

Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Zemlin

**Beurteilung der parenteralen Ernährung bei Frühgeborenen unter
1500 g im Universitätsklinikum des Saarlandes im Vergleich zu
publizierten Leitlinien**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von:

Melanie Sophia Christina Sirch
geboren am 15.03.1990 in Bonn

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter/in:

2. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

1	Zusammenfassung	3
1.1	Summary.....	5
2	Einleitung	6
2.1	Frühgeburtlichkeit.....	6
2.1.1	Definition.....	6
2.1.2	Ernährung von Frühgeborenen und deren Ziel und Konsequenzen bei Nichterreichen.....	7
2.2	Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen.....	7
2.2.1	Allgemeines.....	7
2.2.2	Geschichtliche Entwicklung.....	8
2.2.3	Bestandteile parenteraler Ernährung.....	10
2.2.4	Applikation parenteraler Ernährung.....	15
2.2.5	Katheterbedingte Komplikationen der parenteralen Ernährung.....	16
2.3	Enterale Ernährung von Frühgeborenen.....	17
2.3.1	Allgemeines.....	17
2.3.2	Enterale Ernährung am Universitätsklinikum des Saarlandes.....	18
3	Zielsetzung	20
4	Material und Methoden	22
4.1	Materialien.....	22
4.1.1	Allgemeine Materialien.....	22
4.1.2	Parameter bezüglich der Geburt.....	22
4.1.3	Anthropometrische Daten.....	22
4.1.4	Daten in Bezug auf die Nahrungsaufnahme.....	23
4.1.5	Laborwerte.....	23
4.2	Methoden.....	25
4.2.1	Vergleich zu publizierten Leitlinien.....	25
4.2.2	Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren.....	26
4.2.3	Statistische Auswertung.....	28
5	Ergebnisse	29
5.1	Patientencharakteristika.....	29
5.2	Patientenbasisdaten.....	29
5.2.1	Peripartale Daten.....	29
5.2.2	Small for Gestational Age.....	30
5.3	Komplikationen.....	31
5.4	Ernährung am Universitätsklinikum des Saarlandes.....	33
5.4.1	Flüssigkeitszufuhr.....	33
5.4.2	Glukosezufuhr.....	34

5.4.3	Lipidzufuhr	35
5.4.4	Aminosäurezufuhr	36
5.4.5	Energiezufuhr	37
5.5	Verlauf der anthropometrischen Daten	39
5.5.1	Aufenthaltsdauer (Tage)	39
5.5.2	Gewichtsverlauf (g)	39
5.5.3	Wachstum im Verlauf	41
5.5.4	Nachuntersuchung: Anthropometrische Daten im Alter von 2 Jahren (korrigiert)	42
5.5.5	Nachuntersuchung mittels Bayley II- Test im Alter von 2 Jahren (korrigiert)	43
5.6	Hypo- und Hyperglykämien, Insulingabe	44
5.6.1	Hypoglykämien	44
5.6.2	Hyperglykämien	45
6	Diskussion	47
6.1	Zusammenfassung	47
6.2	Enterale Ernährung am Universitätsklinikum des Saarlandes	47
6.3	Vergleich parenteraler Ernährung zu publizierten Leitlinien	48
6.4	Diskussion der statistischen Auswertung	50
6.5	Studien zu einer frühen parenteralen und enteralen Ernährung	50
6.6	Folgen von unzureichender oder übermäßiger parenteraler Ernährung	55
6.6.1	Fetale Programmierung	56
6.6.2	Blutzuckeränderungen bei Frühgeborenen	57
6.7	Wachstum bei Frühgeborenen	60
6.8	Warum Leitlinien wichtig sind	61
6.9	Kritik an Leitlinien	63
7	Schlussfolgerung	65
8	Literaturverzeichnis	67
9	Danksagung	79
10	Anhang	80
10.1	Publikationen	80
10.2	Postervorstellungen	80
10.3	Abkürzungsverzeichnis	81
10.4	Abbildungsverzeichnis	82
10.5	Tabellenverzeichnis	83

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Ein wichtiger Aspekt für das Wachstum sowie die körperliche Entwicklung von Frühgeborenen ist eine adäquate Nahrungszufuhr. Basierend auf den Ergebnissen zahlreicher Studien werden sowohl die Geschwindigkeit des Nahrungsaufbaus als auch die Substratmengen - insbesondere der parenteralen Nahrung - kontrovers diskutiert.

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war es, das parenterale Ernährungsregime in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g zu untersuchen, die zugeführten Substratmengen zu berechnen und mit publizierten Leitlinien zu vergleichen.

Methodik: Retrospektive Studie bei *very low birthweight* Neonaten der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes (Homburg) über einen Zeitraum von zwei Jahren (01.01.2009-31.12.2010).

Ergebnisse: In die Studie wurden insgesamt 100 von 120 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g eingeschlossen. Das mittlere Gestationsalter lag bei 29+4 SSW [Spanne: 24+3-34+1 SSW]. Das Geburtsgewicht aller Frühgeborener lag im Mittel bei 1118,8 g \pm 260 g (570 g-1490 g).

Bei der Analyse der zugeführten parenteralen und enteralen Nahrungsmengen für Flüssigkeit, Glukose, Aminosäuren, Fette und Energie zeigte sich, dass bis auf die verabreichte Glukosemenge, die geforderten Substratmengen der Leitlinien für parenterale Ernährung von Frühgeborenen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin, unterschritten wurden. Die Wachstumsperzentilen bezüglich Körpergewicht, -länge und Kopfumfang waren in den ersten drei Lebenswochen deutlich abfallend. Hingegen zeigte sich in der Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren (korrigiert) ein Aufholwachstum mit Werten für Körperlänge, -gewicht und Kopfumfang, welches sich dem eines termingerecht Geborenen annäherte. Bei der Nachuntersuchung mittels Bayley II im Alter von 2 Jahren (korrigiert) waren 78,6 % (33/42) der untersuchten Kinder im Normbereich.

