

Ricarda Maria Franka Will  
Dr. med.

## **Ein spezielles Ernährungsschema für frühgeborene Kinder: Analyse der klinischen Effektivität und relevanter ernährungsbezogener Einflussfaktoren auf das Outcome der Frühgeborenen**

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. chem. Johannes Pöschl

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, teils retro-, teils prospektive explorative Erstevaluation des in der Klinik für Neonatologie des Universitätsklinikums Heidelberg genutzten Ernährungsschemas für Frühgeborene. Dieses Schema beginnt mit der postnatalen Fütterung von Kolostrum und Maltodextrin 15 % bis zur ersten Magendarmpassage. Nur in Ausnahmefällen wird die Passage mit rektalem Anspülen mit Natriumchloridlösung 0,9 % oder Ultravist® über die Magensonde gefördert. Anschließend wird im enteralen Nahrungsaufbau bis zum Wegfall der parenteralen Ernährung bei einer Gesamtmenge von circa 160 ml/kg/Tag ausschließlich Muttermilch oder Formula verabreicht. Während des Aufbaus erfolgt insbesondere bei den unreifsten Frühgeborenen eine individuelle Steigerung der Nahrungsmenge von 10 - 20 ml/kg/Tag. Nach abgeschlossenem Nahrungsaufbau folgt die Kostumstellung auf hochkalorische Formula oder supplementierte Muttermilch, danach folgen die Sondenentwöhnung und Entlassung. Ziele dieser Studie waren die Ermittlung dieser Kenndaten und die Analyse der Beeinflussung der Dauer der Kostphasen und der Körpergewichts- und Kopfumfangszunahme sowohl durch die Kost als auch durch weitere Variablen (Hypotrophie, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht). Zudem sollte der Einfluss jeglicher Muttermilchmengen auf die Komplikationen Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis, fokale intestinale Perforation und Retinopathia praematurorum 3/3+ für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g evaluiert werden.

Zwischen dem 01.01.2016 und dem 15.09.2017 wurden 746 Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 36 + 0 Schwangerschaftswochen eingeschlossen (n = 333 weiblich, mittleres Alter 32 + 5,9 ± 2 + 6,4 Schwangerschaftswochen, mittleres Geburtsgewicht 1955,0 ± 646,4 g). Ausschlusskriterien waren Outborns, Todesfall, Mukoviszidose, Chromosomenstörungen, schwere Fehlbildungen und wenige andere. Die statistische Analyse erfolgte bei einem Signifikanzniveau von 5 % mittels multipler linearer Regression oder Chi2-Test.

Die stuhlgangsassoziierte Umstellung der Kost erfolgte bei der Gesamtzahl aller Frühgeborenen im Mittel an Tag 3,2 ± 2,7, der vollständige Nahrungsaufbau war an Tag 9,4 ± 10,8 erreicht, die Sondenentwöhnung an Tag 23,2 ± 26,2, die Entlassung an Tag 28,0 ± 29,9. Mit steigendem Reifealter und Geburtsgewicht wurden die Endpunkte früher erreicht. 89,9 % aller Frühgeborenen wurden mit Muttermilch versorgt, eine Förderung der Magendarmpassage mit Natriumchlorid 0,9 % erfolgte in 12,3 %, mit Ultravist® in 2,7 %. Es trat kein operationsbedürftiger Mekoniumileus auf. Von den Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht unter 1500 g erlitten 3,4 % eine nekrotisierende Enterokolitis oder fokale intestinale Perforation, 8,3 % eine Retinopathie im Stadium 3/3+, 8,3 % eine nosokomiale Sepsis. Die Körpergewichtszunahme betrug bei den Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 28 Schwangerschaftswochen 13,2 ± 1,9 g/kg/Tag, die Kopfumfangszunahme bis zur Entlassung 0,101 ± 0,015 cm/Tag. Eine Hypotrophie verlängerte die Kostphasen signifikant, steigendes Gestationsalter und Geburtsgewicht hatten eine Verkürzung zur Folge. Vornehmliche Muttermilchfütterung war im Vergleich zu den anderen Kostformen meist mit einer tendenziell, aber nicht signifikant kürzeren Dauer der Phasen assoziiert. Bezüglich der Gewichtszunahme waren weibliches Geschlecht, steigendes Geburtsgewicht und eine

vornehmliche Gabe von Maltodextrin im Aufbau signifikant mit einer geringeren Rate assoziiert. Muttermilch zeigte sich beim Wachstum signifikant oder tendenziell überlegen. Die Analyse des Kopfumfanges ergab ähnliche Tendenzen. Für die 204 Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht zeigte sich eine Assoziation zwischen der jeglichen Gabe von Muttermilch und dem selteneren Auftreten der Sepsis ( $p = 0,008$ ), Retinopathia praematurorum 3/3+ ( $p = 0,031$ ) sowie der nekrotisierenden Enterokolitis und fokalen intestinalen Perforation ( $p = 0,021$ ).

