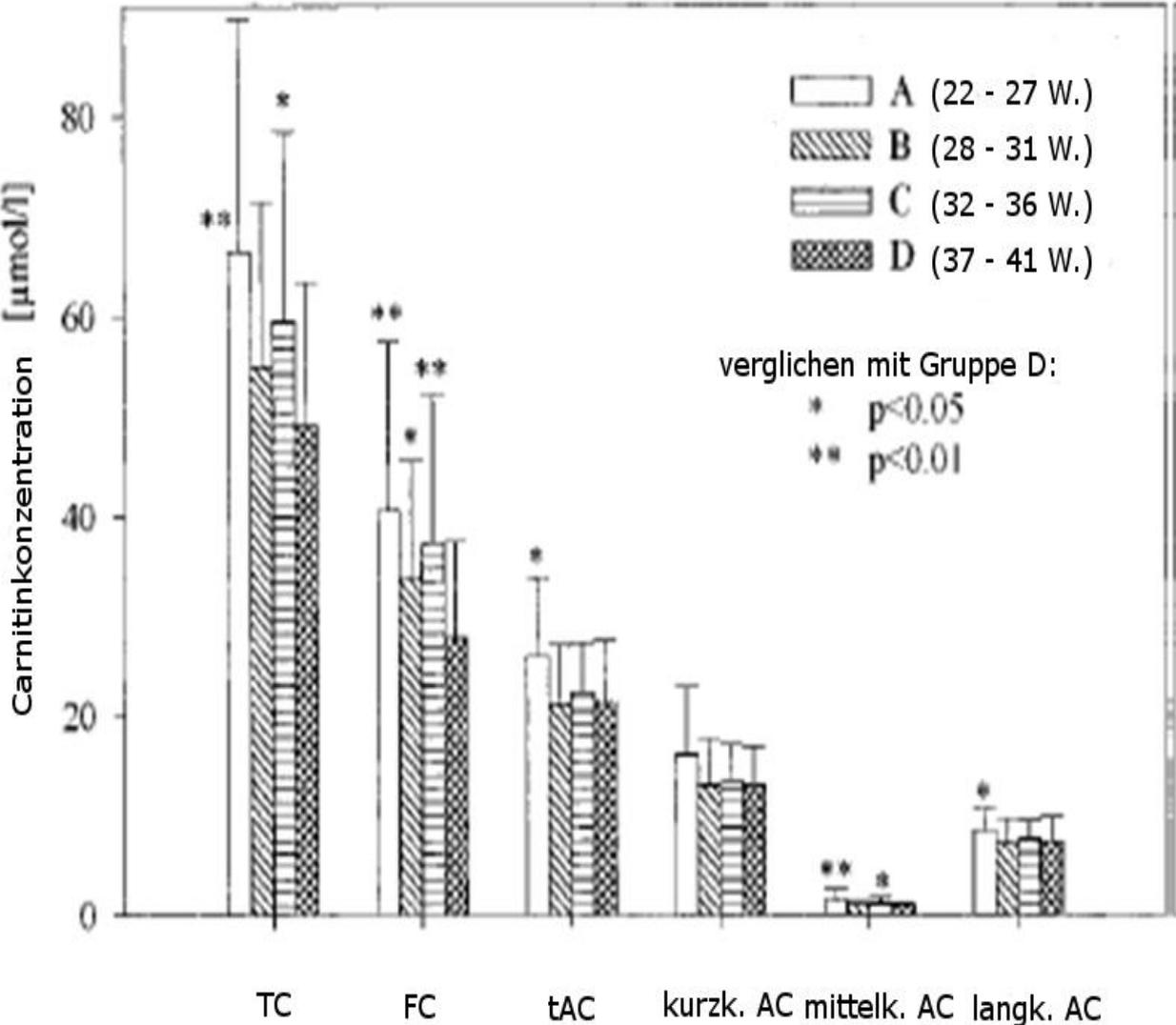
Meyburg et al.[62] untersuchten die Konzentration von TC, FC, tAC und kurz-, mittel-, und langkettigen AC am 5. und am 28. Tag postnatal an insgesamt 120 Neonaten. Die Neonaten wurden nach ihrem Gestationsalter den Gruppen A-D zugeordnet. Die Neonaten erhielten Muttermilch oder eine Formulanahrung. War eine ausreichende Nahrungszufuhr enteral nicht möglich, so erhielten sie zusätzlich carnitinfreie parenterale Ernährung. Die Konzentrationen der Acylcarnitine am 5. Tag postnatal waren deutlich höher als die Werte bei unserer Studie (Abbildung 7). Die Konzentrationen der Acylcarnitine am 28. Tag postnatal unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Die Ergebnisse vom 5. Tag postnatal sind nicht mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar, da die Blutentnahme in der vorliegenden Studie an einem späteren Lebenstag erfolgte und da bereits nachgewiesen wurde, dass die Acylcarnitine bei Frühgeborenen im postnatalen Verlauf abfallen [62].

Es ist bis heute nicht sicher geklärt, welchen Einfluss die Ernährung (Muttermilch vs Formula) auf die Konzentration der Carnitine und Acylcarnitine hat. Aus diesem Grund kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, inwieweit die vorliegenden Ergebnisse von ausschließlich enteral- und muttermilchernährten Kindern mit den Ergebnissen von Meyburg et al. zu vergleichen sind.

In einigen weiteren Studien zu diesem Thema wurde die Konzentration der Acylcarnitine aus dem Blutplasma des Nabelschnurbluts und aus Blutplasma von muttermilchernährten Reifgeborenen bestimmt [75; 18; 31]. Da Erythrozyten bis zu 73% des gesamten Blutcarnitinspool ausmachen [75], ist es nicht sinnvoll diese Studien mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie aus Vollblut zu vergleichen.

Abbildung 7: Konzentrationen von TC, FC, tAC, kurzkettigen AC, mittelkettigen AC und langkettigen AC aus der Studie von Meyburg et al. [62]



Die vorliegende Studie zeigte, dass Acetylcarnitin (C2) den größten Anteil an den Acylcarnitinen hat. Der Anteil von Acetylcarnitin beträgt in allen Gewichtsklassen etwa ein Drittel des TC und etwa 60 % der tAC.

Durch die β -Oxidation der Fettsäuren entsteht in der mitochondrialen Matrix Acetyl-CoA. Kumuliert Acetyl-CoA, wird der Acetylrest auf freies Carnitin übertragen und es entsteht Acetylcarnitin [47]. Die Konzentration von Acetylcarnitin steigt an und die Konzentration von freiem Carnitin fällt [15]. Der große Anteil von Acetylcarnitin könnte ein Hinweis auf eine nicht ausreichende Funktion der Enzyme der Atmungskette sein, in der Acetyl-CoA zu CO₂ oxidiert wird. Wenchich et al [92] wiesen bei Frühgeborenen eine verminderte Aktivität der Komplexe III und IV der Atmungskette im Vergleich zu Kindern und Erwachsenen nach.

Arbeiten die Enzyme mit einer geringeren Aktivität, so akkumuliert Acetyl-CoA in der mitochondrialen Matrix und es entsteht Acetylcarnitin.

Das Verhältnis von tAC/FC war in allen Gewichtgruppen $> 0,83$ und das Verhältnis von FC/TC war in allen Gewichtgruppen $< 0,54$.

Dieses Ergebnis bedeutet, dass im Vergleich zu den aktuellen Empfehlungen von Campoy et al. [18] für gesunde Reifgeborenen bei den Kindern in der vorliegenden Studie in allen Gewichtgruppen eine Carnitininsuffizienz als auch ein Carnitindefizit bestand. Die Insuffizienz und das Defizit waren desto ausgeprägter, je geringer das Gestationsalter am Geburtstermin war.