Schlussfolgerung: Die von uns durchgeführte Analyse zeigte, dass die Verabreichung der parenteralen Ernährung auf der neonatologischen Intensivstation im Universitätsklinikum des Saarlandes mehrheitlich nicht leitlinienkonform durchgeführt wurde und in der ersten Lebensphase mit inadäquaten Wachstumsparametern assoziiert war. Inwiefern ein leitlinienkonformes Vorgehen neben einer veränderten Wachstumscharakteristik und –kinetik auch mit positiven Langzeitfolgen bezüglich der neurologischen Entwicklung einhergehen kann, bleibt ungeklärt. Es gilt allerdings auch zu berücksichtigen, dass die „adäquate“, leitlinienkonforme Gabe von Glukose in diesem Patientenkollektiv häufig zu einer Hyperglykämie führte, welche die Gabe von Insulin erforderlich machte.

1.1 Summary

Background: Parenteral and enteral nutrition play an important role for both growth and development of preterm infants. Many controversies still exist in this area of neonatology.

Study purpose: The aim of this study was to assess the amount of parenteral and enteral nutrition in very low birthweight neonates, and to compare the results from our neonatal intensive care unit to current published guidelines.

Methods: Retrospective audit at the tertiary neonatal intensive care unit at the University Children's Hospital of Saarland, Homburg, Germany between 01/01/2009 and 31/12/2010.

Results: In total, 100 of 120 potentially eligible very low birthweight infants were included in this data analysis. Mean gestational age was 29+4 weeks of pregnancy [range: 24+3-34+1 weeks of pregnancy]; mean birth weight was 1118.8 g \pm 260 g (570 g-1490 g). Preterm infants achieved birth weight (n=96) on average at 11.1 \pm 5.1 (range: 2-28) days of life.

Comparing the amount of fluids, glucose, amino acids, lipids and kcals with current published guidelines for parenteral nutrition in preterm infants, only glucose was given adequately. Percentiles (weight, length and head circumference) were abnormal during the first 3 weeks of life. At the age of 2 years (corrected age), a catch-up growth was seen in our cohort with auxology data now comparable to healthy term infants. Using Bayley II test for outcome assessment, at the age of 2 years (corrected age) 78.6 % (33/42) of infants demonstrated normal development.

Conclusions: Our retrospective data analysis demonstrates inadequate provision of parenteral nutrition in very low birthweight infants, which was not in line with current guidelines. This failure was associated with inadequate growth in our cohort – most particular during the first 3 weeks of life. Whether adherence to published guidelines will result in better early ex utero growth, and whether this normalized growth pattern will translate into better long-term outcome (both metabolic and neurological) will have to be established in future studies. Furthermore, it has to be taken into account that the amount of glucose given was in accordance with published guidelines, but was often associated with episodes of hyperglycemia requiring administration of intravenous insulin.

2 Einleitung

2.1 Frühgeburtlichkeit

Jedes Jahr kommen weltweit ca. 15 Millionen Kinder als Frühgeborene zur Welt, also mehr als jedes 10. Neugeborene. Es sterben jährlich fast 1 Million Kinder auf der Welt an den Komplikationen von Frühgeburtlichkeit. In Deutschland beträgt die Rate der Frühgeborenen am Anteil aller Neugeborenen 9,2 % (Blencowe H, 2012). Ursachen für Frühgeburt beinhalten u. a. beispielsweise mütterliche Faktoren wie (Gestations-) diabetes, Hypertonie (Behrman RE, 2007) oder Adipositas und insbesondere maternale Infektionen (Sebire NJ, 2001).

2.1.1 Definition

Frühgeborene werden gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO = *World Health Organization*) definiert als Kinder, die vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren werden (WHO, 1976). Bei Kindern, die in der 32. bis 37. SSW geboren werden, spricht man von moderat zu Frühgeborenen (*moderate to late preterm*), bei Frühgeborenen der 28. bis 32. SSW von sehr Frühgeborenen (*very preterm*) und bei Frühgeborenen vor der 28. SSW von extrem zu früh geborenen Säuglingen (*extremely preterm*); (Blencowe H, 2012).

Eine weitere Einteilung von Neugeborenen erfolgt ohne Berücksichtigung der Reife anhand des Geburtsgewichts. Kinder, die mit einem Gewicht von unter 2500 g zur Welt kommen, werden als untergewichtige Neugeborene (LBW= *low birth weight infants*) bezeichnet, solche unter 1500 g als sehr untergewichtige Neugeborene (VLBW= *very low birth weight infants*) und Kinder unter 1000 g als extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW= *extremely low birth weight infants*). Betrachtet man das Verhältnis von Gestationsalter und Geburtsgewicht der Neugeborenen, lässt sich in eutroph (Kinder deren Geburtsgewicht zwischen 10. und 90. Perzentile liegt), hypotroph (SGA= *small for gestational age*), das bedeutet, Kinder mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, und hypertroph (LGA= *large for gestational age*) mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile unterscheiden (Obladen M, 2006). Als intrauterin wachstumsretardiert (IUGR= *intrauterine growth restriction*) werden Kinder bezeichnet mit einem geschätzten Fötusgewicht, abdominellem Umfang, oder Geburts-

gewicht unterhalb der 10. Perzentile und Vorliegen eines mit Oligohydramnions oder abnormalem umbilikal arteriellem Dopplerflussmessungen (Unterscheider J, 2013). Für die anthropometrischen Dimensionen werden Perzentilenkurven von Neugeborenen in Deutschland verwendet (Voigt M, 2014; Voigt M, 2010).

