

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
(Geschäftsführender Direktor der Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Lauffer),  
Abteilung für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
(Abteilungsleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Fusch),  
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema:

Metabolische Azidosen bei muttermilchernährten Frühgeborenen: Einfluss von Fortifiern.

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
eines Doktors der Medizin  
der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald  
2009

Vorgelegt von:  
Zuzana Korinekova  
Geb. am: 28.06.1980  
In: Banska Bystrica, Slowakei

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Fusch

2. Gutachter: PD Dr. med. Mathias Nelle

(3. Gutachter:)

Ort, Raum: Greifswald, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Bibliothek

Tag der Disputation: 21.12.2009

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1. Muttermilch	8
1.1.1. Ernährung und Wachstum	8
1.1.2. Immunologische Aufgaben	10
1.1.3. Psychosoziale Aufgaben	11
1.2. Muttermilch bei Frühgeburtlichkeit	11
1.2.1. Auswirkungen auf Erkrankungen, die mit der Frühgeburtlichkeit assoziiert sind	11
1.2.2. Auswirkungen auf häufige Erkrankungen der Industrienationen	12
1.2.3. Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung	12
1.2.4. Auswirkungen auf die Psyche	12
1.2.5. Nachteile der Muttermilchernährung bei Frühgeborenen	13
1.3. Formulanahrung	14
1.4. Humanmilch aus einer Milchbank	14
1.5. Muttermilchsupplement / Fortifier	15
1.6. Hintergründe der Fortifierstudie	16

<b>2. Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1. Die Fortifier	17
2.1.1. FM 85 (Nestle®) Nährstoffsupplement zur Frauenmilch	17
2.1.2. FMS (Milupa®) FrauenMilchSupplement	18
2.1.3. Vergleich der Zusammensetzung von Frauenmilch, FM 85 und FMS	19
2.1.4. Vergleich der Wirksamkeit der beiden Fortifier	20
2.1.5. Zusammensetzung der Elektrolyte	20
2.2. Hypothesen vor Beginn der Fortifierstudie	21
2.2.1. Haupthypothese	21
2.2.2. Nebenhypothesen	21
2.3. Fortifierstudie	21
2.3.1. Studienziel	21
2.3.2. Definitionen	22
2.4. Durchführung der Fortifierstudie	22
2.4.1. Start des Protokolls	22
2.4.2. Einschlusskriterien	22
2.4.3. Ausschlusskriterien	23
2.4.4. Abbruchkriterien	23
2.4.5. Cross-over-Design	23
2.4.6. Rekrutierungszeitraum	23
2.4.7. Blindung	23
2.4.8. Randomisierung	24
2.4.9. Dosierung des Fortifiers	24
2.4.10. Adjustierung der Milchzufuhr	25
2.4.11. Ausscheiden aus der Studie	25
2.5. Hilfsmittel für die Studie	26
2.5.1. ABL 735	26
2.5.2. Dimension Xpand	26
2.5.3. Ionenselektive Elektroden (ISE)	26
2.5.4. Ionenaustauschchromatographie	27
2.5.5. Gaschromatographie	27

2.6. Ablauf der Studie	27
2.6.1. Beobachtungsmerkmale	27
2.6.2. Ablauf der Untersuchung	28
2.6.3. Probengewinnung	30
2.6.4. Supplementierung mit Elektrolyten und Natriumbikarbonat	31
2.7. Formalien	32
2.7.1. Art des Vorhabens	32
2.7.2. Anwendung von Bestimmungen	32
2.7.3. Aufklärung und Einverständniserklärung	32
2.7.4. Ethikkommission	32
2.8. Historische Kontrollgruppen	33
2.9. Statistische Auswertung	35
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1. Auftreten und Schwere von metabolischen Azidosen	36
3.2. Ergebnisse nach dem Cross-over	37
3.2.1. Gruppe 1	37
3.2.2. Gruppe 2	38
3.3. Vorzeitiges Studienende	39
3.4. Vergleich mit den historischen Kontrollgruppen	40
3.4.1. Gruppe 1a	40
3.4.2. Gruppe 2a	40
3.5. Gewichtszunahme in Abhängigkeit vom Säure-Basen-Status	42
3.5.1. Gruppe 1 und 1a	42
3.5.2. Gruppe 2 und 2a	42
3.6. Supplementierung von Elektrolyten und Natriumbikarbonat	43
3.6.1. Elektrolyte	43
3.6.2. Natriumbikarbonat	44

<b>4. Ergebnisdiskussion</b>	<b>45</b>
4.1. Mögliche Ursachen für metabolische Azidosen nach Muttermilchsupplementierung	45
4.1.1. Absorption und Retention	45
4.1.2. Zuführen	46
4.1.3. Ausscheidung	46
4.2. Beeinflussbare Ursachen für den Säureüberschuss	47
4.2.1. Proteine	48
4.2.2. Elektrolyte	48
4.3. Kritikpunkte	50
<b>5. Weiterführung der Studie, Ausblick</b>	<b>51</b>
5.1. Folgestudie mit neuer Rezeptur	52
5.1.1. Studienteilnehmer	53
5.1.2. Metabolische Azidose	53
5.1.3. Supplementierung mit Elektrolyten und Natriumbikarbonat	53
5.1.4. Gewichtszunahme	54
5.1.5. Diskussion der Ergebnisse der Folgestudie	54
<b>Zusammenfassung</b>	<b>55</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>Anlagen</b>	<b>62</b>
Einverständniserklärung der Eltern	63
Informationsbogen für die behandelnden Ärzte	64
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>65</b>
<b>Curriculum Vitae</b>	<b>66</b>

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1	Zusammensetzung des Fortifiers FM 85 (Quelle: Beipackzettel von FM 85, Nestle)	18
Tabelle 2	Zusammensetzung von Frauenmilch, FMS und FM 85 (Quelle: eigene Darstellung)	19
Tabelle 3	Zusammensetzung der Elektrolyte in 100 g FM 85 und FMS (Quelle: eigene Darstellung)	20
Tabelle 4	Zeitpunkte der Probengewinnung (Quelle: eigene Darstellung)	30
Tabelle 5	Vergleich der klinischen Studiengruppen mit den retrospektiven Kontrollgruppen (Quelle: eigene Darstellung)	34
Tabelle 6	Vergleich des Säure-Basen-Haushalts in den klinischen Studiengruppen (Quelle: eigene Darstellung)	37
Tabelle 7	Situation nach dem Cross-over (Quelle: eigene Darstellung)	39
Tabelle 8	Vergleich der Ergebnisse der klinischen Studiengruppen untereinander und mit denen der historischen Kontrollgruppen (Quelle: eigene Darstellung)	41
Tabelle 9	Adsorption und Retention von Elektrolyten (Quelle: eigene Darstellung, Daten nach (40))	46
Tabelle 10	Wichtigste Anionen und Kationen im Primärharn (Quelle: eigene Darstellung)	48
Tabelle 11	Zusammensetzung von Muttermilch und den Fortifiern FMS (alte und neue Rezeptur) und FM 85 (Quelle: eigene Darstellung)	51

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1	Abhängigkeit des Wachstums vom Säure-Basen-Status (Quelle: eigene Darstellung)	43
-------------	---	----

# **1. EINLEITUNG**

## **1.1 MUTTERMILCH**

Auch wenn den Menschen in den Industrienationen ein großes Angebot an industriell hergestellten Säuglingsnahrungen zur Verfügung steht, besteht die physiologische Ernährung des gesunden Kindes in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten doch ausschließlich aus Muttermilch.

### **1.1.1. Ernährung und Wachstum**

Muttermilch enthält nicht nur alle Nährstoffe, die der Säugling für sein Wachstum braucht, in idealer Zusammensetzung, sondern auch Substanzen, die eine positive Wirkung auf den Darm haben. Darüber hinaus sind Nährstoffe wie Elektrolyte oder auch Spurenelemente sehr gut in der Muttermilch bioverfügbar.

Die in den ersten Tagen nach der Entbindung gebildete Erstmilch, das so genannte Kolostrum, weist große Mengen an Proteinen und Immundefaktoren auf. Man geht davon aus, dass das Anlegen des Kindes an die mütterliche Brust in der ersten Stunde nach der Geburt und somit das vollständige Ausnutzen des Kolostrums in den Entwicklungsländern zu einer signifikanten Mortalitätsenkung der Neugeborenen führen kann (1). Darüber hinaus wird die Erstmilch durch den höheren Grad der Konzentrierung dem aufgrund der postnatalen Hyperhydratation geringeren Flüssigkeitsbedarf eines Neugeborenen gerecht.

Reife Humanmilch enthält einen im Säugetierreich einzigartig niedrigen Gehalt an Proteinen und hohen Gehalt an Kohlenhydraten (2).

Die Energielieferanten der Muttermilch sind Fette, Eiweiße und Kohlenhydrate.

Der Reichtum an mehrfach ungesättigten langkettigen Fettsäuren in der Muttermilch ist essentiell für die Ausbildung des kognitiven und visuellen Systems, so dass einige



Expertengruppen die Anreicherung von Formulanahrungen mit bestimmten Fettsäuren dieser Gruppe empfehlen (3).

Das Verhältnis der Haupteisweiße Kasein und Molkeprotein neigt sich im Gegensatz zur Kuhmilch in der Humanmilch zugunsten des Molkeproteins, welches im Magen kürzer verweilt (4) als Kasein. Da der Magen schneller entleert wird, sind gestillte Kinder in der Nacht häufiger hungrig und erwachen häufiger als Kinder, die Formulanahrungen bekommen (5). Aufgrund der schnelleren Magenpassage ist Muttermilch allerdings auch leichter verdaulich als Formulanahrung.

Ein weiterer Vorteil der Frauenmilcheisweiße besteht in ihrer geringen Allergenität (siehe 1.1.2.).

Die dritte Energiequelle sind die in Humanmilch reichlich enthaltenen Kohlenhydrate (Laktose, Oligosaccharide) (2). Sie erfüllen darüber hinaus auch immunologische Aufgaben (siehe 1.1.2.).

Energie allein reicht jedoch für ein gesundes Wachstum nicht aus, und so ist die Muttermilch mit allem ausgestattet, was der Säugling darüber hinaus benötigt: mit Wachstumsfaktoren wie dem epidermal growth factor oder insulin-like growth factor, mit Hormonen wie Insulin oder Kortikosteroiden, welche den anabolen Stoffwechsel unterstützen und natürlich mit all den zu Wachstum und Entwicklung notwendigen Mikronährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen sowie Enzymen zur Spaltung der Nahrungsbestandteile.

Vergleicht man das Wachstum von in den ersten sechs Lebensmonaten rein muttermilchernährten Kindern mit denjenigen, welche Formulanahrungen erhalten oder mit Beikost zugefüttert werden, so kommt man zu dem Ergebnis, dass die ersteren eine adäquate Gewichts- und Längenzunahme aufweisen (6).

Einige Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, dass bei einer Ernährung mit Formulanahrungen eine erhöhte Gefahr für die spätere Entwicklung einer Adipositas (7, 8) mit den typischen Konsequenzen wie Bluthochdruck und metabolischen Krankheiten droht. Diese Ergebnisse werden kontrovers diskutiert, da einige Studien an großen Patientenzahlen keinen Unterschied in der Gewichtsentwicklung zwischen ehemals gestillten und mit Formula ernährten reifgeborenen Kindern (9, 10) fanden. Immer mehr Studien (11, 12) belegen allerdings den Zusammenhang.

### 1.1.2. Immunologische Aufgaben

Neben den Aufgaben der Ernährung und des Wachstums übernimmt die Muttermilch auch andere Funktionen, allen voran die vielfach beforschte Infektionsprävention. Zelluläre wie azelluläre Bestandteile sorgen nicht nur für eine direkte Abwehr von Infektionserregern im Magen-Darm-Trakt, sondern stärken ebenso das Immunsystem des Kindes gegenüber systemischen Infektionen. Die Immunzellen setzen sich vor allem aus Makrophagen sowie B- und T-Lymphozyten zusammen, zum azellulären Anteil gehören die Antikörper, allen voran die in die Muttermilch sezernierten Antikörper der Klasse A, welche sich gegen pathogene Organismen in der Umgebung von Mutter und Kind richten (13). Ebenfalls vertreten sind Oligosacharide, welche ein Anheften der Erreger an die Darmwand des Kindes verhindern, Laktoferrin, welches Erreger direkt zerstört, Lysozyme, Komplementfaktoren und viele andere (13). Bonang et al. haben herausgefunden, dass gestillte Kinder im Vergleich zu nicht gestillten Kindern eine niedrigere Konzentration von Enterobakterien im Magen-Darm-Trakt aufweisen und bei ihnen darüber hinaus weniger häufig identische Biotypen von Enterobakterien vorkommen (14). Indirekte Immunfunktionen übernimmt beispielsweise der hohe Anteil an Laktose in der Humanmilch, welcher beim Säugling eine Lactobacillus-bifidus-freundliche Darmflora unterstützt und durch die Milchsäurebildung ein für Infektionserreger ungünstiges saueres Milieu entstehen lässt.