Es wurde bereits nachgewiesen, dass Carnitin für Neugeborene ein essentieller Nährstoff ist [32; 17]. Bei Erwachsenen kann Carnitin in der Leber und Niere produziert werden. Bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen ist die Aktivität der Enzyme stark erniedrigt, sodass sie auf eine exogene Zufuhr angewiesen sind [6].

Weiterhin ist bekannt, dass die Carnitinkonzentration im Muskelgewebe positiv mit dem Gestationsalter korreliert [74] und Frühgeborene noch kein ausreichendes Carnitindepot besitzen.

Aus den oben genannten Gründen haben Frühgeborene einen erhöhten Bedarf an Carnitin. Möglicherweise ist der Carnitingehalt der Muttermilch nicht ausreichend, um den Bedarf an Carnitin bei Frühgeborenen zu decken, sodass sie unter Muttermilchernährung im Vergleich zu Reifgeborenen ein Carnitindefizit und eine Carnitininsuffizienz entwickeln.

Andererseits empfiehlt die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) [1] Muttermilch als optimale Ernährung für Frühgeborene. Deshalb sollte überlegt werden, die Grenzen für eine Carnitininsuffizienz und ein Carnitindefizit an die Bedürfnisse eines Frühgeborenen anzupassen, wie Campoy et al.[18] es für ihre Empfehlungen für Reifgeborene im Vergleich zu Kindern und Erwachsenen getan haben.

Die vorliegende Studie zeigte weiterhin, dass die Acylcarnitine C16 und C18:1 den größten Teil der langkettigen Acylcarnitine besitzen. Diese Ergebnisse stimmen mit bereits publizierten Studien überein [61; 62].

Eine Erklärung könnte die Fettzusammensetzung der Nahrung, im dargelegten Fall die Fettsäurezusammensetzung der Muttermilch, sein. Den größten Anteil der Fettsäuren in der Muttermilch sind C16 und C18:1 [26].

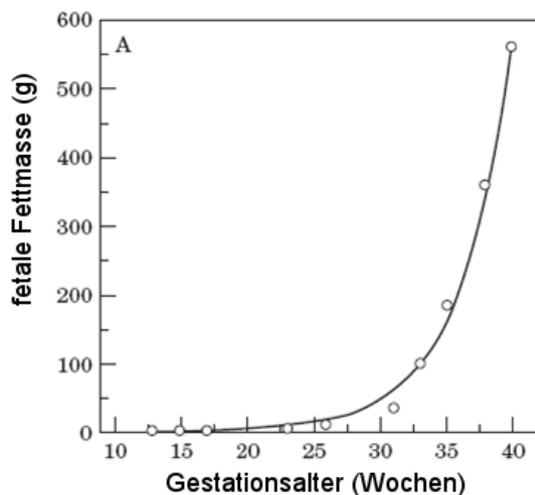
Ist eine große Menge der Fettsäuren C16 und C18:1 in der Nahrung enthalten, so ist es logisch, dass eben diese Fettsäuren im weiteren Verlauf des Fettmetabolismus den größten Anteil bilden.

4.5. Somatische Entwicklung

In der vorliegenden Studie besteht ein proportionaler Zusammenhang zwischen einem niedrigen Triglyzerid-, Cholesterin- und HDL- Wert und dem Gewicht des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt und dem Gewicht am Studientag.

Intrauterin nimmt der Körperfettanteil im letzten Trimester exponential zu. Der Körperfettanteil ist vom Gewicht und dem Gestationsalter abhängig. In der 25. Gestationswoche haben Frühgeborene einen Körperfettanteil von einem Prozent [5]. Ein 1000 g schweres Frühgeborenes hat einen Körperfettanteil von 1-2 % [53; 83]. Reifgeborene haben einen Körperfettanteil von 10-15% [5] (Abbildung 8). Normalgewichtige Erwachsene haben einen Körperfettanteil von durchschnittlich 12 % [55].

Abbildung 8: Fettzunahme in Abhängigkeit des Gestationsalters [8]



Yamamoto et. al zeigten in ihrer Studie an Männer und Frauen zwischen 20 und 69 Jahren, dass Menschen mit einem hohen Body Mass Index (BMI) höhere Triglyzerid- und Cholesterinspiegel haben. Die HDL-Werte sanken mit zunehmenden BMI ab. [95]. Menschen mit einem hohen BMI haben einen höheren Fettanteil als Menschen mit einem geringen BMI.

Der geringe Körperfettanteil bei leichten und sehr jungen Frühgeborenen kann ein Grund für die niedrigen Triglyzerid- und Cholesterinwerte sein. Eine Erklärung für die ebenfalls niedrigeren HDL-Werte liefert dieser Ansatz nicht.

5. Zusammenfassung

Ziel der aktuellen Studie war es, Normwerte für den Lipidstatus Frühgeborener verschiedener Gewichtsklassen unter Muttermilchernährung zu bestimmen.

Dies ist nötig, da bisherige Empfehlung zu Lipidreferenzwerten auf Erfahrungen bei Reifgeborenen, Kindern und Erwachsenen beruhen.

Ziel war es zu zeigen, dass Frühgeborene unter Muttermilchernährung und einer täglichen Lipideinfuhr von etwa 7 g/kg höhere Lipidspiegel im Blut haben als parenteral ernährte Frühgeborene mit einer, nach aktuellen Empfehlungen, täglichen Lipidzufuhr von 3-4g/kg.

Es wurden der prä- und postprandialen Lipidstatus (Triglyzeride, Cholesterin, VLDL, HDL, LDL und die Acylcarnitine) bei 65 gesunden, muttermilchernährten Frühgeborenen in fünf Gewichtsklassen untersucht. Zusätzlich wurde der Fettgehalt der am Studientag gefütterten Muttermilch untersucht.

Die Ergebnisse zeigten eine mittlere Lipidzufuhr von 7/kg/d (IQR 5,8-8,1) und folgende Serumlipidspiegel. Triglyzeride 0.9 (0.6–1.1), Cholesterin 3.1 (2.6–3.5), VLDL 0.5 (0.3–0.6), LDL 1.3 (1.1–1.6), HDL 1.1(0.8–1.4) mmol/L und tAC 15,3 (10,2;20,0) μ mmol/L.

SGA-Kinder hatten höhere Triglyzeridspiegel ($p < 0,005$). Triglyzeride ($r^2 = 0.08$, $P = 0.023$), postprandialer Triglyzeridanstieg ($r^2 = 0.21$, $p < 0.001$), Cholesterin ($r^2 = 0.16$, $p < 0.001$) und HDL ($r^2 = 0.16$, $p < 0.001$) korrelierten mit dem Gewicht am Studientag.

Obwohl unter Muttermilchernährung die tägliche Lipidzufuhr etwa das Doppelte im Vergleich zur parenteralen Ernährung beträgt, waren die Serumlipide in der Studie im Vergleich zu bisher publizierten Ergebnissen bei parenteraler Ernährung deutlich niedriger. Ursächlich hierfür könnte zum einen eine verringerte Fettresorption im Darm oder andererseits eine sich positiv auf den Lipidspiegel auswirkende Lipidzusammensetzung der Muttermilch sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V. P., De Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., Domellof, M., Embleton, N. D., Fusch, C., Genzel-Boroviczeny, O., Goulet, O., Kalhan, S. C., Kolacek, S., Koletzko, B., Lapillonne, A., Mihatsch, W., Moreno, L., Neu, J., Poindexter, B., Puntis, J., Putet, G., Rigo, J., Riskin, A., Salle, B., Sauer, P., Shamir, R., Szajewska, H., Thureen, P., Turck, D., van Goudoever, J. B. and Ziegler, E. E.
Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 50(1). 85-91.
2. Alemi, B., Hamosh, M., Scanlon, J. W., Salzman-Mann, C. and Hamosh, P.
Fat digestion in very low-birth-weight infants: effect of addition of human milk to low-birth-weight formula
Pediatrics, 68(4) 1981. 484-489.
3. Alexy, U.
Die Ernährung des gesunden Säuglings
Ernährungsumschau, 10 2007. 588-593.
4. Anderson, G. H.
The effect of prematurity on milk composition and its physiological basis
Fed Proc, 43(9) 1984. 2438-2442.
5. Andrew, G., Chan, G. and Schiff, D.
Lipid metabolism in the neonate. I. The effects of Intralipid infusion on plasma triglyceride and free fatty acid concentrations in the neonate
J Pediatr, 88(2) 1976. 273-278.
6. Arenas, J., Rubio, J. C., Martin, M. A. and Campos, Y.
Biological roles of L-carnitine in perinatal metabolism
Early Hum Dev, 53 Suppl 1998. S43-50.