2.1.2 Ernährung von Frühgeborenen und deren Ziel und Konsequenzen bei Nichterreichen

Die meisten Neonatologen der *American Academy of Pediatrics* sind der Meinung, dass das Wachstum Frühgeborener idealerweise dem eines Fetus des gleichen Gestationsalters *in utero* entsprechen sollte (Kleinman RE, 1998). Daten aus der ganzen Welt zeigen allerdings, dass noch viel Bedarf zur Verbesserung der Ernährung vor allem von VLBW-Neonaten besteht, da ein erheblicher Prozentsatz von Frühgeborenen wachstumsretardiert ist bzw. postnatal kein Wachstumsmuster aufzeigt, welches dem Wachstum *in utero* entspricht. In vielen Studien zeigte sich, dass insuffiziente Ernährung weitreichende Auswirkungen auf die Entwicklung der Kinder hat. Smart J.L. et al. zeigten vor einigen Jahren, dass Mangelernährung bei Rattenfeten das Hirnwachstum sowie die Anzahl an Neuronen und Synapsen reduzierte, was konsekutiv zu reduzierter Hirnmasse und kognitiver Leistungsfähigkeit sowie Lernschwierigkeiten führte (Smart JL, 1991) (Smart, 1990). Neuere Erkenntnisse zeigen weiterhin, dass Frühgeborene, die mit angereicherten Nahrungen gefüttert wurden (supplementierte Milch, oder Frühgeborennahrung mit mehr Proteinen), ein größeres Hirnvolumen und bessere kognitive Funktionen erreichten - sogar bis hin zur Adoleszenz. (Hüppi PS, 2008)

2.2 Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen

2.2.1 Allgemeines

Parenterale Ernährung (PN) wird verwendet, um Kinder, die wegen intestinaler Insuffizienz nicht vollständig oral oder über den Gastrointestinaltrakt ernährt werden können, mit einer adäquaten Nährstoffzufuhr zu versorgen. Intestinale Insuffizienz entsteht, wenn der Gastrointestinaltrakt nicht in der Lage ist, Nährstoffe aufzunehmen, zu verdauen und zu resorbieren (Dudrick SJ, 1968). Die Nahrungsaufnahme von Kindern unterscheidet sich von der Erwachsener dadurch, dass Kinder genügend Nährstoffe für die Versorgung von

Körpergewebe und Wachstum benötigen. Dies ist besonders wichtig in Phasen des schnellen Wachstums, also im Säuglingsalter und in der Jugend.

Seit den 1960er Jahren wurden immer passendere Lösungen und Applikationssysteme entwickelt, wodurch die Nebenwirkungen von Mangelernährung, allen voran die Mortalität, stark verringert wurde. Parenterale Ernährung kann dadurch nicht nur kurz-, sondern auch mittel- und langfristig verwendet werden und so Kindern mit dauerhaften gastrointestinalen Erkrankungen (z. B. Kurzdarmsyndrom nach nekrotisierender Enterokolitis) die Möglichkeit geben, zu gedeihen und zu wachsen, sich weitestgehend normal zu entwickeln und ihnen dabei eine gute Lebensqualität zu ermöglichen (Koletzko B, 2005).

Säuglinge und Kinder sind besonders anfällig für die Auswirkungen von Nahrungskarenz. Frühgeborene werden meist mit geringen Glykogenreserven in der Leber sowie geringem subkutanen Fettgewebe geboren und haben somit einen höheren Nährstoffbedarf. Ein Frühgeborenes mit 1 kg Körpergewicht hat nur 1% Fett, 8 % Proteine und eine Nicht-Eiweiß-Reserve von lediglich 110 kcal/kg Körpergewicht. Durch den Energieverbrauch von 50 kcal/kg Körpergewicht pro Tag kann errechnet werden, dass ein kleines Frühgeborenes genug Reserven hat, um 4 Tage ohne Nahrung zu überleben (Heird WC, 1972). Es wurde außerdem aufgezeigt, dass sehr kleine Neugeborene spezielle Nahrungsbedürfnisse haben und dass die Ernährung im Säuglingsalter besonders wichtig ist für die spätere physische und geistige Entwicklung (Koletzko B, 2005).

2.2.2 Geschichtliche Entwicklung

In der Pflege von Neugeborenen hat über das letzte Jahrhundert eine gravierende Entwicklung stattgefunden. Ende des 19. Jahrhunderts begann eine neue Epoche der perinatalen Versorgung von Frühgeborenen, deren Begründer waren die zwei Franzosen, Stephan Tarnier (1826-1897) und sein Student Pierre Budin (1846-1907) am L'Hôpital Maternité in Paris, Frankreich. Die Grundsätze ihrer Pflege bestanden aus Wärme, Schutz vor Infektionen und Ernährung des Kindes (Budin P, 1907). Tarnier war der Überzeugung, dass die Aufrechterhaltung der Thermoregulation der Schlüssel für das Überleben von Frühgeborenen sei. Er beobachtete die Benutzung eines Inkubators für Hühnereier, übernahm den Gedanken und führte so 1880 den Inkubator in die Pflege von Neugeborenen ein (Budin P, 1907). Als Befürworter von Muttermilch machte Tarnier die Verwendung von Ernährung über eine nasogastrale Sonde bei Frühgeborenen, die zu schwach waren sich selbständig oral von Milch