Das ausschließliche Füttern von Muttermilch sorgt neben der Stärkung des Immunsystems auch für einen gewissen Schutz vor Autoimmunerkrankungen und Allergien, unter anderem indem der Kontakt mit Allergenen mit dem unausgereiften Immunsystem eines sehr jungen Säuglings vermieden wird. Meist diskutiert ist in diesem Zusammenhang die Kuhmilchallergie: kommt der unreife Darm eines Säuglings in Kontakt mit Kuhmilchproteinen, so kann dies zu einer Sensibilisierung gegenüber diesen Proteinen führen. Wird jedoch erst nach dem sechsten Lebensmonat Kuhmilch zugefüttert, ist das Immunsystem des Kindes weit genug gereift, um ohne die Ausbildung von Allergien auf die Allergene zu reagieren. Weniger bekannt aber ebenso wichtig ist die Vermeidung eines zu frühen Kontaktes mit Fruktose oder dem Weizenprotein Gliadin, insbesondere bei Kindern mit hereditärer Prädisposition zur Fruktoseintoleranz oder Zöliakie.

### **1.1.3. Psychosoziale Aufgaben**

Neben all diesen Vorteilen der Muttermilch gegenüber Formulanahrungen für die körperliche Entwicklung des Säuglings erfüllt das Stillen wichtige psychosoziale Aufgaben: es fördert von der Stunde der Geburt an die Mutter-Kind-Beziehung. Durch den engen Körperkontakt wird beiden Geborgenheit, Nähe und Sicherheit vermittelt.

Aktuelle Untersuchungen lassen vermuten, dass Muttermilch auch einen positiven Effekt auf die kognitive Entwicklung eines Kindes hat. Ferguson et al. sprechen gestillten Kindern aufgrund ihrer Ergebnisse von elektrophysiologischen Untersuchungen bessere sprachliche und kognitive Fähigkeiten im späteren Leben zu als Kindern, die Formulanahrungen erhalten haben (15).

## **1.2. MUTTERMILCH BEI FRÜHGEBURTlichkeit**

Frühgeborene Kinder können mit zunehmender Unreife häufiger typische Komplikationen (wie zum Beispiel die nekrotisierende Enterokolitis, siehe 1.2.1.) aufweisen.

Gerade für diese Kinder ist es aufgrund ihres unausgereiften Magen-Darm-Traktes von großer Wichtigkeit, von den Vorteilen der Muttermilch zu profitieren (siehe 1.1.).

### **1.2.1. Auswirkungen auf Erkrankungen, die mit der Frühgeburtlichkeit assoziiert sind**

Muttermilch bietet ebenso wie bei gesunden Neugeborenen auch bei frühgeborenen Kindern enorme Vorteile bezüglich der Erregerabwehr und der Entwicklung des Immunsystems. Zusätzlich zur üblichen Infektionsprophylaxe reduziert diese Art der Ernährung jedoch auch die Inzidenz der für Frühgeborene typischen Erkrankungen wie beispielsweise der nekrotisierenden Enterokolitis (16, 17). Da das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis signifikant häufig zu Entwicklungsverzögerungen führt, bedingt eine Inzidenzsenkung dieser Erkrankung wiederum ein besseres neurologisches Outcome von Frühgeborenen (18).

Hylander et al. fanden heraus, dass eine Ernährung mit Muttermilch bei Frühgeborenen die Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie senkt (19). Diese Ergebnisse blieben auch nach Adjustierung durch andere Risikofaktoren wie beispielsweise der Beatmung mit hochprozentigem Sauerstoff bestehen.

### **1.2.2. Auswirkungen auf häufige Erkrankungen der Industrienationen**

Die Ergebnisse einer Studie von Singhal et al. zeigten eine niedrigere Inzidenz von Bluthochdruck im späteren Leben bei ehemaligen Frühgeborenen, welche mit Muttermilch ernährt worden sind (20). Somit könnte durch eine Muttermilchernährung im Säuglingsalter einer der wichtigsten Risikofaktoren für die häufigste Todesursache in den Industrienationen gesenkt werden. Die Entwicklung einer Adipositas nach Formulaernährung (siehe 1.1.1.) spielt hierbei als kardiovaskulärer Risikofaktor ebenfalls eine Rolle.

### **1.2.3. Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung**

Anfang der neunziger Jahre hat man durch zahlreiche Studien versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Stillen und der späteren Intelligenzentwicklung zu finden. Viele Ergebnisse deuten auf eine Korrelation hin (21). Die Interpretation dieser Ergebnisse muss jedoch kritisch erfolgen: Frauen aus einer höheren sozialen Schicht sind eher gewillt zu stillen als Frauen aus niedrigeren sozialen Schichten. Somit wäre eine höhere Intelligenz bei muttermilchernährten Kindern mehr mit genetischen und erzieherischen Faktoren zu erklären, als mit der Art der Ernährung im frühesten Kindesalter. Andererseits zeigen auch nach der sozialen Situation adjustierte Studien (22) eine positive Korrelation zwischen Muttermilchernährung und Intelligenzentwicklung.

### **1.2.4. Auswirkungen auf die Psyche**

Nicht zuletzt hat die Muttermilch auch beim frühgeborenen Kind und seinen Eltern eine wichtige psychologische Aufgabe. Selbst wenn das Neugeborene nicht kräftig genug ist, um an der Brust zu saugen und somit den engen Mutter-Kind-Kontakt des Stillens zu erleben,

verlangt die Verwendung von Muttermilch die häufigere Anwesenheit der Eltern und bezieht sie dadurch besser in die Intensivpflege ihres Kindes ein.

### **1.2.5. Nachteile der Muttermilchernährung bei Frühgeborenen**

Trotz der positiven Effekte der Muttermilch bleibt die Frage bestehen, ob diese dem Bedarf von frühgeborenen Kindern gerecht wird.

Auf der einen Seite ist die Milch von Müttern von sehr kleinen Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vollständig ausgereift; ihre Zusammensetzung entspricht noch nicht der Milch von Müttern reifgeborener Kinder. Einige Bestandteile sind noch nicht in genügender Menge vorhanden, wie beispielsweise Anteile des Fas-Systems, welches bei der peripheren Immunabwehr sowie bei der Apoptose eine Rolle spielt. Jochum et al. fanden heraus, dass der Anteil dieses Systems bis zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins deutlich zunimmt (23).

Auf der anderen Seite weicht die Wachstumsrate von Frühgeborenen von der Wachstumsrate von Reifgeborenen ab, denn sie soll optimalerweise das intrauterine Wachstum widerspiegeln. Für ein schnelleres Wachstum brauchen frühgeborene Kinder allerdings ein höheres Angebot an Energie und Nährstoffen. Deshalb kann Muttermilch allein den vollen Nährstoffbedarf von sehr kleinen und extrem kleinen Frühgeborenen nicht decken.

Darüber hinaus scheint die Zusammensetzung der Milch von Müttern frühgeborener Kinder interindividuell und tageszeitlich stark zu variieren, vor allem was den Lipid- und Proteingehalt betrifft (24).

Eine weitere Gefahr der Muttermilchernährung ist die Möglichkeit einer Infektion. Die Übertragung von mütterlichen Erkrankungen wie HIV oder Hepatitis B, welche spätestens durch die präpartale Vorsorge beim Gynäkologen oder peripartale Diagnostik in der Klinik auffallen sollten, lassen sich in den meisten Fällen vermeiden. Die mütterliche CMV-Infektion allerdings bleibt meist latent und kann bei Übertragung durch die Muttermilch zur für Frühgeborene gefährlichen CMV-Infektion des Kindes führen.

### **1.3. FORMULANAHRUNG**

Um den hohen Bedarf von kleinen und sehr kleinen Frühgeborenen an Energie und Nährstoffen zu decken, bietet der Markt eine Reihe von industriell hergestellten Formulanahrungen, die an die speziellen Bedürfnisse von Frühgeborenen angepasst sind (25). Die Zusammensetzung dieser Formulanahrungen ist im Gegensatz zur Muttermilch präzise definiert und allzeit stabil. Frühgeborene, welche mit Formulanahrungen ernährt werden, nehmen besser an Gewicht zu (26) und weisen einen höheren Mineralgehalt in ihren Knochen auf als diejenigen, die allein mit Muttermilch ernährt werden.

Allerdings gehen durch die Ernährung mit Formulanahrungen die positiven Effekte der Muttermilch (siehe 1.1.) verloren.

### **1.4. HUMANMILCH AUS EINER MILCHBANK**

Kann die Mutter eines Frühgeborenen nicht genügend Muttermilch zur Verfügung stellen, so hat man die Möglichkeit, Humanmilch aus einer Milchbank einzusetzen. Diese wird in der Regel von Müttern termingeborener Kinder in der späten Laktationsphase bereitgestellt. Um die Infektionsgefahr zu senken, wird die Humanmilch pasteurisiert und durch Einfrieren haltbar gemacht.

Eine aktuelle Studie von Schanler et al. (27) hatte jedoch zum Ergebnis, dass extrem kleine Frühgeborene unter Fütterung von Humanmilch aus einer Milchbank im Vergleich mit Formulanahrung eine schlechtere Gewichtszunahme aufwiesen, was durch den niedrigeren Anteil an Proteinen in der Milch der späten Laktationsphase erklärt werden kann. Die gleiche Untersuchung ergab auch, dass die Inzidenzen von Sepsis und nekrotisierender Enterokolitis bei beiden Gruppen übereinstimmten. Man erklärte sich dieses Phänomen durch den Vorgang des Pasteurisierens, bei dem wichtige Proteine und Zellen des Immunsystems zerstört werden. Der Gehalt von mehrfach ungesättigten langkettigen Fettsäuren scheint durch die Verarbeitung keinen Schaden zu nehmen, so dass man bei Frühgeborenenernährung durch

Humanmilch aus der Milchbank verglichen mit Formulanahrung von einem Profit bezüglich der Entwicklung des visuellen und kognitiven Systems ausgeht.

## **1.5. MUTTERMILCHSUPPLEMENT / FORTIFIER**

Da man die Vorteile von Muttermilch nutzen möchte, aber möglichst wenige Abstriche bei der Wachstumsgeschwindigkeit und somit der Entwicklung des Kindes machen will, ist eine Strategie entwickelt worden, die beides vereint: es ist im klinischen Alltag üblich, Muttermilch an die Bedürfnisse von sehr kleinen und extrem kleinen Frühgeborenen anzupassen, indem man sie mit den notwendigen Supplementen anreichert. Diese enthalten Proteine, Kalzium, Phosphor, Elektrolyte, Spurenelemente, Vitamine und eine Energiequelle (Kohlenhydrate, Lipide) in je nach Hersteller unterschiedlicher Komposition.

Verschiedene Studien belegen, dass Kinder, die mit angereicherter Muttermilch ernährt werden, eine Wachstumsgeschwindigkeit aufzeigen, welche mit der Wachstumsgeschwindigkeit formulaernährter Kinder vergleichbar ist (28, 29, 30, 31). Andere Autoren verzeichneten unter angereicherter Muttermilchernährung zwar ein etwas langsames Wachstum als unter Formulanahrung, dies wurde jedoch aufgewogen durch die Tatsache, dass aufgrund der besseren Immunsituation (siehe 1.1.2.) weniger Fälle von Sepsis oder nekrotisierender Enterokolitis auftraten (32).

Die Kombination von ausreichender Nährstoffaufnahme und den positiven Effekten von Muttermilch sorgt dafür, dass nachweislich weniger Komplikationen auftreten (33) und dass die Frühgeborenen ein deutlich besseres neurologisches Outcome aufzeigen.

Diese industriell hergestellten Zusätze werden Fortifier genannt. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie waren in Deutschland zwei Supplemente unterschiedlicher Hersteller zugelassen.

## 1.6. HINTERGRÜNDE DER FORTIFIERSTUDIE

Die Fortifier FM 85 (Nestle®) und FMS (Milupa®) waren vor dem Beginn unserer Studie in Deutschland beide als Nahrungssupplement für die Muttermilchernährung frühgeborener Kinder zugelassen und wurden in den Kinderkliniken alltäglich benutzt.

Auf der neonatologischen Intensivstation in Greifswald fiel beim Einsatz dieser Produkte jedoch auf, dass Kinder, denen FMS verabreicht wurde, innerhalb von 14 Tagen überdurchschnittlich häufig eine metabolische Azidose entwickelten. Sechs von dreiundzwanzig Frühgeborenen waren davon betroffen, das entsprach einer Rate von 26 %. Die Gründe hierfür waren zunächst unklar. Die Verantwortlichen der Studie vermuteten einen Zusammenhang mit der Aminosäurezusammensetzung bzw. Elektrolytkombination der Supplemente.

Ein azidotischer Säure-Basen-Status beeinträchtigt je nach Ausprägung den Allgemeinzustand und das Wachstum eines Frühgeborenen erheblich (34) und kann unter Umständen lebensgefährlich werden (35).

Klinische Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Anwendung des Fortifiers FMS und dem Auftreten einer metabolischen Azidose belegen oder ausschließen konnten, lagen bei Studienbeginn nicht vor.