7. Armand, M., Hamosh, M., Mehta, N. R., Angelus, P. A., Philpott, J. R., Henderson, T. R., Dwyer, N. K., Lairon, D. and Hamosh, P.
Effect of human milk or formula on gastric function and fat digestion in the premature infant
Pediatr Res, 40(3) 1996. 429-437.
8. Widdowson, E. M. in Assali, N. S.,
Biology of Gestation, Kapitel: Growth and composition of the fetus and newborn
1968, New York: Academic press New York. 1-49.
9. Bach, A. C., Ferezou, J. and Frey, A.
Phospholipid-rich particles in commercial parenteral fat emulsions. An overview
Prog Lipid Res, 35(2) 1996. 133-153.
10. Berkow, S. E., Freed, L. M., Hamosh, M., Bitman, J., Wood, D. L., Happ, B. and Hamosh, P.
Lipases and lipids in human milk: effect of freeze-thawing and storage
Pediatr Res, 18(12) 1984. 1257-1262.
11. Berseth, C. L.
Feeding strategies and necrotizing enterocolitis
Curr Opin Pediatr, 17(2) 2005. 170-173.
12. Biancuzzo, M.,
Stillberatung, Kapitel: Zusammensetzung der Muttermilch
2005, München: Urban & Fischer Verlag. 66-74.
13. Bligh, E. G. and Dyer, W. J.
A rapid method of total lipid extraction and purification
Can J Biochem Physiol, 37(8) 1959. 911-917.

14. Bode, S., Dreyer, M. and Greisen, G.
Gastric emptying and small intestinal transit time in preterm infants: a scintigraphic method
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 39(4) 2004. 378-382.
15. Bohles, H., Evangelidou, A., Bervoets, K., Eckert, I. and Sewell, A.
Carnitine esters in metabolic disease
Eur J Pediatr, 153(7 Suppl 1) 1994. S57-61.
16. Bokor, S., Koletzko, B. and Decsi, T.
Systematic review of fatty acid composition of human milk from mothers of preterm compared to full-term infants
Ann Nutr Metab, 51(6) 2007. 550-556.
17. Borum, P. R.
Carnitine in neonatal nutrition
J Child Neurol, 10 Suppl 2 1995. S25-31.
18. Campoy, C., Bayes, R., Peinado, J. M., Rivero, M., Lopez, C. and Molina-Font, J. A.
Evaluation of carnitine nutritional status in full-term newborn infants
Early Hum Dev, 53 Suppl 1998. S149-164.
19. Carpentier, Y. A.
Intravascular metabolism of fat emulsions: the Arvid Wretling Lecture, ESPEN 1988
Clin Nutr, 8(3) 1989. 115-125.
20. Cavell, B.
Gastric emptying in preterm infants
Acta Paediatr Scand, 68(5) 1979. 725-730.
21. Cavell, B.
Gastric emptying in infants fed human milk or infant formula
Acta Paediatr Scand, 70(5) 1981. 639-641.

22. Cooke, R. J. and Burckhart, G. J.
Hypertriglyceridemia during the intravenous infusion of a safflower oil-based fat emulsion
J Pediatr, 103(6) 1983. 959-961.
23. Cooke, R. J., Yeh, Y. Y., Gibson, D., Debo, D. and Bell, G. L.
Soybean oil emulsion administration during parenteral nutrition in the preterm infant: effect on essential fatty acid, lipid, and glucose metabolism
J Pediatr, 111(5) 1987. 767-773.
24. Decsi, T., Fekete, M., Szasz, M. and Burus, I.
Lipid and apolipoprotein levels and enteral nutrition in very low-birth-weight preterm infants
Acta Paediatr, 82(8) 1993. 663-665.
25. Kohlschütter, A. in Dokoupil, K. and Riemann, E.,
Diät bei angeborenen Fettstoffwechselstörungen und ketogene Diät, Kapitel:
Angeborene Störungen des Fettstoffwechsels - Klinik und Behandlung
2003, Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft. 49-60.
26. Dotson, K. D., Jerrell, J. P., Picciano, M. F. and Perkins, E. G.
High-performance liquid chromatography of human milk triacylglycerols and gas chromatography of component fatty acids
Lipids, 27(11) 1992. 933-939.
27. Fenton, T. R., Singhal, N., Baynton, R. D. and Akierman, A.
Serum triglycerides of breast milk-fed very-low-birth-weight infants
Nutr Clin Pract, 12(1) 1997. 26-29.
28. Fernandez, M. L. and West, K. L.
Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids
J Nutr, 135(9) 2005. 2075-2078.

29. Fujita, H., Okada, T., Inami, I., Makimoto, M., Hosono, S., Minato, M., Takahashi, S., Mugishima, H. and Yamamoto, T.
Low-density lipoprotein profile changes during the neonatal period
J Perinatol, 28(5) 2008. 335-340.
30. Furman, L., Taylor, G., Minich, N. and Hack, M.
The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants
Arch Pediatr Adolesc Med, 157(1) 2003. 66-71.
31. Giannacopoulou, C., Evangeliou, A., Matalliotakis, I., Relakis, K., Sbirakis, N., Hatzidaki, E. and Koumandakis, E.
Effects of gestation age and of birth weight in the concentration of carnitine in the umbilical plasma
Clin Exp Obstet Gynecol, 25(1-2) 1998. 42-45.
32. Giovannini, M., Agostoni, C. and Salari, P. C.
Is carnitine essential in children?
J Int Med Res, 19(2) 1991. 88-102.
33. Gobel, Y., Koletzko, B., Bohles, H. J., Engelsberger, I., Forget, D., Le Brun, A., Peters, J. and Zimmermann, A.
Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 37(2) 2003. 161-167.
34. Gounaris, A., Costalos, C., Varchalama, L., Kokori, P., Kolovou, E. and Alexiou, N.
Gastric emptying in very-low-birth-weight infants treated with nasal continuous positive airway pressure
J Pediatr, 145(4) 2004. 508-510.

35. Graf, v. U., Henning, H.-J., Stange, K. and Wilrich, P.-T.,
Formeln und Tabellen der angewandten mathematischen Statistik, Kapitel:
Testverfahren
3. Auflage, 1998, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 120-202.
36. Graf, v. U., Henning, H.-J., Stange, K. and Wilrich, P.-T.,
Formeln und Tabellen der angewandten mathematischen Statistik, Kapitel:
Regressionsanalyse
3. Auflage, 1998, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 280-307.
37. Granot, E., Deckelbaum, R. J., Eisenberg, S., Oschry, Y. and Bengtsson-Olivecrona, G.
Core modification of human low-density lipoprotein by artificial triacylglycerol emulsion
Biochim Biophys Acta, 833(2) 1985. 308-315.
38. Greer, F. R., McCormick, A., Kashyap, M. L. and Glueck, C. J.
Late hypertriglyceridemia in very low birth weight infants fed human milk exclusively
J Pediatr, 111(3) 1987. 466-469.
39. Hammons, J. L., Jordan, W. E., Stewart, R. L., Taulbee, J. D. and Berg, R. W.
Age and diet effects on fecal bile acids in infants
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 7(1) 1988. 30-38.
40. Hamosh, M.
Digestion in the premature infant: the effects of human milk
Semin Perinatol, 18(6) 1994. 485-494.
41. Hamosh, M., Iverson, S. J., Kirk, C. L. and Hamosh, P.
Milk lipids and neonatal fat digestion: relationship between fatty acid composition, endogenous and exogenous digestive enzymes and digestion of milk fat
World Rev Nutr Diet, 75 1994. 86-91.