zu ernähren, bekannt. (Budin P, 1907). Da es bereits möglich war, kalorimetrische Verfahren zu benutzen, konnte der Energiebedarf von Babys ermittelt werden. Es bestand der Gedanke, dass Neugeborene einen hohen Energiebedarf (150-200 kcal/(kg*d)) hätten und eine schnelle Zufuhr für die Kinder von Vorteil sei (Gordon HH, 1947) (Gordon, 1940). Im Jahr 1913 wurde von Julius H. Hess das erste Zentrum für die kontinuierliche ärztliche Behandlung frühgeborener Kinder am Michael Reese Hospital in Chicago, USA, gegründet. Hess war wie Tarnier der Meinung, dass Muttermilch die Nahrung der Wahl für Frühgeborene sei und dass künstliche Milchpräparate nur eine schlechte Alternative seien, welche in einer höheren Mortalitätsrate münden würden. Er verfasste seine Gedanken in dem ersten Buch über frühgeborene Kinder „The infant born prematurely“. Laut Hess sollte die Nährstoffzufuhr 12 Stunden post partum beginnen und innerhalb der ersten drei Wochen von 140 auf 200 ml/(kg*d) gesteigert werden. Als künstliche Ernährung verwendete er Buttermilch oder fettarme Milch mit Zucker versetzt, ab der dritten Woche Orangensaft (2-4 ml/d) und Kabeljauöl sowie Eisen ab Lebenswoche vier (Hess JH, 1922). Er erneuerte 1941 seine Richtlinien, indem er feststellte, dass zu frühe Ernährung zu vermehrten Aspirationspneumonien und Belastung für die Nieren führten. Somit sollten Frühgeborene erst ab dem vierten Lebenstag Nahrung erhalten und bis dahin lediglich zum Ausgleich der Flüssigkeitsverluste ein bis drei Mal täglich Salzlösungen subkutan in den Oberschenkel erhalten (Hess JH, 1941). Dieser Gedanke wurde für die nächsten 25 Jahre fortgeführt. Zahlreiche Ärzte waren zu dieser Zeit der Meinung, Frühgeborene tolerieren diese Nüchternheitsperiode ohne Langzeitschäden. Einen weiteren Umschwung brachten Gordon et al. in den 1940er Jahren. Sie fanden heraus, dass Frühgeborene mit Halbfett-Kuhmilch verdünnt mit Wasser und Dextri-Maltose schneller an Gewicht zunahmen, vermutlich aufgrund des höheren Proteingehaltes, als solche, die mit Muttermilch gefüttert wurden. Dies führte zur vermehrten Verwendung von künstlich hergestellten Säuglingsnahrungen (Gordon HH, 1947). Möglicherweise war die Gewichtszunahme in Folge der Säuglingsnahrungen auf Kuhmilchbasis jedoch lediglich auf vermehrte Wasserretention zurückzuführen (Kagan B, 1972). Durch die Erkenntnis, dass verzögerter Nahrungsbeginn zu schwerem Gewichtsverlust, Hypoglykämie, Hypernatriämie und Hyperbilirubinämie führen, wurde 1960 die frühe Nahrungszufuhr wiedereingeführt. Ebenfalls stellte sich heraus, dass Aspirationspneumonien sowie Ödeme nicht auf einen frühen Nahrungsaufbau zurückzuführen sind (Davies DP, 1987). Die Entwicklung der parenteralen Ernährung, damals

als Überernährung bezeichnet, begann 1968 an der Universität von Pennsylvania, USA, durch S. J. Dudrick. Laut Dudrick ist der beste Weg, Kinder mit Nahrung zu versorgen über den Gastrointestinaltrakt. Ist dessen Nutzung jedoch für längere Zeit nicht möglich, besteht die Notwendigkeit zur parenteralen Ernährung, bestehend aus Lösungen mit Kohlenhydraten, Aminosäuren, Vitaminen und Elektrolyten (Dudrick SJ, 1968). In Versuchen implantierte er zentrale Venenkatheter in die Vena Cava superior von Beagle-Welpen mit dem Bestreben, diese vollständig parenteral zu ernähren. Die Infusionslösungen über 21 bis 23 Stunden enthielten Glukose, Fibrin-Hydrolysat, Vitamine, Spurenelemente sowie Fette, welche separat über einen Zeitraum von zwei bis drei Stunden verabreicht wurden. Dies resultierte in einer normalen Gewichtszunahme und Wachstum der Hunde. Seine Tierexperimente führten schnell zur Anwendung beim Menschen. Dudrick benutzte „Überernährung“, um ein schwer krankes Kind mit Dünndarmatresie, dem es nicht möglich war, Nahrung über den Gastrointestinaltrakt aufzunehmen, zu ernähren. Das Kind erhielt über einen dauerhaften Venenkatheter für 44 Tage eine hypertone Mischung aus Protein Hydrolysat und Glucose. Dies war das erste Beispiel eines Kindes mit erfolgreicher Gewichtszunahme durch parenterale Ernährung. Als Indikation für parenterale Ernährung sagte er, jedes Kind solle eine solche erhalten, das „nicht essen kann, nicht essen soll oder nicht bedürfnisentsprechend essen kann“ (Dudrick, 1967). Raiha et al. zeigten in einer Studie mit Kindern, dass Muttermilch oder Säuglingsnahrungen auf Kuhmilchbasis gleichwertig für die Ernährung von Kindern mit zu niedrigem Geburtsgewicht (LBW) sei. Es zeigte sich, dass die Gewichtszunahme zwar mit höherem Proteingehalt stieg, jedoch eine vermehrte Gefahr für Azotämie, Hyperammonämie und metabolischer Azidose bestand (Raiha NC, 1976). Heutzutage ist es häufig üblich, Frühgeborene unter 1500 g Geburtsgewicht mit parenteralen Nahrungslösungen zu ernähren, die die notwendigen Nährstoffe (Glukose, Aminosäuren, Fette, Vitamine und Mineralstoffe) sowie adäquaten Kaloriengehalt enthalten (Kleinman RE, 1998).

2.2.3 Bestandteile parenteraler Ernährung

Der Zeitpunkt, wann PN begonnen werden soll, ist abhängig von individuellen Umständen sowie Alter und Größe des Säuglings. Bei VLBW-Neonaten ist eine inadäquate Nährstoffzufuhr bereits für einen Tag schädlich, weshalb unverzüglich mit einer PN begonnen werden sollte, falls eine enterale Ernährung nicht möglich ist (Koletzko B, 2005). Hierbei gilt es in

der Frühphase insbesondere Hypoglykämien zu verhindern (Blutzucker < 45 mg/dl), da diese mit weitreichenden Konsequenzen – insbesondere bleibenden Hirnschäden - bei den Frühgeborenen einhergehen können. Eine parenterale Ernährung ist grundsätzlich immer dann indiziert, wenn keine ausreichende Nahrungsversorgung enteral erfolgen kann, um Mangelernährung zu verhindern bzw. um ein angemessenes Wachstum und Gedeihen der Neonaten bzw. Kinder zu gewährleisten (Goulet O, 2004). Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) sollten prophylaktisch alle Frühgeborenen unterhalb der 35. SSW mindestens eine teil-parenterale Ernährung erhalten (Jochum F, 2014). Grund hierfür ist, dass wegen niedriger Nahrungsreserven, Erkrankungen, physiologischen Bedingungen (Unreife des Gastrointestinaltraktes, unzureichende Saug-Schluck-Koordination) und höherer kalorischer Anforderungen, der Bedarf an Nährstoffen dieser Kinder nach der Geburt alleine durch enterale Ernährung in der Regel nicht gedeckt werden kann (Newell J, 2000). Die Energie- und Nährstoffzufuhr sollte den Bedarf des Patienten, inklusive des anabolen Stoffwechsels, decken. Hierbei müssen die individuellen Umstände des Kindes, wie Mangelgeburt, Erkrankungen, Infektionen oder entzündliche Prozesse und dem dadurch veränderten Energiebedarf, miteinbezogen werden (Elia M, 1995). Exzessive Energiezufuhr kann dabei allerdings zu Hyperglykämien, Cholesterinablagerungen oder Fettleber führen (Sheldon GF, 1978). Mangelernährung - neben einem inadäquaten Wachstum - hingegen zu geschwächter Immunabwehr und vermindertem Körperwachstum (Torun B, 1999).