Mit der vorliegenden Studie sollten die Ursachen für das Auftreten von Azidosen unter Verwendung von Supplementen näher untersucht werden.



## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1. DIE FORTIFIER**

Beide Fortifier sind Nahrungssupplemente, welche zur Anreicherung von Frauenmilch zur Ernährung von Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen geeignet sind. Beide erhöhen den Energie- und Nährstoffgehalt der Frauenmilch.

#### **2.1.1. FM 85 (Nestle®) Nährstoffsupplement zur Frauenmilch**

##### **Zutaten:**

Maltodextrin, hydrolysiertes Milcheiweiß, Calciumglycerophosphat (3,15g/100g), Säuerungsmittel Citronensäure, Kaliumchlorid (0,62g/100g), Vitaminmischung (Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin B<sub>2</sub>, Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub>, Vitamin B<sub>1</sub>, Vitamin K), Magnesiumchlorid 49mg/100g), Zinksulfat (14,4mg/100g), Kupfersulfat (0,48mg/100g), Kaliumjodid (0,38mg/100g).

##### **Energiegehalt:**

Bei Zugabe von 5 g Nestle FM 85 zu 100 ml Frauenmilch wird der Energiegehalt der Milch um 18 kcal erhöht.

##### **Zubereitung:**

Zugabe von 1g Pulver (entspricht einem gestrichen vollen Messlöffel) zu 20 ml Frauenmilch.

##### **Ernährungsplan:**

Frauenmilch wird in der klinischen Praxis so lange mit Nestlé FM 85 angereichert, bis die für das Alter entsprechende Wachstumsgeschwindigkeit erreicht ist. Sobald ein frühgeborenes Kind auf seiner entsprechenden Gewichtszentile liegt, kann die Supplementierung der Muttermilch ab dem Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins beendet werden.

Tabelle 1: Zusammensetzung des Fortifiers FM 85

**Zusammensetzung:**

		100 g Pulver	5 g Pulver	100 ml Frauenmilch	100 ml Frauenmilch + 5 g Pulver
<b>Brennwert</b>	kJ	1476	74	279	353
	(kcal)	(353)	(18)	(67)	(85)
<b>Eiweiß</b>	g	20,0	1,0	1,2	2,2
<b>Kohlenhydrate</b>	g	67,3	3,4	7,0	10,4
- Lactose	g	0,8	0,04	7,0	7,0
- Maltodextrin	g	64,4	3,2	-	3,2
- andere KH	g	2,1	0,16	-	0,16
<b>Fett</b>	g	0,4	0,02	3,8	3,8
<b>Mineralstoffe/Spurenelemente</b>					
- Natrium	mg	400	20	15	35
- Kalium	mg	840	42	52	94
- Calcium	mg	1500	75	31	106
- Magnesium	mg	20	1	3,7	4,7
- Phosphor	mg	900	45	15	60
- Chlorid	mg	340	17	42	59
- Zink	mg	6,0	0,3	0,2	0,5
- Kupfer	mg	0,2	0,01	0,04	0,05
- Jod	µg	300	15	8	23
<b>Vitamine</b>					
- Vitamin A	mg	1,2	0,06	0,05	0,11
- Vitamin E	mg	40	2,0	0,54	2,5
- Vitamin K	µg	40	2,0	1,5	3,5
- Vitamin B <sub>1</sub>	mg	0,4	0,02	0,02	0,04
- Vitamin B <sub>2</sub>	mg	1,0	0,05	0,04	0,09
- Vitamin B <sub>6</sub>	mg	0,6	0,03	0,01	0,04
- Folsäure	µg	800	40	4,3	44
- Vitamin C	mg	200	10	4,7	14,7
<b>Osmolarität</b>	mOsm/l		123	264	387
<b>Standardauflösung:</b> 1 g FM 85 + 20 ml Frauenmilch					DS 070-1

**Abpackung:**

Klinik, Apotheke: 200-g-Packung mit 2 Innenbeuteln (Pulver), Art. Nr. 91565, PZN 3974783.

**Quelle: Beipackzettel von FM 85, Nestle.**

**2.1.2. FMS (Milupa®) FrauenMilchSupplement**

**Zutaten:**

Maltodextrin, Molkenproteinhydrolysat, Caseinhydrolysat, Calciumglycerophosphat (6,97g/100g), Calciumlactat (1,33g/100g), Magnesiumcitrat (0,82g/100g), Vitamin C, Natriumchlorid (0,21g/100g), Vitamin E, Niacin, Vitamin D, Vitamin A, Zinksulfat (25,9mg/100g), Calcium-D-Pantothenat, Vitamin K, Vitamin B<sub>2</sub>, Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>1</sub>, Vitamin B<sub>6</sub>, Kupfer-II-Sulfat (2,42mg/100g), Folsäure, Mangan-II-Sulfat (0,53mg/100g), Kaliumiodid (0,34mg/100g), Biotin.

**Energiegehalt:**

Bei Zugabe von 4,2 g Aptamil FMS zu 100 ml Frauenmilch wird der Energiegehalt der Milch um 15 kcal erhöht.

### Zubereitung:

Zugabe von 4,2 g Pulver (entspricht 4 gestrichen vollen Messlöffeln) zu 100 ml Frauenmilch.

### 2.1.3. Vergleich der Zusammensetzung von Frauenmilch, FMS und FM 85

Tabelle 2: Zusammensetzung von Frauenmilch, FMS und FM 85

		Frauenmilch	Aptamil FMS		Nestlé FM 85	
		100 ml	4,2 g	4,2 g + 100 ml FM	5 g	5 g + 100 ml FM
Energie	kcal	70	15	85	18	88
Protein	g	1,8	0,8	2,6	1	2,8
Natrium	mg	30	10	40	20	50
Kalium	mg	60	8	68	42	102
Chlorid	mg	59	7	66	17	76
Kalzium	mg	22	65	87	75	97
Phosphor	mg	14	45	59	45	59

FM = Frauenmilch

kcal = Kilokalorie

g = Gramm

mg = Milligramm

ml = Milliliter

1 Milupa®

2 Nestlé®

#### 2.1.4. Vergleich der Wirksamkeit der beiden Fortifier

Das Hydrolysat des Fortifiers FMS enthält im Vergleich zu FM 85 nicht nur das Milchprotein Casein, sondern auch das Molkeprotein Laktalbumin. Es ist anzunehmen, dass die hydrolysierten Milchproteine von FMS besser aus dem Darm der Kinder resorbiert werden als die von FM 85.

Bezüglich der Mineralienzusammensetzung weist FM 85 größere Defizite auf als FMS: die Menge an Kalzium, Magnesium und Phosphor wird den Bedürfnissen von Frühgeborenen, insbesondere von VLBW-Frühgeborenen, nicht gerecht (36).

In der Summe galt FMS vor unserer Studie als das modernere Produkt mit der besser ausgewogenen Zusammensetzung.

#### 2.1.5. Zusammensetzung der Elektrolyte

Tabelle 3: Zusammensetzung der Elektrolyte in 100 g FM 85 und FMS

Zusammensetzung		100g FM 85	100g FMS
Na <sup>+</sup>	mg	400	235
K <sup>+</sup>	mg	840	184
Ca <sup>2+</sup>	mg	1500	1545
Mg <sup>2+</sup>	mg	20	143
Phosphor	mg	900	1070
Cl <sup>-</sup>	mg	340	166
Zn <sup>2+</sup>	mg	6,0	9,5
Cu <sup>2+</sup>	mg	0,2	0,62
Jod	µg	300	261

mg = Milligramm

## **2.2. HYPOTHESEN VOR BEGINN DER FORTIFIERSTUDIE**

### **2.2.1. Haupthypothese**

- Unter Verwendung des Fortifiers FMS entstehen bei Frühgeborenen häufiger metabolische Azidosen als unter Verwendung von FM 85.

### **2.2.2. Nebenhypothesen**

- Azidosen kommen bei VLBW (very low birth weight)- öfter als bei LBW (low birth weight)-Frühgeborenen bei Gabe von Fortifiern vor.
- Mit zunehmendem postnatalem Alter sinkt die Gefahr einer metabolischen Azidose bei Supplementierung mit Fortifiern.
- Mit zunehmendem postnatalen Gewicht und zunehmender renaler Reifung (bessere Clearance) sinkt die Gefahr einer metabolischen Azidose bei Supplementierung mit Fortifiern.
- Zusätzliche Erkrankungen neben der Frühgeburtlichkeit begünstigen das Entstehen einer metabolischen Azidose.

## **2.3. FORTIFIERSTUDIE**

### **2.3.1. Studienziel**

Die Studie hatte zum Ziel, die Hypothesen durch eine doppelblinde randomisierte Untersuchung zu verifizieren oder zu falsifizieren.

### **2.3.2. Definitionen**

#### Metabolische Azidose:

pH < 7,2 oder BE < -6.

Bei der respiratorischen Azidose ist pCO<sub>2</sub> erhöht (> 45 mmHg).

Bei der metabolischen Azidose bleibt pCO<sub>2</sub> im arteriellen und venösen Blut meist normal, kann in der Folge jedoch ansteigen oder abfallen.

## **2.4. DURCHFÜHRUNG DER FORTIFIERSTUDIE**

### **2.4.1. Start des Protokolls**

Ein Kind konnte frühestens ab demjenigen Tag in die Studie aufgenommen werden, an dem der Nahrungsaufbau so weit fortgeschritten war, dass 2/3 der Nahrung oral aufgenommen wurden. Dies geschah entweder durch Fütterung an der Brust bzw. mit der Flasche oder durch Verabreichung der Nahrung über eine Magensonde (nasal oder oral). Zu diesem Zeitpunkt begann die Supplementierung der Muttermilch mit einem der beschriebenen Fortifier.

Darüber hinaus war die Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern vor Aufnahme in die Studie notwendig.

### **2.4.2. Einschlusskriterien**

- Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g, sowie Frühgeborene >1500g mit schlechtem Wachstumsverhalten und hohem Energiebedarf.
- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern.

### **2.4.3. Ausschlusskriterien**

- Kinder, deren Milch nicht mit einem Fortifier supplementiert wurde.
- Kinder mit gastrointestinalen Erkrankungen (z.B. Malformation, Stoma).

### **2.4.4. Abbruchkriterien**

- Rücknahme der Einverständniserklärung durch die Eltern.
- Kritische Zustände des jeweiligen Kindes, die keine Schwankungen des Säure-Basen-Status erlaubten (z.B. frische Hirnblutung, Sepsis).

### **2.4.5. Cross-Over-Design**

War unter Gabe des ersten Fortifiers ein azidotischer Säure-Basen-Status des Frühgeborenen aufgetreten (Definition siehe 2.3.2.), wurde dieser sofort abgesetzt. Nach einer Auswaschphase bis zur Normalisierung des Säure-Basen-Status wurde der andere Fortifier eingeführt. Der zweite Fortifier wurde eingeschlichen und zunächst eine Stufe niedriger dosiert als der erste Fortifier zum Zeitpunkt des cross-over.

War unter Gabe des zweiten Fortifiers ein azidotischer Säure-Basen-Status aufgetreten, so wurde die Supplementierung der Milch mit einem Fortifier sofort beendet.

### **2.4.6. Rekrutierungszeitraum**

Die Probensammlung dauerte vom September 2003 bis März 2004.

### **2.4.7. Blindung**

Die Supplementierung der Milchnahrung mit FM 85 oder FMS erfolgte durch von der Studie unabhängige Mitarbeiter in der Milchküche der Greifswalder Kinderklinik. Es wurde auf der Milchflasche nicht gekennzeichnet, um welchen Fortifier es sich in dem jeweiligen Fall

handelte. Somit war weder den behandelnden Ärzten und dem Pflegepersonal, noch den Eltern bekannt, mit welchem Fortifier die Frauenmilch supplementiert wurde. Es handelte sich hierbei um eine Doppelblindstudie.

#### **2.4.8. Randomisierung**

Mit der Aufnahme eines Kindes in die Studie wurde in der Milchküche ausgelost, ob seine Nahrung mit FM 85 oder mit FMS supplementiert werden sollte.

Um eine gleichmäßige Randomisierung in den einzelnen Gewichtsklassen zu sichern, wurden die Lose in drei Gruppen aufgeteilt:

- Kinder mit einem Geburtsgewicht <1000g
- Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000-1500g
- Kinder mit einem Geburtsgewicht >1500g

In jeder Gruppe befand sich zu Beginn der Studie die gleiche Anzahl an Losen für FM 85 und FMS.

Wurden die Lose einer Gruppe gänzlich aufgebraucht, wurden sie für diese Gruppe durch das Personal in der Milchküche wieder komplett erneuert.

#### **2.4.9. Dosierung des Fortifiers**

Stufe I: 2,1% (FMS) bzw. 2,5% (FM 85)

Dauer der Supplementierung mit Stufe I:

Beginn der Supplementierung bis zu dem Zeitpunkt, wenn trotz adäquater Zufuhr mit Stufe I keine adäquate Gewichtszunahme über mehr als 5 Tage gewährleistet ist.