42. Haumont, D., Deckelbaum, R. J., Richelle, M., Dahlan, W., Coussaert, E., Bihain, B. E. and Carpentier, Y. A.
Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion
J Pediatr, 115(5 Pt 1) 1989. 787-793.
43. Haumont, D., Richelle, M., Deckelbaum, R. J., Coussaert, E. and Carpentier, Y. A.
Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition
J Pediatr, 121(5 Pt 1) 1992. 759-763.
44. Heikura, S., Simila, S., Finni, K., Maentausta, O. and Janne, O.
Cholic acid and chenodeoxycholic acid concentrations in serum during infancy and childhood
Acta Paediatr Scand, 69(5) 1980. 659-662.
45. Jensen, R. G., Clark, R. M. and Ferris, A. M.
Composition of the lipids in human milk: a review
Lipids, 15(5) 1980. 345-355.
46. Jensen, R. G., Hagerty, M. M. and McMahon, K. E.
Lipids of human milk and infant formulas: a review
Am J Clin Nutr, 31(6) 1978. 990-1016.
47. Jeukendrup, A. E.
Regulation of fat metabolism in skeletal muscle
Ann N Y Acad Sci, 967 2002. 217-235.
48. Kent, J. C., Mitoulas, L. R., Cregan, M. D., Ramsay, D. T., Doherty, D. A. and Hartmann, P. E.
Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day
Pediatrics, 117(3) 2006. e387-395.

49. Kerner, J. A., Jr. and Poole, R. L.
The use of IV fat in neonates
Nutr Clin Pract, 21(4) 2006. 374-380.
50. Kirstein, D., Johansen, K. B., Petersen, M. B. and Andersen, G. E.
Changes in plasma lipoproteins from first day to third week of life in healthy breast-fed infants. I. Lipid and protein composition of lipoproteins
Acta Paediatr Scand, 74(5) 1985. 733-737.
51. Koletzko, B.,
Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kapitel: Ernährung und Ernährungstörungen
12. Auflage, 2004, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 119-137.
52. Koletzko, B., Demmelmair, H. and Socha, P.
Nutritional support of infants and children: supply and metabolism of lipids
Baillieres Clin Gastroenterol, 12(4) 1998. 671-696.
53. Koletzko, B., Goulet, O., Hunt, J., Krohn, K. and Shamir, R.
1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 41 Suppl 2 2005. S1-87.
54. Kovacs, A., Funke, S., Marosvolgyi, T., Burus, I. and Decsi, T.
Fatty acids in early human milk after preterm and full-term delivery
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 41(4) 2005. 454-459.
55. Löffler, G.,
Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie, Kapitel: Lipide
5. Auflage, 2003, Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag. 153-222.

56. Löffler, G. in Löffler, G., Petrides, P. E. and Heinrich, P. C.,
Biochemie und Pathobiochemie, Kapitel: Kohlenhydrate, Lipide, Aminosäuren
8. Auflage, 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 21-54.
57. Manson, W. G., Coward, W. A., Harding, M. and Weaver, L. T.
Development of fat digestion in infancy
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 80(3) 1999. F183-187.
58. Manson, W. G. and Weaver, L. T.
Fat digestion in the neonate
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 76(3) 1997. F206-211.
59. Renz-Polster, H. in Mayatepek, E.,
Pädiatrie, Kapitel: Ernährung
1. Auflage, 2007, München, Jena: Elsevier. 163-189.
60. Menard, D., Monfils, S. and Tremblay, E.
Ontogeny of human gastric lipase and pepsin activities
Gastroenterology, 108(6) 1995. 1650-1656.
61. Meyburg, J., Schulze, A., Kohlmüller, D., Linderkamp, O. and Mayatepek, E.
Postnatal changes in neonatal acylcarnitine profile
Pediatr Res, 49(1) 2001. 125-129.
62. Meyburg, J., Schulze, A., Kohlmüller, D., Poschl, J., Linderkamp, O.,
Hoffmann, G. F. and Mayatepek, E.
Acylcarnitine profiles of preterm infants over the first four weeks of life
Pediatr Res, 52(5) 2002. 720-723.
63. Nagy, K., Takats, Z., Pollreisz, F., Szabo, T. and Vekey, K.
*Direct tandem mass spectrometric analysis of amino acids in dried blood spots
without chemical derivatization for neonatal screening*
Rapid Commun Mass Spectrom, 17(9) 2003. 983-990.

64. Narayanan, I., Prakash, K., Bala, S., Verma, R. K. and Gujral, V. V.
Partial supplementation with expressed breast-milk for prevention of infection in low-birth-weight infants
Lancet, 2(8194) 1980. 561-563.
65. Narayanan, I., Prakash, K. and Gujral, V. V.
The value of human milk in the prevention of infection in the high-risk low-birth-weight infant
J Pediatr, 99(3) 1981. 496-498.
66. Narayanan, S.
Lipoprotein-X
CRC Crit Rev Clin Lab Sci, 11(1) 1979. 31-51.
67. Przyrembel, H.,
Gesundheitsförderung konkret Stillen und Muttermilchernährung, Kapitel: Vorteil der Muttermilchernährung
2001, Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. 13-24.
68. Ramirez, A., Wong, W. W. and Shulman, R. J.
Factors regulating gastric emptying in preterm infants
J Pediatr, 149(4) 2006. 475-479.
69. Rings, E. H., Minich, D. M., Vonk, R. J., Stellaard, F., Fetter, W. P. and Verkade, H. J.
Functional development of fat absorption in term and preterm neonates strongly correlates with ability to absorb long-chain Fatty acids from intestinal lumen
Pediatr Res, 51(1) 2002. 57-63.
70. Rovamo, L. M., Nikkila, E. A. and Raivio, K. O.
Lipoprotein lipase, hepatic lipase, and carnitine in premature infants
Arch Dis Child, 63(2) 1988. 140-147.

71. Sachs, L.,
Angewandte Statistik Anwendung statistischer Methoden, Kapitel: Der Vergleich unabhängiger Stichproben gemessener Werte
8. Auflage, 1997, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 326-402.
72. Sachs, L.,
Angewandte Statistik Anwendung statistischer Methoden, Kapitel: Varianzanalytische Methoden
8. Auflage, 1997, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 612-687.
73. Schanler, R. J.
Suitability of human milk for the low-birthweight infant
Clin Perinatol, 22(1) 1995. 207-222.
74. Shenai, J. P. and Borum, P. R.
Tissue carnitine reserves of newborn infants
Pediatr Res, 18(7) 1984. 679-682.
75. Shenai, J. P., Borum, P. R., Mohan, P. and Donlevy, S. C.
Carnitine status at birth of newborn infants of varying gestation
Pediatr Res, 17(7) 1983. 579-582.
76. Shennan, A. T., Bryan, M. H. and Angel, A.
The effect of gestational age on intralipid tolerance in newborn infants
J Pediatr, 91(1) 1977. 134-137.
77. Signer, E., Murphy, G. M., Edkins, S. and Anderson, C. M.
Role of bile salts in fat malabsorption of premature infants
Arch Dis Child, 49(3) 1974. 174-180.
78. Singhal, A., Cole, T. J. and Lucas, A.
Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials
Lancet, 357(9254) 2001. 413-419.