2.2.3.1 Parenterale Nahrungssubstrate

Der Gesamtkörperwassergehalt nimmt vom intrauterinen Leben bis zum Erwachsenenalter deutlich ab. Hierbei nimmt der Wassergehalt in den ersten Lebensmonaten zugunsten einer Zunahme der relativen Fettmasse ab. Bei einem Reifgeborenen beträgt er bei Geburt 80 % (Fomon SJ, 1982). Aufgrund der unterschiedlichen Flüssigkeitsanforderungen in den ersten Wochen *postpartum* wird diese Zeit unterteilt in eine Anpassungs-, Zwischen- und Stabilisierungsphase mit differierenden Empfehlungen. Um eine optimale Flüssigkeitszufuhr durchzuführen, ist es wichtig, die verschiedenen Adaptationsphasen nach der Geburt zu betrachten: Phase I ist die Anpassungsphase vom ersten bis fünften Lebenstag. Es erfolgt ein Verlust von Elektrolyten und Flüssigkeit aus dem Extrazellularraum. Ziel in dieser Phase ist es, eine ausreichende Diurese zu erlangen, die Plasmaelektrolytspiegel normwertig zu halten und die Temperaturregulation sicherzustellen. Sie endet mit dem maximalen Gewichtsverlust des Neonaten. Phase II entspricht der Stabilisationsphase vom fünften bis siebten Lebenstag.

Die Kontraktion des Extrazellularraumes ist beendet und es wird ein Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste angestrebt. Die Nieren sind zunehmend in der Lage, konzentrierten Urin zu produzieren. Phase III ist das stabile Wachstum ab dem achten Lebenstag. Eine komplette enterale Ernährung wird in der Regel bei gesunden Reifgeborenen toleriert (Jochum F, 2005). Hierbei ist das Ziel, ein Wachstum ähnlich dem physiologischen intrauterinen Wachstum zu erreichen. Die Wasser- und Elektrolytverluste sollten bei Bedarf weiter ausgeglichen werden (Fusch C, 2014).

Die Kohlenhydratzufuhr besteht bei der PN gewöhnlich aus Glukose. Diese wird von nahezu allen Zellen benötigt und dient als Brennstoff für die Muskulatur, Leber, Herz, Nieren sowie als obligater Energierlieferant für das Gehirn und die Erythrozyten (Koletzko B, 2005). Eine exzessive Glukosezufuhr kann neben einer Hyperglykämie zu Fettablagerungen, hepatischer Steatose und schließlich Leberfunktionsstörungen führen (Burke JF, 1979). Bei Frühgeborenen kommt es nach der Geburt häufig zu Blutzuckerschwankungen. Hyperglykämien entstehen aufgrund von Insulinresistenzen (Farrag HM, 1997), Hypoglykämien wegen geringer Substratreserven an Glykogen und verminderter endogener hepatischer Glukoseproduktion (McGowan JE, 1999). Das Vorliegen eines neonatalen Diabetes mellitus sollte bei jedem Baby, bei dem Hyperglykämien über zwei bis drei Wochen persistieren, differenzialdiagnostisch bedacht werden. Neugeborenen-Diabetes ist definiert als persistierende Hyperglykämien, die innerhalb der ersten sechs Lebensmonate auftreten (Shield JP, 1997). Diese Neugeborenen weisen häufig eine signifikante IUGR auf. Wegen der Hyperglykämie kommt es auch oft zu Glukosurien verbunden mit Dehydratation und gelegentlich metabolischen Azidosen (Ogilvy-Stuart AL, 2010). Eine Glukosezufuhr von mehr als 18 g/kg/d sollte nicht überschritten werden, um die Entstehung einer Nettolipogenese zu vermeiden (Adolph M, 2009).

Proteine sind die Hauptbestandteile aller Zellen und von großer Bedeutung für deren Struktur und Funktion. Man unterteilt diese in nicht-essentielle Aminosäuren (AS), die vom Körper selbst synthetisiert werden können, und essentielle AS, die exogen zugeführt werden müssen und somit unentbehrlich sind (Rassow J, et al., 2016). Bei Säuglingen sind die Bedürfnisse aufgrund metabolischer Unreife und den Anforderungen des körperlichen Wachstums unterschiedlich im Vergleich zu denen Erwachsener. Da bei unreifen Neugeborenen verschiedene Stoffwechselwege für AS noch nicht vollständig funktionstüchtig sind (Raiha NC, 1974), gelten außer den 8 bekannten essentiellen AS auch Histidin, Tyrosin,

Zystein, Taurin, Glutamin und Arginin als nicht, oder nur zum Teil entbehrlich. Diese „konditionellen“ essentiellen Aminosäuren müssen ebenfalls im Rahmen der PN zugeführt werden (Pencharz PB, 1996).

Lipidemulsionen sind ein wichtiger Energielieferant im Rahmen einer PN. Sie ermöglichen eine hohe Kalorienzufuhr bei geringem Volumen (Bresson JL, 1991). Der Anteil von Lipiden an der Kalorienzufuhr der TPN (*total parenteral nutrition*) sollte 25-40 % betragen. Da bei fehlender Fett- und kontinuierlicher Glukosezufuhr schnell ein Mangel an essenziellen Fettsäuren entstehen kann, wird empfohlen, eine Mindestzufuhr an Linolsäure von 0,25 g/kg/d bei Frühgeborenen zu verabreichen, um diesem Mangel vorzubeugen. Da es als Komplikation von parenteraler Lipidzufuhr zu einer Cholestase kommen kann, sollte eine regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion erfolgen (Colomb V, 2000).