Definition von adäquater Gewichtszunahme: >15g/kg/d.

Stufe II: 4,2% (FMS) bzw. 5,0% (FM 85)

Dauer der Supplementierung mit Stufe II:

Bis zu dem Zeitpunkt, wenn trotz adäquater Zufuhr mit Stufe II keine adäquate Gewichtszunahme über mehr als 5 Tage gewährleistet ist.

Definition von adäquater Gewichtszunahme: >15g/kg/d.



Stufe III: 6,3% (FMS) bzw. 7,5% (FM 85)

Dauer der Supplementierung mit Stufe III:

Bis zum Absetzen der Supplementierung der Milchnahrung.

#### **2.4.10. Adjustierung der Milchzufuhr**

Der Nahrungsaufbau war beendet, wenn das Kind 160 ml/kgKG trinken konnte oder über eine Magensonde verabreicht bekam und die Nahrung vertrug.

War der Nahrungsaufbau zu zwei Dritteln durchgeführt, durften folglich noch ca. 50 ml/kgKG intravenös verabreicht werden.

Im weiteren Verlauf wurde die Milchzufuhr täglich adjustiert. Das bedeutet, dass der intravenöse Anteil je nach Trinkmenge oder Sondenmenge immer geringer wurde, bis die Infusionstherapie abgeschlossen war.

#### **2.4.11. Ausscheiden aus der Studie**

Wann die Supplementierung der Frauenmilch beendet werden sollte, wurde bei jedem Kind individuell entschieden.

Oftmals erfolgte die Entlassung aus der Klinik vor dem Erreichen des entsprechenden Gewichts und die Kinder erhielten noch lange nach Ausscheiden aus der Studie mit einem Fortifier supplementierte Muttermilch.

Darüber hinaus kam es zu einem Ausscheiden, wenn eines der Abbruchkriterien in Kraft trat, wenn also die Eltern die Einverständnis zur Studienteilnahme ihres Kindes zurückzogen, wenn ein Kind ernsthaft krank wurde oder wenn ein protrahierter azidotischer Säure-Basen-Status auftrat, der sich auch nach dem cross-over nur sehr zögerlich normalisierte.

In einigen Fällen konnte die Mutter des Kindes im Verlauf nicht genügend Milch zur Verfügung stellen, so dass auf Formulanahrung umgestellt werden musste.

## **2.5. HILFSMITTEL FÜR DIE STUDIE**

### **2.5.1. ABL 735**

Der Säure-Basen-Status sowie die Elektrolyte im Serum wurden am ABL 735 - Gerät (Firma: Radiometer) gemessen.

- pH
- pCO<sub>2</sub>
- pO<sub>2</sub>
- Laktat
- HCO<sub>3</sub>
- Base excess
- Natrium im Serum
- Kalium im Serum
- Calcium im Serum
- Chlorid im Serum

### **2.5.2. Dimension Xpand**

Folgende Parameter wurden am Dimension Xpand - Gerät (Firma: Dade-Behring) gemessen:

- Alaninaminotransferase (ALAT)
- Aspartataminotransferase (ASAT)
- Gammaglutamyltransferase (GGT)
- Bilirubin direkt
- Bilirubin gesamt

### **2.5.3. Ionenselektive Elektroden (ISE)**

Folgende Parameter wurden mit Hilfe von ionenselektiven Elektroden (ISE) bestimmt:

- Kreatinin im Serum und im Urin
- Natrium im Urin

- Kalium im Urin
- Calcium im Urin
- Chlorid im Urin

#### **2.5.4. Ionenaustauschchromatographie**

Aminosäuren im Serum und im Urin wurden mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie (Firma: Pharmacia Upjohn) gemessen.

#### **2.5.5. Gaschromatographie**

Organische Säuren wurden aus dem Serum extrahiert und mit Hilfe der Gaschromatographie Hewlett Packard 5890 Series II GC (Firma: Hewlett Packard) gemessen.

### **2.6. ABLAUF DER STUDIE**

#### **2.6.1. Beobachtungsmerkmale:**

Die folgenden Beobachtungsmerkmale wurden vor dem Beginn der Untersuchung erhoben:

- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Einling oder Mehrling
- Grund für die Frühgeburtlichkeit (kindliche oder mütterliche Gründe)
- Postnatales Alter
- Ernährung
  - 1) Menge: ml/kgKG/d
  - 2) Art: Muttermilch oder Formulanahrung

Folgende Beobachtungsmerkmale wurden im Verlauf der Untersuchung zu definierten Zeitpunkten (siehe 2.6.2.) erhoben:

- Gewichtsentwicklung
- Therapieformen
  - 1) Medikamente
  - 2) Phototherapie
  - 3) Andere Therapieformen
- Schwere Erkrankungen

### **2.6.2. Ablauf der Untersuchung**

- 1) Die Kinder erhielten eine einschleichende Dosierung der Fortifier FM 85 (2,5/5/7,5%) oder FMS (2,1/4,2/6,3%) bis zur benötigten Enddosis (siehe 2.4.9.).
- 2) Die oben genannten Laborparameter wurden zu den Zeitpunkten, die aus Tabelle 4 ersichtlich sind, erhoben.
- 3) Die Gewichtsentwicklung wurde zu den Zeitpunkten, die aus Tabelle 4 ersichtlich sind, erhoben.
- 4) Der Säure-Basen-Status wurde zu den Zeitpunkten, die aus Tabelle 4 ersichtlich sind, erhoben.
- 5) Bei Auftreten eines azidotischen Säure-Basen-Status wurde das cross-over durchgeführt.

Vor Gabe eines Fortifiers und bei Auftreten einer metabolischen Azidose wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Transaminasen
- Gesamt-Bilirubin
- Direktes Bilirubin

Zusätzliche Blutentnahmen waren nicht notwendig, da diese Werte routinemäßig bestimmt werden mussten.

Beim Auftreten einer metabolischen Azidose mit einem BE < -6 wurden zusätzlich folgende Parameter erhoben:

Im Serum:

- Aminosäuren
- Elektrolyte
- Kreatinin
- Laktat
- Säure-Basen-Status

Im Urin:

- Aminosäuren
- Elektrolyte
- Kreatinin
- Organische Säuren
- Acylcarnitin

Hierzu waren ebenfalls keine zusätzlichen Blutentnahmen notwendig, da diese Werte notwendigerweise zur klinischen Beurteilung der Kinder bestimmt werden mussten.

Zu Beginn der Supplementierung wurde der Säure-Basen-Status etwa alle zwei Tage gemessen.

Im Verlauf erfolgten mindestens einmal wöchentlich (bzw. alle 14 Tage) Kontrollen.

Bei Auftreten einer metabolischen Azidose erfolgten engmaschige Verlaufskontrollen des Säure-Basen-Status (mindestens einmal alle 24 Stunden).

### 2.6.3. Probengewinnung

Für die Studie waren keine zusätzlichen Blutentnahmen erforderlich. Alle erforderlichen Laborwerte wurden im Rahmen der klinischen Verlaufskontrollen bestimmt.

Die Urinsammlung zur Erfassung der Aminosäuren im Urin erfolgte mittels eines Wattebausches bzw. einer Damenbinde in der Windel.

Wir konnten somit auf eine invasive Probengewinnung verzichten.

Tabelle 4: Zeitpunkte der Probengewinnung

Studientag	-1	0	2	5	7	10	14	>14 <sup>1)</sup>	Ende <sup>2)</sup>	Azidose <sup>3)</sup>
<b>Serum:</b>										
Stand. BE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Andere AS	X								X	X
									X	X
<b>Urin:</b>										
Stand. US	X								X	X

<sup>1)</sup> Im Verlauf der Studie: 1x/Woche

<sup>2)</sup> Nach Beendigung der Supplementierung der Frauenmilch

<sup>3)</sup> Im Falle eines azidotischen Säure-Basen-Status

Stand. BE = Standard Blutentnahme:

pH-Wert, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, base excess, Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Laktat

Andere = ALAT, ASAT, GGT, Bilirubin direkt und gesamt, Kreatinin

AS = Aminosäuren

Stand. US = Standard Urinsammlung:

Natrium, Kalium, Chlorid, Kreatinin, Aminosäuren, Organische Säuren

Tag 0 entsprach dem Beginn der Supplementierung.

Ein Supplementierungstag dauerte von 14.00 Uhr bis 14.00 Uhr des darauf folgenden Tages.

#### **2.6.4. Supplementierung mit Elektrolyten und Natriumhydrogenkarbonat**

Die Supplementierung von Elektrolyten erfolgte nach individuellen Aspekten und hing unter anderem vom Säure-Basen-Status des jeweiligen Kindes ab.

Natriumhydrogenkarbonat wird zur Pufferung von schwerwiegenden metabolischen Azidosen eingesetzt (37). Natriumhydrogenkarbonat ist jedoch ein Medikament mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hautnekrosen, Hypokalzämie, Hypernatriämie und Hyperosmolarität. Bei versehentlicher intraarterieller Injektion kann es bis zum Schock oder Verlust einer Extremität kommen (38). Daher ist der Einsatz von Natriumhydrogenkarbonat sorgfältig abzuwägen.

Ebenso wie die Elektrolytsubstitution erfolgte die Substitution von Natriumhydrogenkarbonat individuell.

## **2.7. FORMALIEN**

### **2.7.1. Art des Vorhabens**

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen betrafen die Erhebung von Daten aus den Patientenakten, die nicht invasive Untersuchung von Urin und die Dokumentation und Auswertung von Blutwerten, die im Rahmen der klinischen Verlaufskontrolle erhoben wurden.

Für die Untersuchung wurde den Patienten zusätzlich kein Blut entnommen.

### **2.7.2. Anwendung von Bestimmungen**

Die Nahrungssupplementierung unterliegt den Bestimmungen des Lebensmittelrechts.

### **2.7.3. Aufklärung und Einverständniserklärung**

Die Aufklärung der Eltern erfolgte durch einen Aufklärungsbogen (siehe Anlage) und ein ausführliches Gespräch mit dem zuständigen Arzt.

Die Zustimmung der Eltern erfolgte schriftlich. Es bestand für sie die Möglichkeit, ihr Einverständnis jederzeit ohne Nennung von Gründen und ohne Nachteile für sie oder ihr Kind zurückzuziehen.

### **2.7.4. Ethikkommission**

Dem Antrag zur Durchführung der Fortiferstudie wurde im September 2003 von der Ethikkommission in Greifswald stattgegeben.



## 2.8. HISTORISCHE KONTROLLGRUPPEN

Nach Studienende wurden zwei historische Kontrollgruppen gebildet, um die Unterschiede an einem vergleichbaren Patientenkollektiv unter Gabe des Fortifiers FM 85 in beiden Gruppen heraus zu arbeiten. Die historischen Kontrollgruppen stimmten im Sinne von „matched pairs“ bezüglich Gestationsalter und Geburtsgewicht mit den Teilnehmern der beiden Studiengruppen überein.

Jedem Kind aus den beiden Studiengruppen wurde ein historischer Partner zugeordnet. Die Partner wiesen ein vergleichbares Gestationsalter auf, welches maximal sieben Tage von demjenigen des entsprechenden Studienteilnehmers abgewichen ist, sowie ein vergleichbares Geburtsgewicht, welches nicht mehr als 200 g von demjenigen des Studienteilnehmers abgewichen ist.

Alle Kinder der historischen Kontrollgruppen sind auf der neonatologischen Intensivstation der Kinderklinik Greifswald betreut worden. Sie sind geboren worden, bevor der Fortifier FMS von Milupa in Greifswald eingeführt worden ist, also im Jahre 2002 und früher.

Alle Kinder der historischen Kontrollgruppen haben Frauenmilch erhalten, die mit dem Fortifier FM 85 von Nestle angereichert worden ist.

Die historischen Kontrollgruppen wurden folgendermaßen gebildet: Beginnend im Jahr 2002 wurde jedes einzelne Kind, welches den Fortifier FM 85 erhalten hatte, in Bezug auf Gestationsalter und Geburtsgewicht überprüft. Dabei sind wir so weit in die Vergangenheit vorgedrungen, bis wir auf einen bezüglich Gestationsalter und Geburtsgewicht passenden Partner gestoßen sind und somit ein „matched pair“ gebildet wurde. Dieses Vorgehen haben wir so lange wiederholt, bis jedem Kind der beiden Studiengruppen ein eigener Partner zugeordnet worden ist.

Darüber hinaus haben wir sichergestellt, dass Einlinge einem Einling und Zwillinge einem Zwilling zugeordnet wurden.

Das Geschlecht wurde nicht berücksichtigt.