79. Dockter, G. in Sitzmann, F. C.,
Pädiatrie Duale Reihe, Kapitel: Natürlicher Ernährung in der Neugeborenen-
und frühen Säuglingsperiode
2. Auflage, 2002, Stuttgart: Goerg Thieme Verlag. 37-41.
80. Stryer, L., Tymoczko, J. L. and Berg, J. M.,
Biochemie, Kapitel: Der Fettstoffwechsel
6. Auflage, 2007, München: Spektrum Akademischer Verlag. 686-721.
81. Thomas, E. L., Uthaya, S., Vasu, V., McCarthy, J. P., McEwan, P., Hamilton,
G., Bell, J. D. and Modi, N.
Neonatal intrahepatocellular lipid
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 93(5) 2008. F382-383.
82. Torres, I. C., Mira, L., Ornelas, C. P. and Melim, A.
*Study of the effects of dietary fish intake on serum lipids and lipoproteins in
two populations with different dietary habits*
Br J Nutr, 83(4) 2000. 371-379.
83. Koletzko, B. and Innis, S. M. in Tsang, R.,
Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines,
Kapitel: Lipids
2nd Edition, 2005, Cincinnati: Digital Educ Pub Inc. 97-139.
84. Tseng, E., Potter, S. M. and Picciano, M. F.
Dietary protein source and plasma lipid profiles of infants
Pediatrics, 85(4) 1990. 548-552.
85. Van Biervliet, J. P., Rosseneu, M. and Caster, H.
*Influence of dietary factors on the plasma lipoprotein composition and content
in neonates*
Eur J Pediatr, 144(5) 1986. 489-493.

86. Voigt, M., Fusch, C., Olbertz, D., Hartmann, K., Rochow, N., Renken, C. and Schneider, K. T.
Analysis of the Neonatal Collective in the Federal Republic of Germany, 12th Report: Presentation of Detailed Percentiles for the Body Measurement of Newborns
Geburtshilfe Frauenheilkd, 66 2006. 956-970.
87. von Kries, R., Koletzko, B., Sauerwald, T., von Mutius, E., Barnert, D., Grunert, V. and von Voss, H.
Breast feeding and obesity: cross sectional study
Bmj, 319(7203) 1999. 147-150.
88. Wagner, V. and von Stockhausen, H. B.
The effect of feeding human milk and adapted milk formulae on serum lipid and lipoprotein levels in young infants
Eur J Pediatr, 147(3) 1988. 292-295.
89. Wang, X., Cui, Y., Tong, X., Ye, H. and Li, S.
Glucose and lipid metabolism in small-for-gestational-age infants at 72 hours of age
J Clin Endocrinol Metab, 92(2) 2007. 681-684.
90. Watkins, J. B., Ingall, D., Szczepanik, P., Klein, P. D. and Lester, R.
Bile-salt metabolism in the newborn. Measurement of pool size and synthesis by stable isotope technic
N Engl J Med, 288(9) 1973. 431-434.
91. Watkins, J. B., Szczepanik, P., Gould, J. B., Klein, P. and Lester, R.
Bile salt metabolism in the human premature infant. Preliminary observations of pool size and synthesis rate following prenatal administration of dexamethasone and phenobarbital
Gastroenterology, 69(3) 1975. 706-713.

92. Wenchich, L., Zeman, J., Hansikova, H., Plavka, R., Sperl, W. and Houstek, J.
Mitochondrial energy metabolism in very premature neonates
Biol Neonate, 81(4) 2002. 229-235.
93. Westphal, S., Orth, M., Ambrosch, A., Osmundsen, K. and Luley, C.
Postprandial chylomicrons and VLDLs in severe hypertriglycerolemia are lowered more effectively than are chylomicron remnants after treatment with n-3 fatty acids
Am J Clin Nutr, 71(4) 2000. 914-920.
94. Wong, W. W., Hachey, D. L., Insull, W., Opekun, A. R. and Klein, P. D.
Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants
J Lipid Res, 34(8) 1993. 1403-1411.
95. Yamamoto, A., Horibe, H., Mabuchi, H., Kita, T., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Nakaya, N., Fujioka, T., Tenba, H., Kawaguchi, A., Nakamura, H. and Goto, Y.
Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. Research Group on Serum Lipid Survey 1990 in Japan
Atherosclerosis, 143(1) 1999. 55-73.
96. Zoppi, G., Andreotti, G., Pajno-Ferrara, F., Njai, D. M. and Gaburro, D.
Exocrine pancreas function in premature and full term neonates
Pediatr Res, 6(12) 1972. 880-886.

ANHANG

Tabellen

Tabelle 1: Fettsäurezusammensetzung von Triglyzeriden der Muttermilch [26]

Triglyzeridzusammensetzung	%
14:0-14:0-12:0	2,62
18:2-18:2-18:1	3,27
18:1-14:0-14:0	4,70
16:0-14:0-14:0	4,47
18:2-18:2-16:0	8,84
18:2-16:0-12:0	6,07
12:0-18:1-18:1	1,99
16:0-12:0-18:1	4,84
12:0-16:0-16:0	14,69
12:0-18:0-18:1	6,21
18:1-18:1-18:1	3,17
16:0-16:0-18:1	11,96
18:0-18:0-12:0	7,38
18:0-18:0-18:0	3,44

Tabelle 2: 1000 ml Standardlipidlösungen

		Lipovenös® 20 %	Braun Lipofundin MCT 20 %
Sojabohnenöl	[g]	200	100
Mittelkettige Triglyceride (MCT)	[g]	0	100
Essentielle Fettsäuren:			
C18:2 n-6 (Linolsäure)	[g]	87,5 – 117,2	48 – 58
C18:3n-9 (α-Linolensäure)	[g]	9,06 – 22,0	5 – 11
Glycerol	[g]	25	25
Eilecithin	[g]	12	12
Gesamtenergie	[kJ]	8400	7990
		aus Fachinformation Fresenius Kabi Lipovenös® 20% Stand Juni 1999	aus Fachinformation Braun Lipofundin MCT 20 % Stand September 2007

Tabelle 3: Zusammensetzung Nestle FM 85, in der empfohlenen Dosierung 5 g Fortifier auf 100 ml Muttermilch

		100 ml Muttermilch + 5 g FM 85
Brennwert	kJ	353
	kcal	85
Eiweiß	g	2,2
Kohlenhydrate	g	10,4
Fett	g	3,8
Natrium	mg	35
Kalium	mg	94
Calcium	mg	106
Magnesium	mg	4,7
Phosphor	mg	60
Chlorid	mg	59
Zink	mg	0,5
Kupfer	mg	0,05
Jod	µg	23

Tabelle 4: Charakteristika zum Zeitpunkt der Geburt eingeteilt nach Studiengruppen

Gruppe		Gesamt	1	2	3	4	5
N		65	10	13	12	16	14
Gestationsalter	Wochen	30,5 ± 3,7	25,7 ± 1,2	28,2 ± 1,3	30,2 ± 2,2	32,5 ± 2,9	33,8 ± 3,4
Geburtsgewicht	g	1480 ± 640	750 ± 160	1050 ± 190	1400 ± 280	1680 ± 390	2240 ± 660
Geburtslänge	cm	39,5 ± 5,3	33,3 ± 3,3	35,5 ± 3,0	39,5 ± 2,6	41,2 ± 2,9	45,2 ± 4,6
Geburtskopfumfang	cm	27,6 ± 3,6	22,8 ± 1,5	25,3 ± 2,1	27,2 ± 1,9	29,3 ± 1,8	31,5 ± 2,7