Spurenelemente sind wichtig für enzymatische Prozesse und immunologische Reaktionen und müssen daher bei einer langfristigen PN zusätzlich supplementiert werden. (Gossum A Van, 1998) Bei LBW-Kindern besteht die Gefahr eines Spurenelementmangels, da sie einerseits einen endogenen Mangel an Spurenelementen bei Geburt aufweisen und andererseits aufgrund der Erfordernisse eines schnellen Wachstums (Loui A, 2004) zusätzlich einen erhöhten Bedarf an Spurenelementen aufweisen.

Gewöhnlich liegen Vitamine für die PN als Mischung verschiedener Vitamine vor. Es treten pharmakologische Probleme bei intravenöser Gabe auf, da einige Vitamine an dem Infusionsschlauch haften bleiben oder durch Sauerstoff, Licht und Wärme zersetzt werden können. Deshalb ist der Gehalt an Vitaminen, der beim Patienten ankommt, deutlich verringert, wenn nicht entsprechende lichtgeschützte Schlauchsysteme verwendet werden (Silvers KM, 2001). Falls möglich, sollten Vitaminpräparate zusammen mit Lipidlösungen gegeben werden, um ihre Stabilität zu verbessern (Greene HL, 1988). Vitamin A ist wichtig für das Lungenwachstum. Es liegen Ergebnisse für Frühgeborene unter 1000 g vor, dass eine parenterale Vitamin-A-Supplementation den Sauerstoffbedarf senkt sowie das Überleben verbessert (Darlow BA, 2011). Ein anhaltender Vitamin D-Mangel führt zu defekter Knochenmineralisierung und beeinflusst nebenbei das kardiovaskuläre, renale und neurologische Organsystem (Uriu-Adams JY, 2013). Vitamin K sollte zur Prophylaxe von Vitamin-K-Mangel-Blutungen bei allen Neugeborenen verabreicht werden. Die erste Gabe sollte unmittelbar postpartal erfolgen, die folgenden in den U2- und U3- Vorsorgeuntersuchungen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2016).

2.2.4 Leitlinien für parenterale Ernährung im Kindesalter

Bei der Leitlinie „Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin“ (Jochum F, 2014) handelt es sich um eine S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer 073/023) der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin). S3 bedeutet, dass diese Leitlinie den höchsten Grad an Evidenz aufweist und von Experten verschiedener Fachgesellschaften nach ausführlicher Literaturrecherche und Abstimmung (Delphi-Verfahren) verabschiedet wurde (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Die Leitlinie stellt eine Aktualisierung der DGEM-Leitlinie zur PN in der Pädiatrie aus dem Jahr 2007 dar (Fusch C, 2007). Diese Aktualisierung wurde von einer Expertengruppe von Pädiatern erarbeitet.

Die DGEM Leitlinie von 2007 bestand zum überwiegenden Teil aus den Empfehlungen für die Substratzufuhr (außer dem Kapitel „Aminosäurebedarf“) aus den *Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition*, einer Arbeitsgruppe der ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) und ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) (Koletzko B, 2005).

Diese Leitlinie ist an Berufsgruppen gerichtet, die Patienten mit PN versorgen und stellt den aktuellen wissenschaftlichen Stand dar. Ziel dieser Leitlinie war es, die medizinische Versorgung im Bereich PN zu verbessern. Sie gibt einen Überblick über die zu verabreichenden Substrate sowie Empfehlungen zu parenteralen Nahrungsmengen (Stingel K, 2015).

Energie (kcal/kg/d):

Als Richtwert für die gesamte PN für Frühgeborene gilt 110-120 kcal/kg/d. Ab dem sechsten Lebenstag wird eine Menge von 120-150 kcal/kg/d empfohlen (Jochum F, 2014).

Flüssigkeit (ml/kg/d)

Die Leitlinie der DGEM empfiehlt ab dem ersten Lebenstag eine Mindestmenge von 80 ml Flüssigkeit/kg/d. Diese sollte in den folgenden Wochen bis auf eine Maximalmenge von 160 ml/kg/d gesteigert werden (Jochum F, 2014).

Glukose (g/kg/d)

In der Leitlinie wird mit einer Menge von mindestens 4 g/kg/d Glukose begonnen. Die Glukosezufuhr sollte die Glukoseoxidationsrate, welche bei Frühgeborenen initial bei 10 g/kg/d liegt, nicht überschreiten. Die Höchstmenge an Tag 14 beträgt 16 g/kg/d (Jochum F, 2014).

Aminosäuren:

Die Aminosäurezufuhr sollte bei Frühgeborenen mindestens 1,5 g/kg/d betragen, um eine positive Stickstoffbilanz zu erhalten. Haben Frühgeborene ein sehr niedriges Geburtsgewicht, wird eine Zufuhr von 2-3,5 g/kg/d Aminosäuren parenteral empfohlen. Diese sollte im weiteren Verlauf dann rasch auf 3-4 g/kg/d erhöht werden (Jochum F, 2014).

Lipide:

Die empfohlene Menge der Lipide liegt am 1. Lebenstag bei einer Mindestmenge von 1g/kg/d. Die Obergrenze ist schwer festzulegen - eine Zufuhr von 3 g/kg/d wird meist jedoch gut toleriert. Falls die Triglyzeridkonzentrationen im Serum oder Plasma 250 mg/dl überschreiten, sollte die Gabe von Lipiden verringert werden (Jochum F, 2014).

Spurenelemente:

In Deutschland gibt es kein parenterales Spurenelementsupplement, das den gängigen Empfehlungen voll entspricht. Des Weiteren sind der optimale Vitamingehalt sowie der Supplementierungsbeginn für Neugeborene und Kinder nicht ausreichend bekannt. Der Zeitpunkt für einen Substitutionsbeginn ist ebenfalls nicht bekannt. Vitamine sollten gemeinsam mit Lipiden verabreicht werden (Jochum F, 2014).