Die Kontrollgruppen wurden mit den Bezeichnungen 1a und 2a benannt. Gruppe 1a korrelierte mit der Gruppe 1 der Fortifierstudie; Gruppe 2a korrelierte mit Gruppe 2 (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der klinischen Studiengruppen mit den retrospektiven Kontrollgruppen

	<b>Klinische Studiengruppen</b>		<b>Retrospektive Kontrollgruppen</b>	
	Gruppe 1 (FM 85)	Gruppe 2 (FMS)	Gruppe 1a (FM 85)	Gruppe 2a (FM 85)
N	7	9/1*	7	9
Männlich	4	5	2	5
Weiblich	3	5	5	4
GG < 1000 g	4	5	4	4
GG 1000-1500 g	1	2	2	3
GG > 1500 g	2	3	1	2
Zwillinge	0	1	0	1
mGG (g)	1161+/-446g	1184+/-489g	1099+/-386	1106+/-423g
mGA (w)	29,1+/-2,8	28,7+/-2,9	29,1+/-3,1	28,9+/-3,1

\* ausgeschiedener Studienteilnehmer

n = Anzahl der Kinder

GG = Geburtsgewicht

mGG = mittleres Geburtsgewicht

mGA = mittleres Gestationsalter

g = Gramm

w = Gestationswochen

## 2.9. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von SPSS.

Folgende statistische Testverfahren kamen zur Anwendung:

- t-Test
- Fisher Exact Test
- Pearson´s Correlation
- Regressionsanalyse (lineare Regression)

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für alle diese Testverfahren wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Die deskriptive Statistik wurde mit dem Programm Excel von Microsoft durchgeführt.

## **3. ERGEBNISSE**

### **3.1. AUFTRETEN UND SCHWERE VON METABOLISCHEN AZIDOSEN**

Mit Hilfe unserer klinischen Untersuchung hat sich unsere Haupthypothese bestätigt, welche besagte, dass unter Verwendung des Fortifiers FMS bei Frühgeborenen häufiger metabolische Azidosen entstehen als unter Verwendung des Fortifiers FM 85 (siehe Tabelle 6).

In Gruppe 1 trat unter Supplementierung der Muttermilch mit FM 85 ein Fall von metabolischer Azidose auf. Die übrigen sechs Kinder dieser Gruppe wiesen einen ausgeglichenen Säure-Basen-Status auf.

In Gruppe 2 ereigneten sich unter Muttermilchanreicherung mit FMS sieben Fälle von metabolischer Azidose. Die übrigen zwei Kinder aus dieser Gruppe wiesen einen ausgeglichenen Säure-Basen-Status auf.

Gleichzeitig entgleiste der Säure-Basen-Status der Kinder aus Gruppe 2 schwerwiegender als derjenige der Kinder aus Gruppe 1 (siehe Tabelle 6):

Der gemittelte pH-Wert an den Tagen 7-10 nach Einführung des Fortifiers ergab in Gruppe 2 den azidotischen Wert von 7,297. Im Gegensatz hierzu war er in Gruppe 1 ausgeglichen mit einem Wert von 7,356. Der gemittelte Basenüberschuss war an den entsprechenden Tagen mit -3,8 mmol/l in Gruppe 2 deutlich negativer als in Gruppe 1 mit -0,7 mmol/l.

Ebenso traten die extremsten Werte in Gruppe 2 auf. Der kleinste aufgetretene Wert war in Gruppe 2 der pH-Wert 7,094 und in Gruppe 1 der einzige azidotische pH-Wert 7,203. Der am meisten negative Basenüberschuss von -20,7 mmol/l in Gruppe 2 war deutlich schwerwiegender als -9 mmol/l in Gruppe 1.

Tabelle 6: Vergleich des Säure-Basen-Haushalts in den klinischen Studiengruppen

	<b>Klinische Studiengruppen</b>	
	Gruppe 1 (FM 85)	Gruppe 2 (FMS)
Anzahl der Azidosen	1 / 7	7 / 9
Minimaler pH-Wert	7,203	7,094
Minimaler Basenüberschuss (mmol/l)	-9	-20,7
Gemittelter pH-Wert an der Tagen 7-10	7,356	7,297
Gemittelter Basenüberschuss an den Tagen 7-10 (mmol/l)	-0,7	-3,8

### **3.2. ERGEBNISSE NACH DEM CROSS-OVER**

Entsprechend dem Cross-over-design ist im Falle einer metabolische Azidose der erste Fortifier abgesetzt und nach Normalisierung des Säure-Basen-Status gegen den anderen Fortifier ausgetauscht worden.

#### **3.2.1. Gruppe 1**

Nach dem Austausch der Fortifier wies das azidotische Kind aus Gruppe 1 weiterhin einen azidotischen Säure-Basen-Status auf. Sein minimaler pH-Wert war in dieser Phase 7,231, der minimale negative Basenüberschuss war -10 mmol/l (siehe Tabelle 7).

Nach neun Tagen unter der Supplementierung mit FMS entschied man sich zu einem Abbruch der Anreicherung der Muttermilch durch Fortifier. Nach fünf weiteren Tagen wies das Kind einen ausgeglichenen Säure-Basen-Status auf (pH-Wert 7,371, negativer Basenüberschuss -4,8 mmol/l).

### 3.2.2. Gruppe 2

In Gruppe 2 stellte sich die Situation nach Absetzen des Fortifiers FMS folgendermaßen dar (siehe Tabelle 7):

Bei einem der Kinder mit azidotischem Säure-Basen-Status aus Gruppe 2 ist die Anreicherung der Muttermilch beendet worden, da seine Mutter nicht mehr genügend Milch zur Verfügung stellen konnte. Das Kind wurde im Verlauf mit Formulanahrung ernährt. Nach Absetzen des Fortifiers normalisierte sich der Säure-Basen-Status dieses Kindes.

Ein weiteres azidotisches Kind aus Gruppe 2 erholte sich nach dem Absetzen von FMS und entgleiste unter Anreicherung der Muttermilch mit FM 85 nicht noch einmal, sondern wies Normalwerte bezüglich pH-Wert und Basenüberschuss auf.

Das dritte azidotische Kind aus Gruppe 2 wies nach Austausch der Fortifier unter Gabe von FM 85 zunächst noch negativere Werte für den Basenüberschuss auf, erholte sich jedoch noch unter der Muttermilchanreicherung und wies fortan Normalwerte für pH-Wert und Basenüberschuss auf.

Der Zustand der übrigen vier azidotischen Kinder aus Gruppe 2 verschlechterte sich nach Absetzen von FMS unter Gabe von FM 85, und der Säure-Basen-Haushalt verlagerte sich zunehmend in den sauren Bereich. Daraufhin wurde die Anreicherung der Muttermilch endgültig beendet.

Erst mehrere Tage nach dem Absetzen der Muttermilchsupplementierung erholten sich die Kinder und wiesen zunehmend normale pH-Werte und normale Werte für den Basenüberschuss auf.

Tabelle 7: Situation nach dem Cross-over

	Gruppe 1 (FMS)	Gruppe 2 (FM 85)
Anzahl der Azidosen	1 / 1	5 / 6
Minimaler pH-Wert	7,231	7,199
Minimaler Basenüberschuss (mmol/l)	-10	-8,9
Gemittelter pH-Wert an den Tagen 7-10	7,231	7,325
Gemittelter Basenüberschuss an den Tagen 7-10 (mmol/l)	-10	-2,48
Gemittelte Gewichtszunahme (g/kgBW/d)	10,75	19,7

g/kgKG/d = Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag

### **3.3. VORZEITIGES STUDIENENDE**

Aufgrund des überdurchschnittlich häufigen Auftretens von metabolischen Azidosen wurde nach Einschluss von 16 Studienteilnehmern entschieden, eine vorzeitige Entblindung durch unbeteiligte Dritte vornehmen zu lassen. Diese Entscheidung wurde getroffen, um bei einer signifikant erhöhten Azidoserate in einer der beiden Studiengruppen zum Wohle der Patienten auf den weiteren Einschluss von Studienteilnehmern zu verzichten.

Die Entblindung wurde vom Institut für Community Medicine in Greifswald durchgeführt.

Aufgrund des signifikanten Unterschieds in der Häufigkeit von metabolischen Azidosen zwischen den beiden Studiengruppen wurde die Fortifierstudie nach der Entblindung durch das Institut für Community Medicine von den Studienleitern beendet.

### **3.4. VERGLEICH MIT DEN HISTORISCHEN KONTROLLGRUPPEN**

Der klinische Eindruck, dass der Fortifier FMS für eine häufiger auftretende Entgleisung des Säure-Basen-Status verantwortlich gemacht werden kann, wurde durch den Vergleich mit den retrospektiv gebildeten Kontrollgruppen 1a und 2a verstärkt.

Gruppe 2, welche als einzige der vier Gruppen zunächst den Fortifier FMS erhielt, unterschied sich deutlich von den drei anderen Gruppen.

#### **3.4.1. Gruppe 1a**

In Gruppe 1a wurden unter der Gabe von FM 85 drei Kinder azidotisch. Die Extremwerte für pH-Wert und negativen Basenüberschuss ließen größere Entgleisungen des Säure-Basen-Status vermuten, (minimaler pH-Wert 7,155, minimaler negativer Basenüberschuss -15 mmol/l, siehe Tabelle 8), als es in Gruppe 1 der Fall war.

Die besser vergleichbaren, weil weniger dem Zufall überlassenen, gemittelten Werte zeigten jedoch kaum noch einen signifikanten Unterschied (gemittelter pH-Wert in Gruppe 1a 7,314; in Gruppe 1 7,356. Gemittelter negativer Basenüberschuss in Gruppe 1a 0,2 mmol/l; in Gruppe 1 -0,7 mmol/l, siehe Tabelle 8).

Da sowohl die Muttermilch in Gruppe 1 als auch die in Gruppe 1a mit dem Fortifier FM 85 angereichert worden ist, waren diese vergleichbaren Ergebnisse zu erwarten.

#### **3.4.2. Gruppe 2a**

Gruppe 2a unterschied sich deutlich von Gruppe 2, welche als alleinige Gruppe den Fortifier FMS erhalten hatte.

Der weit in den azidotischen Bereich verschobene Säure-Basen-Status der Kinder aus Gruppe 2 unterschied diese Gruppe nicht nur von der klinischen Vergleichsgruppe 1, sondern auch von ihrer eigenen retrospektiv zusammengestellten Kontrollgruppe 2a. Zum einen trat in Gruppe 2a nur ein einziger Fall von metabolischer Azidose auf. Darüber hinaus waren die Extremwerte moderater als in Gruppe 2 (Minimaler pH-Wert 7,289 im Gegensatz zu 7,094 in



Gruppe 2. Minimaler negativer Basenüberschuss -5,2 mmol/l im Gegensatz zu -20,7 mmol/l in Gruppe 2, siehe Tabelle 8).

Auch die gemittelten Werte wichen deutlich voneinander ab (gemittelter pH-Wert 7,338 im Gegensatz zu 7,297 in Gruppe 2. Gemittelter negativer Basenüberschuss 1,2 mmol/l im Gegensatz zu -3,8 mmol/l in Gruppe 2, siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der klinischen Studiengruppen untereinander und mit denen der historischen Kontrollgruppen

	<b>Klinische Studiengruppen</b>		<b>Historische Kontrollgruppen</b>	
	Gruppe 1 (FM 85)	Gruppe 2 (FMS)	Gruppe 1a (FM 85)	Gruppe 2a (FM 85)
Anzahl der Azidosen	1 / 7	7 / 9	3 / 7	1 / 9
Minimaler pH-Wert	7,203	7,094	7,155	7,289
Minimaler Basenüberschuss (mmol/l)	-9	-20,7	-15	-5,2
Gemittelter pH-Wert an der Tagen 7-10	7,356	7,297	7,314	7,338
Gemittelter Basenüberschuss an den Tagen 7-10 (mmol/l)	-0,7	-3,8	0,2	1,2
Gemittelte Gewichtszunahme (g/kgKG/d)	17,13	15,82	17,26	20,8
Kum Na (mmol)	13	27		
Kum K (mmol)	5,5	8		
NaHCO <sub>3</sub> (ml)	11,1	248		

g/kgKG/d = Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag

Kum Na = Kummulative Natriumsupplementation

Kum K = Kummulative Kaliumsupplementation

NaHCO<sub>3</sub> = Natriumbikarbonat

### **3.5. GEWICHTSZUNAHME IN ABHÄNGIGKEIT VOM SÄURE-BASEN-STATUS**

Im Zusammenhang mit einem pathologischen Säure-Basen-Status untersuchten wir auch einen anderen Aspekt: die tägliche Gewichtszunahme. Wie bereits oben beschrieben, ist das gute Gedeihen für die Entwicklung eines frühgeborenen Kindes von großer Wichtigkeit (siehe 1.2.5.). Aus diesem Grunde untersuchten wir die tägliche Gewichtszunahme in den einzelnen Gruppen und kamen zu folgenden Ergebnissen (siehe Tabelle 8 und Abbildung 1):

#### **3.5.1. Gruppe 1 und 1a**

Gruppe 1 und seine Vergleichsgruppe 1a zeigten bezüglich der täglichen Gewichtszunahme sehr ähnliche Werte (17,13 g/kgKG/d in Gruppe 1; 17,26 g/kgKG/d in Gruppe 1a, siehe Tabelle 8).