Tabelle 5: Charakteristika zum Zeitpunkt der Blutentnahme nach Studiengruppen

Gruppe		Gesamt	1	2	3	4	5
N		65	10	13	12	16	14
Lebenstag							
Mittelwert ± SD	Tage	25 ± 16	21 ± 12	22 ± 12	22 ± 12	25 ± 12	33 ± 26
Median (IQR)	Tage	20 (15;28)	19 (15;21)	17 (13;27)	18 (15;28)	23 (14;39)	22 (15;56)
Gestationsalter	Wochen	33,9 ± 3,8	27,8 ± 1,6	30,3 ± 1,1	32,4 ± 1,7	35,1 ± 1,6	37,5 ± 2,3
Gewicht	g	1850 ± 760	830 ± 130	1200 ± 90	1700 ± 140	2210 ± 140	2920 ± 430
Länge	cm	42,6 ± 5,3	34,6 ± 2,4	38,8 ± 1,8	42,2 ± 1,8	45,5 ± 1,7	48,9 ± 2,6
Kopfumfang	cm	29,1 ± 3,8	23,2 ± 1,2	26,5 ± 1,4	28, 8± 1,3	31,3 ± 1,1	33,4 ± 2,2
Wachstum							
Mittelwert ±SD	g/kg/d	17 ± 6	17 ± 7	19 ± 6	20 ± 5	18 ± 5	12 ± 5
Median	g/kg/d	18 (12;21)	18 (11;23)	19 (16;22)	21 (18;23)	18 (14;21)	11 (9;15)

Tabelle 6: Ernährungsregime am Studientag eingeteilt nach Studiengruppen

Gruppe		Gesamt	1	2	3	4	5
N		65	10	13	12	16	14
rel. Nahrung	m/kg/d	176 ± 18	172 ± 16	172 ± 7	178 ± 27	179 ± 17	181 ± 13
Fütterungsintervall 2/3/4h	n	24/23/18	10/0/0	13/0/0	1/11/0	0/10/6	0/2/12
Nasensonde gefüttert	n	41	10	13	12	5	1
Orale Fettzufuhr							
Mittelwert ± SD	g/kg/d	7,0 ± 2,0	6,7 ± 1,2	6,5 ± 3,2	7,3 ± 2,3	7,2 ± 1,6	7,0 ± 1,4
Median	g/kg/d	7,0 (5,8;8,1)	6,9 (5,8;7,5)	5,9 (3,7;8,6)	7,1 (6,1;7,5)	7,1 (5,9;8,5)	6,8 (6,0;8,2)

Tabelle 7: Median und Interquartil-Bereich für den präprandialen (prä) Lipidstatus und dem postprandialen Anstieg (Δ) nach Studiengruppen

		n	TG [mmol/L]	Chol. [mmol/L]	HDL [mmol/L]	LDL [mmol/L]	VLDL [mmol/L]
Gesamt	prä	65	0,9 (0,6;1,1)	3,1 (2,6;3,5)	1,1 (0,8;1,4)	1,3 (1,1;1,6)	0,5 (0,3;0,6)
	Δ	57	0,1 (0;0,3)	-0,1 (-0,2;0)	0 (0;0,1)	-0,1 (-0,2;0)	0 (-0,1;0)
Gruppe 1	prä	10	0,9 (0,8;1,0)	2,7 (2,2;3,1)	0,8 (0,6;1,2)	1,3 (0,8;1,6)	0,4 (0,3;0,6)
	Δ	10	0 (-0,2;0,1)	-0,1 (-0,1;0)	0 (-0,1;0)	0 (-0,1;0)	0 (-0,1;0)
Gruppe 2	prä	13	0,7 (0,5;0,9)	2,9 (2,5;3,4)	0,9 (0,8;1,1)	1,6 (1,4;1,9)	0,3 (0,3;0,5)
	Δ	10	0 (-0,1;0,1)	-0,1 (-0,2;0)	0 (-0,1;0)	0 (-0,2;0)	0 (-0,1;0,1)
Gruppe 3	prä	12	0,8 (0,7;1,1)	3,1 (2,4;3,7)	1,1 (0,8; 1,4)	1,0 (0,7;1,5)	0,6 (0,3;1,0)
	Δ	12	0 (-0,2;0,1)	-0,1 (-0,2;0)	0 (-0,1;0)	0 (-0,1;0,1)	0 (-0,1;0,1)
Gruppe 4	prä	16	1 (0,6;1,2)	3,4 (2,6;3,6)	1,4 (0,9;1,6)	1,3 (1,3;1,6)	0,5 (0,4;0,6)
	Δ	13	0,5 (0,2;1,0)	-0,2 (-0,2;-0,1)	-0,1 (-0,2;0)	-0,2 (-0,3; -0,1)	0,1 (0;0,2)
Gruppe 5	prä	14	1 (0,7;1,3)	3,3 (3,0;3,8)	1,4 (0,9;1,5)	1,4 (1,1; 2,1)	0,4 (0,3;0,7)
	Δ	12	0,2 (0,1;0,5)	-0,2 (-0,3;0)	-0,1 (-0,2;0)	-0,2 (-0,3;0)	0 (0;0,1)

Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung des Lipidstatus präprandial (prä) und 30,60 und 90 Minuten postprandial

		n	TG [mmol/L]	Chol. [mmol/L]	HDL [mmol/L]	LDL [mmol/L]	VLDL [mmol/L]
Gruppe 1	Prä	10	0,9 ± 0,3	2,8 ± 1,2	0,9 ± 0,3	1,5 ± 0,9	0,5 ± 0,2
	30 Min	3	0,0±0,1	-0,1±0,1	0,1±0,2	-0,2±0,3	0,0±0,0
	60 Min	4	0,0±0,2	-0,1±0,1	-0,1±0,1	-0,1±0,1	0,0±0,0
	90 Min	3	-0,2±0,2	0,8±1,5	0,0±0,0	0,8±1,2	0,0±0,2
Gruppe 2	Prä	13	0,7 ± 0,2	2,9 ± 0,5	0,9 ± 0,1	1,6 ± 0,4	0,4 ± 0,1
	30 Min	3	0,0±0,1	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,1
	60 Min	3	0,0±0,2	-0,1±0,2	0,0±0,1	-0,1±0,1	0,1±0,0
	90 Min	4	0,0±0,1	-0,1±0,2	0,0±0,1	-0,1±0,1	0,0±0,1
Gruppe 3	Prä	12	0,9 ± 0,3	3,0 ± 0,8	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,6	0,7 ± 0,4
	30 Min	4	-0,2±0,2	0,0±0,1	0,0±0,1	0,0±0,1	0,0±0,1
	60 Min	5	0,1±0,2	-0,1±0,2	0,0±0,2	-0,1±0,2	0,0±0,1
	90 Min	3	-0,1±0,1	-0,1±0,1	0,0±0,0	0,2±0,2	-0,2±0,1
Gruppe 4	Prä	16	0,9 ± 0,4	3,3 ± 0,6	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,4	0,5 ± 0,3
	30 Min	6	0,5±0,5	-0,1±0,1	-0,1±0,1	-0,1±0,1	0,1±0,2
	60 Min	3	0,4±0,3	-0,3±0,1	-0,1±0,1	-0,2±0,1	0,1±0,1
	90 Min	4	1,0±0,8	-0,1±0,3	-0,1±0,1	-0,1±0,2	0,1±0,1
Gruppe 5	Prä	14	1,1 ± 0,5	3,2 ± 0,8	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,6	0,5 ± 0,2
	30 Min	4	0,2±0,2	-0,1±0,1	0,1±0,1	-0,2±0,1	0,0±0,1
	60 Min	3	0,5±0,7	-0,1±0,2	0,0±0,1	-0,1±0,1	0,1±0,1
	90 Min	5	0,4±0,3	-0,8±1,1	-0,2±0,1	-0,6±1,0	-0,1±0,1

Tabelle 9: Präprandialer Lipidstatus nach SGA/AGA differenziert, Anstieg der Lipidwerte nach SGA/AGA differenziert