2.2.4 Applikation parenteraler Ernährung

Es bestehen generell verschiedene Zugangswege für die Applikation von PN. Ein peripherer Venenzugang ist definiert als Platzierung einer Nadel oder eines kurzen Katheters in eine subkutane Vene (Gazitua R, 1979). Bei einem ZVK (zentraler Venenkatheter) wird ein Katheter durch eine tiefliegende Vene, z.B. Vena subclavia oder Vena jugularis interna bis in die Vena cava superior oder inferior kurz vor dem rechten Herzvorhof vorgeschoben (Gortner L, 2012). Die Empfehlungen für eine Applikationsform PN differieren zwischen der deutschen (Jochum F, 2014) und der amerikanischen (Koletzko B, 2005) Leitlinie für PN. Es

wird in der Leitlinie der DGEM, aufgrund einer niedrigeren Komplikationsrate, soweit es die Osmolarität der verwendeten Lösung zulässt, die Verwendung peripherer Venenverweilkanülen für eine teil- oder vollparenterale Ernährung empfohlen. Die ESPGHAN- Leitlinie besagt, dass die Benutzung von ZVKs notwendig ist, um eine sichere Applikation der TPN zu gewährleisten. Eine weitere Option stellt ein Einschwemmkatheter/ perkutaner zentraler Venenkatheter (PICC = *peripherally inserted central catheter*) dar. Dabei wird der Katheter in eine subkutane (Bein-/Arm-) Vene eingeführt und bis zu einer großen zentralen Vene vorgeschoben (meist V. cava sup. oder inf.) (Puntis JW, 1986). In einer Studie untersuchten Ainsworth et al., ob PN über perkutane zentrale Venenkatheter oder über periphere Venenzugänge unterschiedliche Auswirkungen auf die Ernährung, das Wachstum der Kinder und Nebenwirkungen wie Infektionen haben. Die Untersucher kamen zu dem Schluss, dass über PICCs eine kontinuierlichere und höhere Nahrungszufuhr erreicht werden konnte. Bezüglich der Mortalität, Paravasaten oder Infektionen konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Kathetertypen festgestellt werden (Ainsworth S, 2015). Für eine Langzeitbenutzung werden als ZVKs gewöhnlich Silikonkatheter wie Broviac- oder Hickmann verwendet. Diese werden vor allem für onkologische Patienten oder Patienten mit Erkrankungen wie z.B. Kurzdarmsyndrom verwendet. Sie werden operativ durch eine der oberen großen Hohlvenen in die V. cava superior oberhalb des rechten Vorhofs eingebracht und anschließend subkutan getunnelt, d.h. im subkutanen Gewebe verlegt. Diese Katheter können für mehrere Jahre im Gewebe liegen bleiben (Gordon HH, 1947) (Armbrust S, 2013). Laut ESPGHAN gelten für die Applikation PN bei Neu- Frühgeborenen und Kindern PICC's sowie für eine dauerhafte Nutzung Broviac- oder Hickmann als Standard (Koletzko B, 2005).

2.2.5 Katheterbedingte Komplikationen der parenteralen Ernährung

Die Komplikationen, die durch Venenkatheter entstehen können, können weitreichende Folgen für die Gesundheit des Neu- und Frühgeborenen haben. Als frühe Komplikationen durch die Anlage von (zentralen-) Venenkathetern gelten Blutungen, Pneumothorax, Perikarderguss, kardiale Arrhythmien sowie Nervenverletzungen (Polderman, 2001). Eine der häufigsten Komplikationen durch ZVKs ist die (Katheter-)infektion, weshalb penibelst auf aseptische Bedingungen, v.a. bei der Anlage, zu achten ist (Exner VA, 2017). Bei Auftreten von Fieber bzw. klinischen Zeichen einer Sepsis muss differenzialdiagnostisch

immer an das Vorliegen einer Katheterinfektion gedacht werden, und ggf. der Katheter unverzüglich entfernt werden (Gahlot R, 2014). Die gefürchtetsten Komplikationen sind Thrombenbildung und Lungenembolien. Bei akuter Thrombosesymptomatik erfolgt in der Regel eine Antikoagulation mit Heparin (Burns K, 2009).

2.3 Enterale Ernährung von Frühgeborenen

2.3.1 Allgemeines

Zweifellos benötigen Frühgeborene eine frühzeitige, adäquate Energiezufuhr. Diese erfolgt initial ergänzend zur enteralen Nahrung über eine PN. Hierbei sind negative Auswirkungen bei PN - und natürlich insbesondere ausschließlicher TPN ohne begleitende enterale Ernährung zu berücksichtigen.

Die fehlende Gabe von Nahrung im Gastrointestinaltrakt führt zu Schleimhaut- und Zottenatrophie sowie zu einer Reduktion an Enzymen, die wichtig für Verdauung und Resorption von Nährstoffen sind (Neu J, 2007). Eine Vielzahl an immunologischen Defiziten, wie eine verminderte Bildung von Immunglobulin (insbesondere von IgA-Antikörpern) in der Schleimhaut der Peyer'schen-Plaques kann die Entstehung von Infektionen sowie eines sogenannten *SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)* bzw. einer Sepsis begünstigen (Neu J, 2007). Ein verspäteter Beginn der enteralen Ernährung kann eine verzögerte bakterielle Kolonisierung zur Folge haben, welche die Entstehung einer NEC (Nekrotisierende Enterokolitis) begünstigt (Parish A, 2008). In Studien konnte gezeigt werden, dass frühe enterale Ernährung die Inzidenz einer NEC reduziert, vor allem bei Verwendung von Muttermilch (Pietz J, 2007). Die gängigste Methode, eine enterale Ernährung einzuleiten, ist das Konzept der MEF (*minimal enteral feedings*). Diese beruht prinzipiell auf der Gabe kleiner Mengen enteraler Nahrung von Säuglingsnahrung - und/oder Muttermilch mit initial 12-24 ml/kg/d. In Studien bezüglich der Wirksamkeit von MEF konnte gezeigt werden, dass die Zeit bis zur vollen enteralen Ernährung verkürzt, die Darmmotilität sowie Ausschüttung gastrointestinaler Hormone angeregt und die Anzahl von Infektionen verringert wurde (Mezu-Ndubuisi O, 2013). Neuere Studien zeigten durch MEF einen Rückgang der NEC (Pietz J, 2007). Die ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) spezifizieren in ihrer Leitlinie „Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis“ die enteralen Ernährungsempfehlungen zur Vermeidung einer NEC.