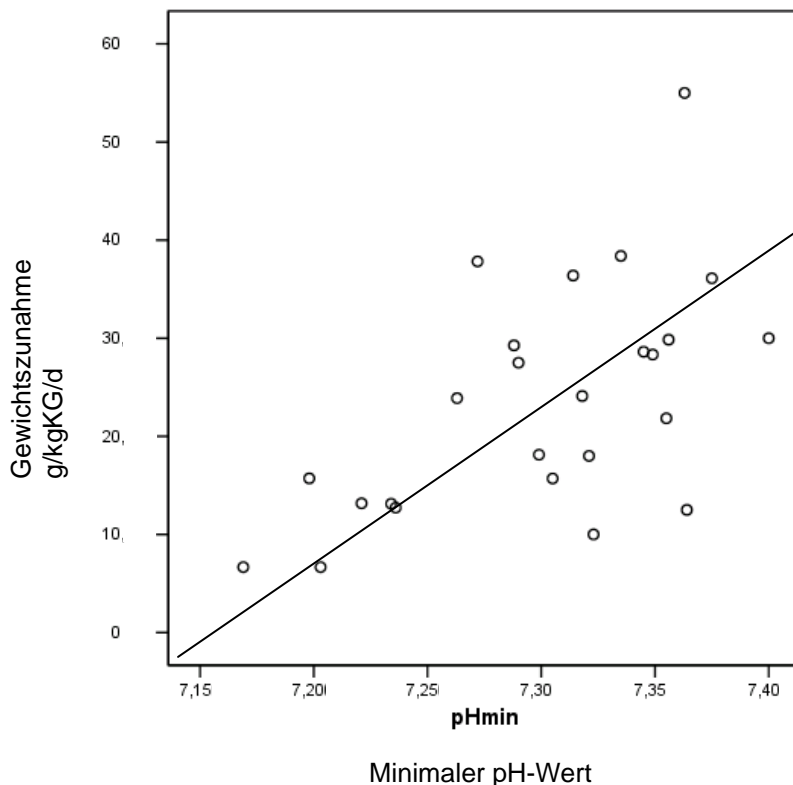
#### **3.5.2. Gruppe 2 und 2a**

Die Kinder in Gruppe 2 nahmen, verglichen mit den oben genannten Gruppen, deutlich weniger an Gewicht zu (15,82 g/kgKG/d, siehe Tabelle 8).

Darüber hinaus betrug die tägliche Gewichtszunahme lediglich etwa 75% der Gewichtszunahme in der entsprechenden Vergleichsgruppe 2a (20,8 g/kgKG/d, siehe Tabelle 8).

Diese Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen einer Studie von Kalhoff et al. (39) überein, die ebenfalls ein geringeres Wachstum während azidotischen Phasen bei frühgeborenen Kindern feststellten.

Abbildung 1: Abhängigkeit des Wachstums vom Säure-Basen-Status



### **3.6. SUPPLEMENTIERUNG VON ELEKTROLYTEN UND NATRIUMHYDROGENKARBONAT**

#### **3.6.1. Elektrolyte**

Diejenigen Studienteilnehmer mit den schwerwiegendsten Azidosen benötigten eine an Anzahl und Menge größere Supplementierung von Kalium und Natrium als Kinder mit ausgeglichenem Säure-Basen-Status.

So mussten die Kinder aus Gruppe 2 verglichen mit denjenigen aus Gruppe 1 mit der doppelten Menge an Natrium supplementiert werden (insgesamt 27 mmol im Gegensatz zu 13 mmol in Gruppe 1, siehe Tabelle 8).

Gruppe 2 erhielt im Vergleich zu Gruppe 1 etwa 1,5 Mal soviel Kalium supplementiert (insgesamt 8 mmol im Gegensatz zu 5,5 mmol in Gruppe 1, siehe Tabelle 8).

### **3.6.2. Natriumhydrogenkarbonat**

Während der vorliegenden Studie erhielt die Gruppe mit den meisten metabolischen Azidosen, also Gruppe 2, die größte Menge an Natriumhydrogenkarbonat.

Insgesamt wurde ein Kind aus Gruppe 1 gepuffert; in Gruppe 2 waren es vier Kinder.

Die Kinder in Gruppe 2 erhielten insgesamt etwa zwanzigmal soviel von diesem Puffer wie die Kinder in Gruppe 1 (siehe Tabelle 8).

## **4. ERGEBNISDISKUSSION**

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die Zusammensetzung von Muttermilchsupplementen den Säure-Basen-Status von sehr kleinen und extrem kleinen Frühgeborenen beeinflussen kann. Da ein ausgeglichener Säure-Basen-Status jedoch die Voraussetzung für eine adäquate Gewichts- und Längenzunahme ist, können diese laborchemischen Veränderungen der Grund für eine Entwicklungsverzögerung sein.

Unsere Studie sollte jedoch nicht nur den klinischen Eindruck verifizieren, dass der Fortifier FMS gegenüber dem Fortifier FM 85 häufiger azidotische Zustände auslöst. Vielmehr haben wir versucht, die Ursachen für die Entgleisung des Säure-Basen-Status dieser Kinder zu finden.

### **4.1. MÖGLICHE URSACHEN FÜR METABOLISCHE AZIDOLEN NACH MUTTERMILCHSUPPLEMENTIERUNG**

Es gibt verschiedene Gründe für ein vermehrtes Anfallen von saueren Substanzen im Körper. Hierzu gehört vermehrtes Zuführen saurerer Moleküle, gesteigerte Aufnahme aus dem Darm, Retention der Säuren im kindlichen Körper oder verminderte Ausscheidung dieser Substanzen.

#### **4.1.1. Adsorption und Retention**

Die Adsorption saurerer Substanzen aus dem Darm sowie die Retention im Körper sind von außen kaum beeinflussbar.

Jedes Molekül hat seine eigene Adsorptionsrate, das heißt der Anteil, der von der zugeführten Menge aus dem Darm aufgenommen wird, ist für unterschiedliche Stoffe verschieden. Nicht

aufgenommene Substrate werden über den Darm aus dem Körper ausgeschieden. Natrium, Kalium, Chlorid und Phosphor werden nahezu vollständig adsorbiert, wohingegen Kalzium nur zur Hälfte aufgenommen wird (siehe Tabelle 9).

Von den adsorbierten Molekülen wird eine unterschiedlich große Rate im Körper einbehalten (siehe Tabelle 9) und somit gelangen sie zu unterschiedlichen Anteilen in die Ausscheidungsorgane, zum Beispiel in die Niere.

Tabelle 9: Adsorption und Retention von Elektrolyten

	<b>Adsorptionsfaktor</b>	<b>Retention mmol/gKG</b>
Natrium	0,97	1,272
Kalium	0,9	0,089
Chlorid	0,97	0,072
Kalzium	0,55	
Phosphor	0,9	0,028

mmol/gKG = Millimol per Gramm Körpergewicht

Eigene Darstellung, Daten nach (40)

#### **4.1.2. Zuführen**

Anders verhält es sich mit dem Zuführen von Substanzen: Das Füttern von Art und Menge verschiedener Substanzen ist der Parameter, den man je nach Bedarf sehr einfach variieren kann. Dies bedeutet auch, dass das Zuführen einer zu großen Menge an sauren Molekülen iatrogene metabolische Azidosen verursachen kann.

#### **4.1.3. Ausscheidung**

Erwachsene und größere Kinder sind in der Lage, die Säureausscheidung je nach Bedarf zu verändern. Selbst bei Aufnahme beispielsweise von großen Proteinmengen reagieren sie auf das Anfallen von größeren Mengen an Aminosäuren mit einer schnelleren Ausscheidung

dieser Substanzen über die Nieren, da die Kapazität zur Ausscheidung von sauren Molekülen entsprechend groß ist.

Neugeborene Kinder und vor allem die Frühgeborenen haben je nach Gestationsalter mehr oder weniger unausgereifte Organsysteme. Die Nieren bilden hierbei keine Ausnahme (41, 42). Durch ihre Unreife sind die Nieren noch nicht in der Lage, einen größeren Überschuss an Molekülen auszuschleiden. Die Grenze der Ausscheidbarkeit liegt etwa bei 400 mosmol/l. Darüber hinaus erhöhen Osmolaritäten über 400 mosmol/l die Inzidenz einer nekrotisierenden Enterokolitis (43). Aus diesem Grunde ist es ratsam, die Osmolarität eines Fortifiers in Kombination mit der Muttermilch unter 400 mosmol/l zu halten.

Kalhoff und Manz haben festgestellt, dass durch Formulanahrung ernährte Kinder zwei- bis dreimal so viele Säuren über die Nieren ausscheiden wie durch Muttermilch ernährte Kinder (44).

Wir gehen davon aus, dass es sich mit Muttermilchsupplementen ähnlich verhält. Diese erhöhte Säureausscheidung reduziert jedoch die bei frühgeborenen Kindern an sich schon geringe Kapazität für die Säureausscheidung in der Niere. Daher tragen diese Kinder ein hohes Risiko, eine latente oder manifeste metabolische Azidose zu entwickeln, wenn zusätzlich nahrungs- oder stoffwechselbedingte saure Substanzen anfallen, die von den Nieren ausgeschieden werden sollen, dies jedoch aufgrund von Überlastung nicht können.

## **4.2. BEEINFLUSSBARE URSACHEN FÜR DEN SÄUREÜBERSCHUSS**

Da wir zu dem Schluss gekommen sind, dass wir nur über das Zuführen der sauren Substanzen im Sinne einer Veränderung der Zusammensetzung des Fortifiers FMS Einfluss auf die Entwicklung von metabolischen Azidosen nehmen können, haben wir uns der genaueren Betrachtung der einzelnen Inhaltsstoffe gewidmet.

#### 4.2.1. Proteine

Eine nahe liegende Ursache für vermehrte Azidosen könnte die Proteinzusammensetzung des Muttermilchsupplements darstellen. Die Höhe des Anteils an Proteinen wie auch die Zusammensetzung der einzelnen Proteine könnte die Menge an Aminosäuren im Blut beeinflussen. Ein Überschuss oder eine wenig ausgewogene Aminosäurenmischung könnte wiederum zur Entwicklung einer metabolischen Azidose führen.

Die Untersuchung der Proteinzusammensetzung der beiden Muttermilchsupplemente zeigt, dass der Fortifier FM 85 einen -wenn auch nur unwesentlich- größeren Anteil an Proteinen enthält (1g/5g) als der Fortifier FMS (0,8g/4,2g, entspricht 0,95g/5g) (siehe Tabelle 2).

Auch die Zusammensetzung der einzelnen Proteine zeigt nur unspezifische Unterschiede. Keiner der beiden Fortifier zeichnet sich durch eine größere Menge eines oder mehrerer bestimmter Proteine aus.

Daher lässt sich die Ursache für das signifikant höhere Auftreten von Azidosen nach Gabe von FMS nicht durch einen Unterschied in der Qualität oder Quantität der enthaltenen Proteine bzw. Aminosäuren erklären.

#### 4.2.2. Elektrolyte

Eine andere Ursache für die unter Gabe des Fortifiers FMS vermehrt aufgetretenen metabolischen Azidosen könnte in der Zusammensetzung der Elektrolyte in den beiden Fortifiern liegen.

Die Säureausscheidung in den Nieren wird aus Gründen der Elektroneutralität dann notwendig, wenn die Summe der wichtigsten Anionen (siehe Tabelle 10) im Primärharn die Summe der wichtigsten Kationen (siehe Tabelle 10) überschreitet (40).

Tabelle 10: Wichtigste Anionen und Kationen im Primärharn

Anionen	Kationen
Chlorid	Natrium
Phosphat	Kalium
Sulphat	Kalzium
Organische Säuren	Magnesium



Kalhoff und Manz haben herausgefunden, dass die Summe der nicht-karbonischen Anionen in den Nieren (allen voran Chlorid) minus der Summe der nicht-metabolisierbaren Kationen (insbesondere Natrium und Kalium) mit der renalen Säureausscheidung korreliert. Natrium, Kalium und Chlorid stellen somit den "Alkaliüberschuss im Harn" dar (Natrium + Kalium – Chlorid). Sie sind für die Ausscheidung von Protonen von essentieller Wichtigkeit (40).

Wenn dieser Alkaliüberschuss nun zu gering ausfällt, schafft dies die Grundlage für die Ausbildung einer metabolischen Azidose (40). Darüber hinaus kann es aufgrund dieser Veränderungen nach Abbruch der Muttermilchsupplementierung und Änderung der Ernährung zu anhaltenden azidotischen Stoffwechselluständen kommen. Dieses Phänomen konnten wir bei den vier Kindern beobachten, welche nach Supplementierung mit dem Fortifier FMS dem cross-over unterzogen wurden und nach Normalisierung des Säure-Basen-Status und darauf folgender Gabe des Fortifiers FM 85 sofort wiederholt eine metabolische Azidose aufwiesen (siehe 3.2.2.).

Der Fortifier FMS enthält deutlich geringere Mengen an Natrium (10mg/4,2g), Kalium (8mg/4,2g) und Chlorid (7mg/4,2g) als der Fortifier FM 85 (20mg/5g; 42mg/5g; 17mg/5g) (siehe Tabelle 2).