	Präprandial			Postprandialer Anstieg		
	n (SGA/AGA)	SGA	AGA	n (SGA/AGA)	SGA	AGA
TG [mmol/L]	9/56	1,2±0,3 ^a	0,8±0,3	8/49	0,4±0,6	0,2±0,4
Chol. [mmol/L]	9/56	3,3±0,6	3,1±0,8	8/49	-0,1±0,2	-0,1±0,1
HDL [mmol/L]		1,1±0,4	1,1±0,4	7/48	-0,1±0,1	0,0±0,1
LDL [mmol/L]	9/54	1,5±0,2	1,4±0,6	7/47	-0,2±0,1	-0,1±0,5
VLDL [mmol/L]	9/47	0,6±0,3	0,5 ±0,3	7/41	0,1±0,2	0,0±0,1

^a p ≤ 0,05 zwischen SGA und AGA

Tabelle 10: Konzentration von präprandialen Acylcarnitinen im $\mu\text{mol/L}$ nach Studiengruppen (Mittelwert und Standardabweichung)

Gruppe	1	2	3	4	5
n	9	8	8	9	10
TC	30,4 \pm 14,3	36,2 \pm 12,5	34,2 \pm 11,0	39,4 \pm 8,5	37,3 \pm 14,0
FC	12,6 \pm 8,4	14,0 \pm 4,4	16,9 \pm 5,7	16,8 \pm 3,6	17,2 \pm 7,6
tAC	17,8 \pm 7,4	22,2 \pm 8,6	17,3 \pm 8,2	22,5 \pm 5,7	20,2 \pm 7,4
Kurzkettige-AC	14,6 \pm 6,5	18,6 \pm 7,6	14,8 \pm 8,1	19,3 \pm 5,6	17,3 \pm 7,0
Mittelkettige-AC	0,7 \pm 0,2	0,6 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1
Langkettige-AC	2,5 \pm 1,6	3,0 \pm 1,3	2,1 \pm 0,4	2,7 \pm 0,7	2,3 \pm 0,7
tAC/FC	1,63 \pm 0,64	1,57 \pm 0,29	1,12 \pm 0,57	1,36 \pm 0,27	1,25 \pm 0,34
FC/TC	0,40 \pm 0,09	0,39 \pm 0,04	0,51 \pm 0,15	0,43 \pm 0,05	0,45 \pm 0,07
Kurzkettige AC					
Acetylcarnitin (C2)	10,6 \pm 6,5	14,1 \pm 7,0	10,9 \pm 7,1	14,8 \pm 4,9	12,8 \pm 5,9
Propionylcarnitin (C3)	0,44 \pm 0,18	0,71 \pm 0,2	0,79 \pm 0,28	1,12 \pm 0,17	1,14 \pm 0,23
Malonylcarnitin (C3-DC)	0,94 \pm 0,18	0,94 \pm 0,20	0,75 \pm 0,26	0,89 \pm 0,16	0,85 \pm 0,20
Butyrylcarnitin (C4)	0,2 \pm 0,35	0,18 \pm 0,27	0,17 \pm 0,39	0,18 \pm 0,31	0,17 \pm 0,39
Succinyl- (C4-DC) / 3-hydroxy-isovalerylcarnitin (C5-OH)	2,11 \pm 0,39	2,17 \pm 0,30	1,83 \pm 0,43	1,93 \pm 0,35	2,05 \pm 0,45
Isovalerylcarnitin (C5)	0,13 \pm 0,05	0,22 \pm 0,05	0,18 \pm 0,04	0,17 \pm 0,04	0,17 \pm 0,05
Glutarylarnitin (C5-DC)	0,17 \pm 0,01	0,2 \pm 0	0,15 \pm 0,01	0,18 \pm 0,01	0,17 \pm 0,01
3-methylcrotonyl carnitin (C5:1)	0,02 \pm 0,04	0,02 \pm 0,03	0,03 \pm 0,05	0,02 \pm 0,04	0,02 \pm 0,06

Mittelkettige -AC					
Hexanoylcarnitin (C6)	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,05 ± 0,02	0,04 ± 0,01
Hexenoylcarnitin (C6:1)	0,12 ± 0,20	0,06 ± 0,10	0,05 ± 0,06	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01
Adipoylcarnitin (C6-DC)	0,18 ± 0,03	0,19 ± 0,03	0,18 ± 0,04	0,21 ± 0,05	0,18 ± 0,05
Octanoylcarnitin (C8)	0,09 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,01
Octenoylcarnitin (C8:1)	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,05	0,10 ± 0,04
Decanoylcarnitin (C10)	0,05 ± 0,03	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,05 ± 0,01
Decenoylcarnitin (C10:1)	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01
Lauroylcarnitin (C12)	0,07 ± 0,06	0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,02
Langkettige-AC					
Myristoylcarnitin (C14)	0,10 ± 0,05	0,11 ± 0,04	0,08 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,03
Tetradecenoylcarnitin (C14:1)	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0
Tetradecadienoylcarnitin (C14:2)	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0
Hydroxymyristoylcarnitin (C14-OH)	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Palmitoylcarnitin (C16)	0,98 ± 0,70	1,16 ± 0,50	0,87 ± 0,17	1,07 ± 0,37	0,92 ± 0,39
Hydroxypalmitoylcarnitin (C16-OH)	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0
Hydroxypalmitoleylcarnitin (C16:1-OH)	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,02
Stearoylcarnitin (C18)	0,47 ± 0,30	0,51 ± 0,22	0,29 ± 0,08	0,44 ± 0,13	0,35 ± 0,09
Oleylcarnitin (C18:1)	0,81 ± 0,53	1,08 ± 0,51	0,69 ± 0,17	0,91 ± 0,29	0,79 ± 0,25
Hydroxyoleylcarnitin (C18:1-OH)	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0	0,02 ± 0	0,02 ± 0,01
Hydroxystearoylcarnitin (C18-OH)	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0	0,01 ± 0

Tabelle 11: Zusammenfassung für Serumtriglyzeride und -cholesterin für muttermilchernährter Kinder

	n	GG [g]	GA [Wochen]	Zusätze	Nahrung [ml/kd/d]	Alter am Studientag		TG [mmol/l]	Chol. [mmol/l]
						Tag	GA [Wochen]		
Desci et al. [24]	10	1280 ± 140	29.1 ± 1.2	-	200	21	-	1.50 ± 0.55	3.27 ± 0.77
Greer et al. [38]	13	1210 ± 210	29.0 ± 1.1	-	160	-	31	1.88 ± 0.24	k.A.
				-	160	-	33	1.73 ± 0.76	k.A.
				-	170	-	35	1.74 ± 1.08	k.A.
Fenton et al. [27]	85	1050 ± 290	28.5 ± 2.6	Fortifier	150	21 ± 15	-	1.33 ± 0.68	k.A.
				Fortifier und Rapsöl	160	30 ± 18	-	1.27 ± 0.53	k.A.
Tseng et al. [84]	10	k.A.	>37	-	k.A.	28	-	1.27 ± 0.15	2.97 ± 0.14
				-	k.A.	56	-	1.11 ± 0.15	2.99 ± 0.14
Fujita et al. [29]	9	ca. 3000	ca. 39	-	k.A.	ca. 30	-	0.81 ± 0.07	3.84 ± 0.14

Tabelle 12: Zusammenfassung der Daten zu Serumtriglyzeriden und -cholesterin von Frühgeborenen unter parenteraler Ernährung

	n	GG [g]	GA [Wochen]	Fettinfusion	Fettzufuhr [g/kd]	Infusionsdauer [Stunden]	Alter am Studientag [Tage]	TG [mmol/l]	Chol. [mmol/l]
Cooke et al. [22]	18	k.A.	<34	Liposyn (Distelöl)	1	8	3-5	2,35 ± 1,07	k.A.
	18	k.A.	<34	Intralipid	1	8	3-5	1,83 ± 0,96	k.A.
Cooke et al. [23]	11	1370± 360	30,6 ± 2,1	Intralipid	0,5	8	3-8	0,92 ± 0,08	2,94 ± 0,08
	11	1370± 360	30,6 ± 2,1	Intralipid	1,0	16	4-8	1,14 ± 0,06	3,02 ± 0,10
	11	1370± 360	30,6 ± 2,1	Intralipid	1,5	16	5-8	1,58 ± 0,10	3,69 ± 0,13
	11	1370± 360	30,6 ± 2,1	Intralipid	2,0	16	6-8	1,90 ± 0,26	3,74 ± 0,10
Haumont et al. [42]	15	1360 ± 110	31,6 ± 0,8	10% Intralipid	2,0	18	4-9	2,27 ± 0,30	4,33 ± 0,26
	13	1450 ± 100	31,4 ± 0,7	20% Intralipid	2,0	18	4-9	1,35 ± 0,45	3,50 ± 0,18
Andrew et al. [5]	10	950-1970	<33	10% Intralipid	1,0	4	<2	2,26 ± 0,41	k.A.
	10	2000-3180	>33	10% Intralipid	1,0	4	<2	1,13 ± 0,27	k.A.