Im generell durch verschiedene Definitionen und Populationen erschwerten Literaturvergleich erscheinen der enterale Nahrungsaufbau und die Sondenernährung bei den unreiferen Frühgeborenen verlängert. Dies kann mit dem anfänglich schrittweisen Ernährungsschema erklärt werden. Bei den reiferen Frühgeborenen konnte keine Verlängerung festgestellt werden. Die Hospitalisationsdauer war generell nicht relevant verlängert. Die hohe Rate von 89 % der Muttermilchfütterung ist positiv zu werten. Dass kein operationspflichtiger Mekoniumileus beobachtet wurde, spricht für den Erfolg dieses defensiven Schemas. Die Gabe von Maltodextrin selbst mag in der Ileusprävention eine Rolle spielen. Die Raten der nekrotisierenden Enterokolitis und fokalen intestinalen Perforation sind im internationalen Vergleich sehr niedrig, denkbare Erklärungen sind eine schonende Adaptation des Darms, die Passageförderung durch Maltodextrin und die häufige Muttermilchfütterung. Trotz der längeren parenteralen Ernährung ist die Sepsisrate im Vergleich niedrig, was die Sorge vor höheren Infektionsraten durch einen defensiven Nahrungsaufbau entkräftet. Die Rate der Körpergewichtszunahme liegt jedoch unterhalb von einigen in der Literatur ermittelten Raten; eine Beschleunigung des Aufbaus und eine Anpassung der Nahrungssupplementierung sollten evaluiert werden. Der Literaturvergleich der Kopfumfangszunahme bleibt kontrovers.

Die Verzögerung der Kostphasen bei Hypotrophie sowie geringerem Gestationsalter und Geburtsgewicht ist mit der Unreife und dem instabileren Allgemeinzustand der Kinder zu erklären. Eine tatsächliche Verkürzung einiger Kostphasen durch Muttermilch ist in Anbetracht der in der Literatur beschriebenen positiven Eigenschaften der Muttermilch vorstellbar, im vorliegenden Kollektiv waren die Kostformen dahingehend jedoch gleichwertig. Eine verringerte Gewichtszunahme durch die Fütterung von Maltodextrin im Aufbau ist nicht mit dem geringeren Nährstoffgehalt erklärbar, da dieser parenteral ergänzt wird. Die Überlegenheit der Muttermilch bezüglich des Wachstums in diesem Kollektiv widerspricht der Literatur, die oft eine bessere Zunahme unter Formula beschreibt. Das erhaltene Ergebnis könnte durch die positiven Auswirkungen der Muttermilch auf den Gesundheitszustand sowie eine bezüglich des Ausgleichs des niedrigeren Energiegehalts der Muttermilch erfolgreiche Supplementierung erklärt werden.

Die positive Auswirkung jeglicher Muttermilchmengen auf die untersuchten Komplikationen ist bis dato nicht eindeutig geklärt; die gezeigte Protektion leistet einen wichtigen Evidenzbeitrag. Antiinflammatorische, antiinfektive oder antioxidative Inhaltsstoffe und eine Beeinflussung des Mikrobioms können hier je nach betrachteter Erkrankung zur schützenden Wirkung beitragen. Das Ergebnis deutet an, dass geringe Muttermilchmengen protektiv wirken und ist für die Frühgeborenen sowie psychologisch für die Mütter mit eingeschränkter Laktation von Bedeutung – es betont die Wichtigkeit der Fütterung selbst kleiner Muttermilchmengen.

Potentielle Limitationen der Studie sind das teils retrospektive Design und die durch den hohen Anteil sehr unreifer Frühgeborener (28,0 % jünger als 32 Schwangerschaftswochen) möglicherweise eingeschränkte Repräsentativität der Population. Der Heterogenität des Kollektivs mit Kindern eines Alters zwischen 22 und 35 vollendeten Schwangerschaftswochen sowie einem Confounding konnte durch Einbezug wichtiger Störvariablen in die multivariaten Analysen entgegengewirkt werden. Jedoch ist ein weiteres Confounding, insbesondere in den univariaten Analysen, nicht auszuschließen. Insgesamt konnten erstmals wichtige Kenndaten zum Ernährungsschema und dessen Outcome ermittelt werden. Nach Exploration des

Behandlungsschemas in seiner Gesamtheit sind eindeutige Rückschlüsse auf einzelne Wirkmechanismen oft noch nicht möglich, neben einigen signifikanten Zusammenhängen blieben einige Ergebnisse noch ohne Signifikanz.