### 4.3. KRITIKPUNKTE

Um eine klinische Studie adäquat beurteilen zu können, muss man deren Planung und Durchführung kritisch betrachten.

In unserem Fall könnte man die geringe Zahl der Studienteilnehmer kritisieren.

Eine Zahl von lediglich 16 Studienteilnehmern, wie es in unserer Studie der Fall war, scheint recht gering, um einen signifikanten Beweis für unsere Hypothese zu liefern. In der Planung gingen wir von mehr als doppelt so vielen Studienteilnehmern aus.

Da die Anzahl der aufgetretenen Azidosen jedoch überdurchschnittlich hoch war, hielten wir es aus ethischen Gründen für unsere Pflicht, vor der erreichten Patientenzahl eine Entblindung durch an der Studie unbeteiligte Dritte (Institut für Community Medicine, Greifswald) durchführen zu lassen.

Diese kamen zu dem Schluss, dass eine Studiengruppe gegenüber der anderen Studiengruppe eine signifikant höhere Anzahl an metabolischen Azidosen entwickelt hatte.

Mit diesem Wissen war es uns möglich, weitere Patienten vor dem Auftreten einer metabolischen Azidose zu schützen, da bereits die kleine Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Patienten zu einem signifikanten Ergebnis geführt hat.

Deshalb wurde die Studie vorzeitig entblindet und ausgewertet.

## 5. WEITERFÜHRUNG DER STUDIE,

### AUSBLICK

Nachdem wir zu den oben genannten Ergebnissen gekommen waren, erschien es essentiell, die Zusammensetzung des Fortifiers FMS in Zusammenarbeit mit dem Hersteller Milupa zu optimieren.

So wurde eine neue Rezeptur mit höherem Anteil an Natrium, Kalium und Chlorid entwickelt. Der Gehalt an Natrium wurde verdoppelt (von 10mg/4,2g auf 20mg/4,2g). Der Gehalt an Kalium wurde mehr als vervierfacht (von 8mg/4,2g auf 35 mg/4,2g). Der Gehalt an Chlorid wurde mehr als verdoppelt (von 7mg/4,2g auf 15 mg/4,2g) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Zusammensetzung von Muttermilch und den Fortifiern FMS (alte und neue Rezeptur) und FM 85

		Muttermilch 100 ml	Aptamil FMS		Aptamil FMS, neue Rezeptur		Nestlé FM 85	
			4,2 g	4,2 g + 100 ml MM	4,2 g	4,2 g + 100 ml MM	5 g	5 g + 100 ml MM
Energie	kcal	70	15	85	<b>15</b>	<b>85</b>	18	88
Protein	G	1,8	0,8	2,6	<b>0,8</b>	<b>2,6</b>	1	2,8
Natrium	Mg	30	10	40	<b>20</b>	<b>50</b>	20	50
Kalium	Mg	60	8	68	<b>35</b>	<b>95</b>	42	102
Chlorid	Mg	59	7	66	<b>15</b>	<b>74</b>	17	76
Kalzium	Mg	22	65	87	<b>65</b>	<b>87</b>	75	97
Phosphor	Mg	14	45	59	<b>45</b>	<b>59</b>	45	59

MM = Muttermilch

kcal = Kilokalorie

g = Gramm

mg = Milligramm

ml = Milliliter

Das veränderte Muttermilchsupplement FMS\* ist dadurch entstanden, dass man dem Supplement FMS deutlich mehr Elektrolyte zuführte. Da die neu zugeführte Menge an Natrium und Kalium insgesamt viel höher ist als die von Chlorid, hat man dadurch einen Überschuss an Kationen geschaffen.

Nach den Ergebnissen von Kalhoff und Manz ist zu erwarten, dass dadurch im Primärharn nach der Formel (Natrium + Kalium – Chlorid) ein höherer Alkaliüberschuss gebildet wird und somit den entstehenden metabolischen Azidosen im Vorhinein entgegen wirkt.

Um diese neue Hypothese zu verifizieren, nämlich dass eine veränderte Elektrolytzusammensetzung des Fortifiers FMS die vermehrt auftretenden metabolischen Azidosen positiv beeinflusst, wurde auf der neonatologischen Intensivstation der Kinderklinik Greifswald eine Folgestudie mit der neuen Rezeptur des Fortifiers FMS, dem Fortifier FMS\*, (siehe Tabelle 11) durchgeführt.

Diese Folgestudie war nicht mehr Gegenstand dieser Dissertation. Nichtsdestoweniger soll sie der Vollständigkeit halber kurz beschrieben werden.

## **5.1. FOLGESTUDIE MIT NEUER REZEPTUR**

Die Folgestudie wurde vom Juli 2005 bis Februar 2006 durchgeführt. Einschluss-, Ausschluss-, Abbruchkriterien und der Studienablauf gestalteten sich ähnlich wie im ersten Teil der Studie.

### **5.1.1. Studienteilnehmer**

Insgesamt wurden 37 Kinder unter Muttermilchsupplementierung untersucht. Die erste Gruppe, welche 17 Kinder einschloss, erhielt das Muttermilchsupplement FM 85. Die andere Gruppe, in der sich 20 Kinder befanden, erhielt das Muttermilchsupplement FMS mit der überarbeiteten Rezeptur (FMS\*). Davon wurde ein Kind aufgrund der Entwicklung einer NEC ausgeschlossen, und zwei weitere, weil ihre Mütter nicht genügend Muttermilch zur Verfügung stellen konnten.

Es wurden somit in der Folgestudie die Ergebnisse von 34 Patienten ausgewertet.

### **5.1.2. Metabolische Azidose**

Bei neun der 34 Kinder kam es zum Auftreten einer metabolischen Azidose. Drei bekamen das Supplement FM 85, sechs FMS\*. Es gab im Gegensatz zur ersten Studie in der Anzahl der metabolischen Azidosen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Bei sechs der neun Kinder mit metabolischer Azidose wurde das cross-over durchgeführt. Alle diese Kinder zeigten nach Einführung des jeweils anderen Muttermilchsupplements einen dekompensierten Säure-Basen-Status mit metabolischen Azidosen, welche deutlich länger anhielten und schwerwiegender verliefen als diejenigen unter Gabe des ersten Fortifiers.

Drei der Kinder, welche nach Gabe des ersten Muttermilchsupplements eine metabolische Azidose entwickelt haben, konnten nach Absetzen des Fortifiers keinem cross-over unterzogen werden, da ihre Mütter ab diesem Zeitpunkt nicht mehr genügend Muttermilch zur Verfügung stellen konnten.

### **5.1.3. Supplementierung von Elektrolyten und Natriumbikarbonat**

Diejenigen Kinder, welche eine metabolische Azidose entwickelt hatten, mussten in größerer Menge mit Natriumbikarbonat, aber auch Kalzium und Phosphor substituiert werden als die Kinder, deren Säure-Basen-Status ausgeglichen war.

#### **5.1.4. Gewichtszunahme**

Ein unausgeglichener Säure-Basen-Haushalt hatte auch in der Folgestudie ein verlangsamtes Wachstum zur Folge. Deutlicher noch als im ersten Teil der Studie kam es nach dem cross-over bei anhaltenden metabolischen Azidosen zu einem im Vergleich zur Situation vor dem cross-over verstärkt retardierten Wachstum.

#### **5.1.5. Diskussion der Ergebnisse der Folgestudie**

Durch das Erhöhen der Menge an Natrium und Kalium in höherem Ausmaß als Chlorid in der neuen Rezeptur von FMS (FMS\*) kam es aufgrund des höheren Alkaliüberschusses im Primärharn wie erwartet zu einer geringeren Anzahl von metabolischen Azidosen bzw. lediglich zu einer nicht signifikant höheren Anzahl in der Gruppe, die FMS\* erhalten hatte.

Diese metabolischen Azidosen waren jedoch ebenso schwerwiegend und vor allem nach dem cross-over sehr lang anhaltend.

Aufgefallen ist, dass sich die Entwicklung von azidotischen Zuständen vor allem auf sehr kleine Frühgeborene, das heißt Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von  $< 1000\text{g}$ , konzentriert hat. Die wahrscheinliche Erklärung hierfür ist das Zusammenwirken eines unausgereiften renalen Systems, welches über eine lediglich geringe Kapazität für Säureausscheidung verfügt, sowie überlastete Puffersysteme, allen voran das kardiopulmonale System, welche nicht in der Lage sind, die durch die Nahrung zugeführte hohe Säurelast zu kompensieren.

Die Tachypnoe zur vermehrten Ausscheidung des saueren Kohlendioxids aus dem Körper als eine Möglichkeit der Pufferung von azidotischen Zuständen verbraucht durch die erhöhte Atemarbeit mehr Energie als Normopnoe. Diese verbrauchte Energie steht dem Körper für dessen Wachstum nicht mehr zur Verfügung, was unter anderem eine Erklärung für das reduzierte Wachstumsverhalten azidotischer Kinder sein kann.

## **ZUSAMMENFASSUNG**

In der neonatologischen Intensivstation des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin in Greifswald war nach Einführen des Muttermilchsupplements FMS (Milupa®) für frühgeborene Kinder ein vermehrtes Auftreten metabolischer Azidosen aufgefallen. Dieser Eindruck sollte durch eine klinische Studie verifiziert oder falsifiziert werden.

Durch die vorliegende prospektive, doppelblinde, randomisierte Studie konnte die Hypothese, dass das Muttermilchsupplement FMS für eine signifikant erhöhte Inzidenz von metabolischen Azidosen verantwortlich ist, verifiziert werden.

Daraufhin wurde nach möglichen Erklärungen für diese metabolischen Azidosen gesucht. Die wahrscheinliche Ursache wurde in einer Imbalanz der Elektrolytzusammensetzung des Muttermilchsupplements gesehen.

Um diese Ursächlichkeit zu beweisen und die erhöhte Inzidenz von metabolischen Azidosen zu beseitigen, wurde in Zusammenarbeit mit der Firma Milupa eine neue Rezeptur für das Muttermilchsupplement FMS entwickelt.

Eine Folgestudie (nicht mehr Gegenstand dieser Dissertation) mit der neuen Rezeptur des Muttermilchsupplements FMS (FMS\*) hatte zum Ergebnis, dass die Inzidenzen von metabolischen Azidosen unter Muttermilchsupplementierung mit FM 85 und FMS\* keinen signifikanten Unterschied mehr aufwiesen.

Den gewonnenen Ergebnissen unserer Studien zum Trotz werden noch viele Forschungsergebnisse notwendig sein, um die Ursachen für metabolische Azidosen von frühgeborenen Kindern unter der Supplementierung mit Fortifiern gänzlich zu erklären.

## LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, Amenga-Etego S, Owusu-Agyei S, Kirkwood BR.  
Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality.  
Pediatrics. 2006 Mar;117(3):e380-6.
- 2) M. Krawinkel.  
Physiologische Ernährung des Neugeborenen und Säuglings.  
Herausgeber F. Jochum, Infusionstherapie und Diätetik in der Pädiatrie  
Springer Medizin Verlag 2005. Seite 107, Tabelle 6.1.
- 3) Mitmesser SH, Jensen CL.  
Roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in the term infant: developmental benefits.  
Neonatal Netw. 2007 Jul-Aug;26(4):229-34. Review.
- 4) Van Den Driessche M, Peeters K, Marien P, Ghoois Y, Devlieger H, Veereman-Wauters G.  
Gastric emptying in formula-fed and breast-fed infants measured with the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test.  
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999 Jul;29(1):46-51.
- 5) Wolke D, Söhne B, Riegel K, Ohrt B, Osterlund K.  
An epidemiologic longitudinal study of sleeping problems and feeding experience of preterm and term children in southern Finland: comparison with a southern German population sample.  
J Pediatr. 1998 Aug;133(2):224-31.
- 6) Abiona TC, Onayade AA, Ijadunola KT, Abayomi IO, Makanjuola RO.  
Growth pattern of exclusively breast-fed infants during the first six months of life in Ile-Ife, Osun State, Nigeria.  
Nutr Health. 2002;16(4):301-12.
- 7) Monteiro PO, Victora CG.  
Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review.  
Obes Rev. 2005 May;6(2):143-54. Review. Erratum in: Obes Rev. 2005 Aug;6(3):267.