Tabelle 13: Lipidwerte im Vergleich SGA/AGA

	Anzahl	TG	Chol.	LDL
		[mmol/L]	[mmol/L]	[mmol/L]
Wang et al. [89]				
SGA	76	2,27 ± 0,16*	2,57 ± 0,22**	1,87 ± 0,60*
AGA	220	1,34 ± 0,11	1,95 ± 0,15	1,38 ± 0,59
Fenton et al. [27]				
SGA	24	1.58 ± 0.90	k. A.	k. A.
AGA	61	1.24 ± 0.56	k. A.	k. A.
Andrew et al. [5]				
SGA	7	3,26 ± 0,85*	k. A.	k. A.
AGA	20	0,24 ± 0,07	k. A.	k. A.

* $p < 0.01$, ** $p = 0.02$

Abbildungen

Abbildung 1: Triglyzeride [55] (Glyzerin ist blau dargestellt, die veresterten Fettsäuren in grün)

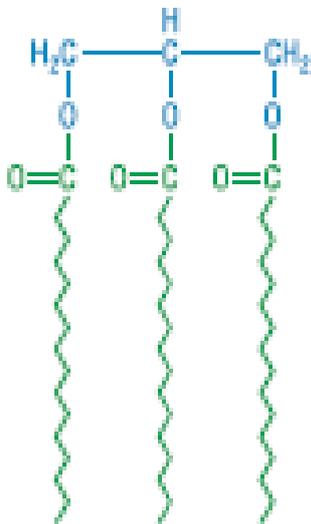


Abbildung 2: Acylcarnitin-Translokase [80]

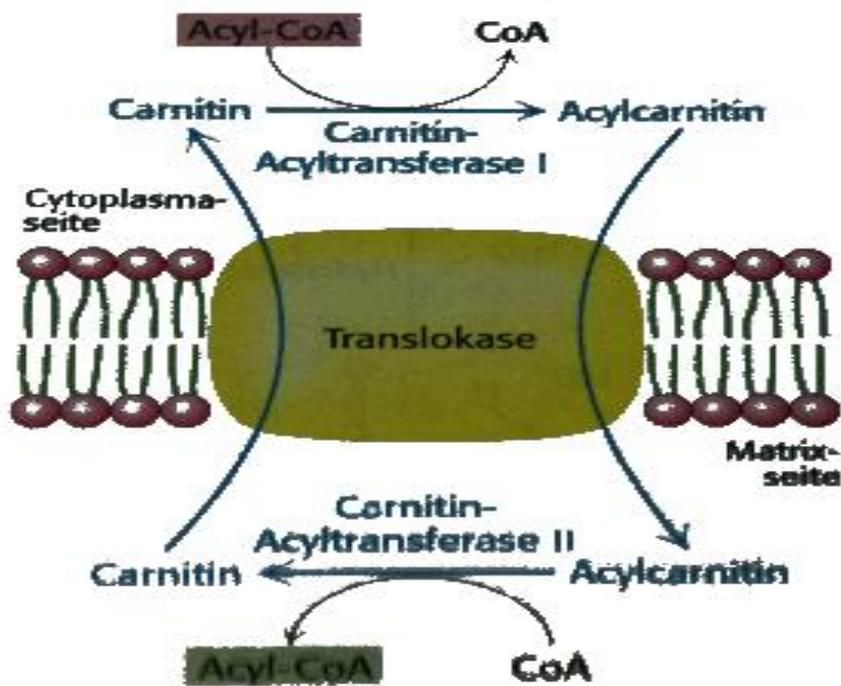
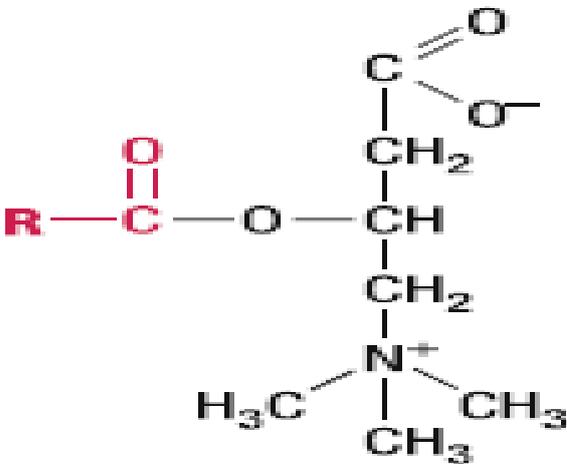


Abbildung 3: Acylcarnitin (Carnitin ist in schwarz dargestellt, der Acyl-Rest in rot) [55]



Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Publikationsliste

Schriftliche Publikationen

N. Rochow, S. Möller, G. Fusch, T. Drogies, C. Fusch
Levels of lipids in preterm infants fed breast milk
Clinical Nutrition 2010 Feb; 29(1):94-9

Mündliche Publikationen

N. Rochow, S. Möller, G. Fusch, C. Müller, H. Küster, C. Fusch
Levels of Lipids in Preterm Infants Fed Breast Milk (Poster)
European Society for Paediatric Research, Nice, France Oktober 2008

N. Rochow, S. Möller, G. Fusch, C. Müller, H. Küster, C. Fusch
Levels of Lipids in Preterm Infants Fed Breast Milk (Poster)
Pediatric Academic Societies Annual Meetings, Baltimore, USA 02.-05.Mai 2009

N. Rochow, S. Möller, G. Fusch, C. Müller, H. Küster, C. Fusch
Triglyzerid-Spiegel bei mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen
Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Zürich, Schweiz 29. - 31.Mai 2008

N. Rochow, S. Möller, G. Fusch, C. Müller, H. Küster, C. Fusch
Vortrag: *Triglyzerid-Spiegel bei mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen*
17. Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der Arbeitsgemeinschaft Neonatologie Mecklenburg-Vorpommern e.V. und der Arbeitsgemeinschaft Perinatologie Mecklenburg-Vorpommern AG Neonatologie MV, Rostock, Deutschland 30. – 31. Januar 2009

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ch. Fusch (ehemaliger Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald) danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, die Möglichkeit die Studie auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Greifswald durchführen zu können und für die Unterstützung bei der Entstehung der Arbeit.

Frau PD Dr. med. habil. Bruns möchte ich für die Hilfe bei der Fortführung und Beendigung meiner Dissertation danken.

Bei Herrn Dr. med. N. Rochow möchte ich mich für die Zusammenarbeit und für die Betreuung meiner Promotionsarbeit bedanken.

Vielen Dank auch dem Ärzte- und Schwesternteam der neonatologischen Intensivstation sowie der Milchküche für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Für die Untersuchung der Acylcarnitine danke ich Herrn Dr. G. Fusch.

Ich danke Frau Angelika Green und Herrn Michael Möbius von Danone Research für die Bestimmung des Lipidgehaltes der Muttermilch.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund für die vielfältige Unterstützung.