- 8) Ong KK, Loos RJ.  
Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions.  
Acta Paediatr. 2006 Aug;95(8):904-8. Review.
- 9) Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR.  
Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age.  
Am J Clin Nutr. 2006 Mar;83(3):550-8.
- 10) Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Collet JP, Martin RM, Davey Smith G, Gillman MW, Chalmers B, Hodnett E, Shapiro S; PROBIT Study Group.  
Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial.  
Am J Clin Nutr. 2007 Dec;86(6):1717-21.
- 11) Koletzko B.  
Long-term consequences of early feeding on later obesity risk.  
Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2006;58:1-18. Review.
- 12) Toschke AM, Rückinger S, Böhler E, Von Kries R.  
Adjusted population attributable fractions and preventable potential of risk factors for childhood obesity.  
Public Health Nutr. 2007 Sep;10(9):902-6. Epub 2007 Mar 7.
- 13) Hanson LA.  
Session 1: Feeding and infant development breast-feeding and immune function.  
Proc Nutr Soc. 2007 Aug;66(3):384-96. Review.
- 14) Bonang G, Monintja HE, Sujudi, van der Waaij D.  
Influence of breastmilk on the development of resistance to intestinal colonization in infants born at the Atma Jaya Hospital, Jakarta.  
Scand J Infect Dis. 2000;32(2):189-96.
- 15) Ferguson M, Molfese PJ.  
Breast-fed infants process speech differently from bottle-fed infants: evidence from neuroelectrophysiology.  
Dev Neuropsychol. 2007;31(3):337-47.
- 16) Schanler RJ.  
Suitability of human milk for the low-birthweight infant.  
Clin Perinatol. 1995 Mar;22(1):207-22. Review.

- 17) Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM.  
Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.  
J Perinatol. 2007 Jul;27(7):428-33. Epub 2007 Apr 19. Erratum in: J Perinatol. 2007 Dec;27(12):808.
- 18) Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, Metze B, Wit J, Obladen M.  
Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis.  
Acta Paediatr. 2000 May;89(5):528-32.
- 19) Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R.  
Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants.  
J Perinatol. 2001 Sep;21(6):356-62.
- 20) Singhal A, Cole TJ, Lucas A.  
Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials.  
Lancet. 2001 Feb 10;357(9254):413-9.
- 21) Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C.  
Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm.  
Lancet. 1992 Feb 1;339(8788):261-4.
- 22) Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM.  
A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants.  
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1994 Mar;70(2):F141-6.
- 23) Jochum F, Loui A, Weber A, Felderhoff-Mueser U, Bühner C, Dudenhausen JW, Obladen M.  
Low soluble Fas (sFas) and sFas ligand (sFasL) content in breast milk after preterm as opposed to term delivery.  
Acta Paediatr. 2005 Feb;94(2):143-6.
- 24) Weber A, Loui A, Jochum F, Bühner C, Obladen M.  
Breast milk from mothers of very low birthweight infants: variability in fat and protein content.  
Acta Paediatr. 2001 Jul;90(7):772-5.

- 25) Picaud JC.  
Formula-fed preterm neonates.  
Minerva Pediatr. 2003 Jun;55(3):217-29. Review
- 26) McGuire W, Anthony MY.  
Formula milk versus preterm human milk for feeding preterm or low birth weight infants.  
Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD002972. Review.
- 27) Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO.  
Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants.  
Pediatrics. 2005 Aug;116(2):400-6.
- 28) Mukhopadhyay K, Narnag A, Mahajan R.  
Effect of human milk fortification in appropriate for gestation and small for gestation preterm babies: a randomized controlled trial.  
Indian Paediatr. 2007 Apr;44(4):286-90
- 29) Nicholl RM, Gamsu HR.  
Changes in growth and metabolism in very low birthweight infants fed with fortified breast milk.  
Acta Paediatr. 1999 Oct;88(10):1056-61.
- 30) Wauben IP, Atkinson SA, Shah JK, Paes B.  
Growth and body composition of preterm infants: influence of nutrient fortification of mother's milk in hospital and breastfeeding post-hospital discharge.  
Acta Paediatr. 1998 Jul;87(7):780-5.
- 31) Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G, Bishop NJ.  
Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants.  
Am J Clin Nutr. 1996 Aug;64(2):142-51.
- 32) Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C.  
Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula.  
Pediatrics. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1150-7.

- 33) Bhat BA, Gupta B.  
Effects of human milk fortification on morbidity factors in very low birth weight infants.  
Ann Saudi Med. 2003 Jan-Mar;23(1-2):28-31.
- 34) Kalhoff H, Manz F.  
Nutrition, acid-base status and growth in early childhood.  
Eur J Nutr. 2001 Oct;40(5):221-30. Review.
- 35) Hällström M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O.  
Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation.  
J Pediatr Surg. 2006 Apr;41(4):792-8.
- 36) Loui A, Raab A, Obladen M, Brätter P.  
Calcium, phosphorus and magnesium balance: FM 85 fortification of human milk does not meet mineral needs of extremely low birthweight infants.  
Eur J Clin Nutr. 2002 Mar;56(3):228-35.
- 37) Kalhoff H, Diekmann L, Kunz C, Stock GJ, Manz F.  
Alkali therapy versus sodium chloride supplement in low birthweight infants with incipient late metabolic acidosis.  
Acta Paediatr. 1997 Jan;86(1):96-101.
- 38) Rote Liste 2008  
Herausgeber : Rote Liste Service GmbH.  
Frankfurt am Main. Signaturverzeichnis I 13 1, Seite 284.
- 39) Kalhoff H, Manz F, Diekmann L, Kunz C, Stock GJ, Weisser F.  
Decreased growth rate of low-birth-weight infants with prolonged maximum renal acid stimulation.  
Acta Paediatr. 1993 Jun-Jul;82(6-7):522-7.
- 40) Kalhoff H, Manz F.  
Estimation of dietary acid load of formulas for preterm infants.  
European Food Research and Technology, 2005 Jan; 220(1): 96-100.
- 41) Manz F, Kalhoff H, Remer T.  
Renal acid excretion in early infancy.  
Pediatr Nephrol. 1997 Apr;11(2):231-43. Review.

42) Blackburn ST.

Renal function in the neonate.

J Perinat Neonatal Nurs. 1994 Jun;8(1):37-47.

43) Janjindamai W, Chotsampancharoen T.

Effect of fortification on the osmolality of human milk.

J Med Assoc Thai. 2006 Sep;89(9):1400-3.

44) Kalhoff H, Diekmann L, Hettrich B, Rudloff S, Stock GJ, Manz F.

Modified cow's milk formula with reduced renal acid load preventing incipient late metabolic acidosis in premature infants.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 Jul;25(1):46-50.

## **ANLAGEN**

- Einverständniserklärung der Eltern
- Informationsbogen für die behandelnden Ärzte

# Einverständniserklärung für die Teilnahme an einer klinischen Untersuchung

Name, Vorname des Patienten:

Geburtsdatum:

Schwangerschaftswoche:

Geburtsgewicht:

**Titel der Untersuchung:** Metabolische Azidosen bei muttermilchernährten Frühgeborenen: Einfluss von Fortifiern

Ich wurde von dem unterzeichneten Arzt über Art, Ziel und Ablauf der Untersuchung und die zu erwartenden Wirkungen bzw. möglichen Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt und habe die Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und habe im Moment keine weiteren Fragen.

Während des Aufklärungsgesprächs besprochene Fragen:

---

---

---

Meine Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig, und ich kann jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme an der Untersuchung beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung ausgewertet werden dürfen.

Greifswald, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Eltern / des gesetzlichen Vertreters

Greifswald, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des aufklärenden Arztes

# Informationsbogen für Ärzte: Metabolische Azidosen bei muttermilchernährten Frühgeborenen: Einfluss von Fortifiern

**Hintergrund:** Seit Januar 2003 wurde beobachtet, dass bei Gabe des Fortifiers FMS vermehrt metabolische Azidosen aufgetreten sind.

**Ziel:** Ziel der Untersuchung ist das Bestätigen oder Widerlegen unserer Hypothese, die besagt, dass FMS Azidosen verursacht.

**Einschlusskriterien:**

- Alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g, sowie Frühgeborene mit einem hohen Energiebedarf und folglich schlechtem Wachstumsverhalten.
- Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern.

**Ausschlusskriterien:**

- Kinder, die keinen Fortifier bekommen.
- Kinder mit gastrointestinalen Erkrankungen (z.B. Malformation, Stoma).

**Abbruchkriterien:**

- Rücknahme der Einverständniserklärung durch die Eltern.
- Kritische Zustände des jeweiligen Kindes, die keine Schwankungen des Säurebasenstatus erlauben (z.B. frische Hirnblutung, Sepsis)

**Cross-Over-Design:**

Sollte unter Gabe des ersten Fortifiers ein pathologischer Zustand des Frühgeborenen eintreten, wird nach einer Auswaschphase der andere Fortifier gegeben. Dies geschieht einschleichend, zunächst eine Stufe niedriger als der erste Fortifier.

**Rekrutierungszeitraum:** Voraussichtlich Juli 2003 bis Ende Dezember 2003.

**Start des Protokolls:** Ab dem Tag (+/- 2 Tage), an dem die Kinder mit 2/3 der oralen Nahrung aufgebaut sind, nach Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern.

**Randomisierung und Blindung:** Erfolgen in der Milchküche.

**Bezeichnung auf Station:** F (Fortifier) + Stufe I / Stufe II / Stufe III

**Ablauf der Untersuchung:**

Vor Gabe eines Fortifiers und bei Auftreten einer metabolischen Azidose jeweils Dokumentation von:

- Transaminasen
- Gesamt-Bilirubin
- Direktem Bilirubin

*Hierzu werden keine außerplanmäßigen Blutentnahmen durchgeführt, es muss also bitte frühzeitig geplant werden.*

Nach Auftreten einer metabolischen Azidose mit einem BE < -6 Dokumentation von:

Im Serum:	Im Urin:
Aminosäuren	Aminosäuren
Elektrolyten	Elektrolyten
Kreatinin	Kreatinin
Laktat	Organischen Säuren
Säure-Basen-Status	Acylcarnitinen

Zu Beginn der Supplementierung ca. alle zwei Tage Messung des Säure-Basen-Status.

Im Verlauf mindestens einmal wöchentlich (bzw. alle 14 Tage) Kontrollen.

Engmaschige Kontrollen (mindestens einmal alle 24 Stunden) bei Auftreten einer metabolischen Azidose oder bei BE < -6.



## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

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

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

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

Datum

Unterschrift

# CURRICULUM VITAE

## Zuzana Korinekova

Am Fischertor 8

86152 Augsburg

Tel.: 0821/2470372

Email: [zuzan@arcor.de](mailto:zuzan@arcor.de)

## Persönliche Daten

Geburtsdatum	28.06.1980
Nationalität	Deutsch und Slowakisch
Familienstand	Ledig
Beruf	Ärztin

## Schulische Laufbahn

1986 – 1988	Besuch der Grundschule in Banska Bystrica, Slowakei
August 1988	Übersiedlung der Familie nach Deutschland
1988 – 1990	Besuch der Vincenti-Grundschule Baden-Baden
1990 – 1999	Besuch des Richard-Wagner-Gymnasiums Baden-Baden
Juni 1999	Absolvierung des Abiturs (Note: 1,4)

## Studentische Laufbahn

Oktober 1999 - Juni 2006	Medizinstudium an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
März 2002	Absolvierung der Ärztlichen Vorprüfung (Note: 2,66)
August / September 2002	Famulatur an der Karlsuniversität in Prag, Innere Medizin, Abteilungen: Hämatologie, Nephrologie, Dauer: vier Wochen
März 2003	Absolvierung des ersten Staatsexamens (Note: 4)
Seit Juni 2003	Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald bei Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Fusch, Abteilung Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Thema: "Metabolische Azidosen bei muttermilchernährten Frühgeborenen: Einfluss von Fortifiern".
September 2003	Famulatur an der Universitätsklinik AKH in Wien, Innere Medizin, Abteilung: Endokrinologie und Stoffwechsel, Dauer: vier Wochen
Februar 2004	Famulatur in Greifswald, chirurgische Arztpraxis, Dauer: zwei Wochen
März 2004	Famulatur in Greifswald, pädiatrische Arztpraxis, Dauer: zwei Wochen
September 2004	Famulatur an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald, Pädiatrie, Abteilungen: Intensivstation, Hämatologie und Onkologie, Dauer: vier Wochen
März 2005	Absolvierung des zweiten Staatsexamens (Note: 2,33)
April - August 2005	1. Tertial des praktischen Jahres an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald, Abteilung Infektiologie
August - November 2005	2. Tertial des praktischen Jahres an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Greifswald, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
November 2005 - März 2006	3. Tertial des praktischen Jahres am Pondicherry Institute of Medical Sciences, Pondicherry, Indien, Department of General Surgery, Plastic and Reproductive Surgery

Juni 2006

Absolvierung des dritten Staatsexamens (Note: 2)

## **Berufliche Laufbahn**

November 2006 – Januar 2010

Assistenzärztin in der Abteilung für  
Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums Kaufbeuren-  
Ostallgäu, Kaufbeuren

Seit März 2010

Assistenzärztin an der Kinderklinik Josefinum, Augsburg

## **Berufliche Qualifikationen**

Februar 2007

Pädiatrische Ultraschalldiagnostik

Grundkurs Abdomen, Retroperitoneum, Schilddrüse

April 2008

Pädiatrische Ultraschalldiagnostik

Kurs Säuglingshüfte

Kurs Gehirn und Rückenmark

Juli 2007 - Juli 2008

Erwerb der Sachkunde in der medizinischen  
Röntgendiagnostik

## **Sprachen**

Slowakisch, Deutsch

Muttersprachen

Englisch

Fließendes Sprechen

Französisch, Lateinisch

Grundkenntnisse