Hierbei sollte eine minimale enterale Ernährung bei Neugeborenen über 1000 g innerhalb der ersten zwei Lebenstage begonnen werden und im weiteren Verlauf sollte die Nahrungsmenge um 30 ml/kg/d gesteigert werden. Muttermilch wird gegenüber Kuhmilch oder Formulaslösungen bevorzugt. Für die Verwendung von Probiotica gebe es keine hinreichenden Hinweise, dass diese protektiv sind für die Entstehung bzw. Vermeidung einer NEC (Fallon EM, 2012).

Abbott et al. führen zurzeit eine Multicenterstudie durch, in der 2800 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g oder Geburt unterhalb der 32. SSW in einer kontrollierten, randomisierten Studie mit enteralen Steigerungsmengen von entweder 18 ml/kg/d oder 30 ml/kg/d ernährt werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind zum jetzigen Zeitpunkt (04/2017) noch ausstehend (Abbott J, 2017).

2.3.2 Enterale Ernährung am Universitätsklinikum des Saarlandes

Bezüglich der enteralen Ernährung wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie eine Untersuchung mit langsamer enteraler Nahrungssteigerung durchgeführt. In diese Untersuchung eingeschlossen wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g (69 VLBW und 34 ELBW) im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2010 (Meyer S, 2016).

Auf der Neugeborenen Intensivstation der Universität des Saarlandes wurde ein standardisiertes Ernährungsprotokoll verwendet (Meyer S, 2016). Dieses definierte Steigerungsmengen der enteralen Ernährung sowie den Umgang mit Fütterungs-Komplikationen. Muttermilch wurde als enterale Nahrung bevorzugt, während Spender-Muttermilch nicht verwendet wurde. Die Nahrung wurde alle zwei bis drei Stunden verabreicht und begann nach stattgehabtem Mekoniumabgang. Als Muttermilchersatz wurden Alfaré (Nestlé, Lausanne, Schweiz) oder Prematil (Milupa, Bad Homburg, Deutschland) verwendet. Falls im Laufe der Zeit Muttermilch vorhanden war, ersetzte diese so schnell wie möglich die Ersatzmilch. Volle enterale Ernährung wurde definiert als 150-160 ml/kg/d gefütterte Milch, welche für mehr als einen Tag erfolgte. Der Ernährungsplan war für alle Gewichtsklassen der Neugeborenen gleich. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Inzidenz einer NEC (Bell Stadium \geq 2a) bei 0 von 103 Frühgeborenen lag und damit verglichen mit einer Referenzgruppe vom deutschen neonatalen Netzwerk wesentlich geringer war (Stichtenoth G, 2012). Des Weiteren lag die Rate an NEC in der Frühgeborenen-Intensivstation (Meyer S, 2016) im Klinikum Homburg

in den letzten 10 Jahren $< 0,5\%$, welche weit unter den verzeichneten Raten in der Literatur war, wo die Prävalenz Raten bei ca. 7% liegen (Patel RM, 2012), (Stichtenoth G, 2012). Die Steigerungsmenge der enteralen Nahrung im Klinikum Homburg lag deutlich unter der durchschnittlichen Menge, die in vergleichbaren Studien gegeben wird, wie zum Beispiel in der Studie von Abbott et al (Abbott J, 2017).

3 Zielsetzung

Nach der Geburt zeigen Frühgeborene auf der Intensivstation oft ein inadäquates Wachstum, welches sich in zu geringem Körpergewicht, -länge und Kopfumfang niederschlägt (Wood NS, 2003). Die Gründe hierfür sind multifaktoriell: respiratorische und metabolische Instabilität nach der Geburt und Begleiterkrankungen in der Neonatalperiode (z. B. Atemnotsyndrom, Infektionen, hämodynamischer Ductus arteriosus), Operationen (z. B. PDA-Clip), gastrointestinale Unreife und im Vergleich zu normal geborenen Kindern erhöhter Nährstoffbedarf der wachsenden Frühgeborenen. Aufgrund dieser Besonderheiten in der frühen Neonatalperiode ist die Bereitstellung einer angemessenen Ernährung eine große Herausforderung für die behandelnden Ärzte (Johnson MJ, 2015).

Das Erreichen einer Gewichtszunahme der Frühgeborenen, die der eines normalen Fetus gleicht, gilt gemäß den Leitlinien der *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition* als die beste Voraussetzung für eine gute spätere Entwicklung und das Wachstum der Frühgeborenen (Kleinman RE, 1998). Dieses Ziel ist für Frühgeborene nach der 34. Woche häufig zu realisieren, für VLBW- und ganz besonders für ELBW-Neonaten ist dieses jedoch sehr schwer und fast unmöglich zu erreichen (Kleinman RE, 2004). In verschiedenen Studien zeigte sich, dass ELBW und VLBW deutlich unter den Wachstumskurven von Voigt et al. (Voigt M, 2010) liegen, die sich am intrauterinen Wachstum orientieren (Diekmann M, 2005) (Ehrenkranz RA, 1999).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das parenterale Ernährungsregime (PN) bei Frühgeborenen unter 1500 g in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie mit der bestehenden deutschen Leitlinie für parenterale Ernährung von Frühgeborenen (Jochum F, 2014) zu vergleichen. Das besondere Interesse unserer Untersuchung bestand darin, das Wachstum der Kinder während der Zeit des Nahrungsaufbaus von Geburt bis zum Zeitpunkt der Entlassung zu erfassen und in Bezug zu den Perzentilenkurven von Voigt (Voigt M, 2010) zu setzen. Hierbei lag der Schwerpunkt darauf, die parenteralen Nahrungsbestandteile (Glukose, Aminosäuren und Lipide), die Flüssigkeitsmenge sowie den enteralen Nahrungsaufbau (Beginn, Nahrungsmenge, tägliche Steigerungsmenge und Dauer des Nahrungsaufbaus einschließlich der Kalorienzahl) zu erfassen, zu analysieren und mit den Angaben publizierter

Leitlinien zu vergleichen. Ein weiteres Ziel unserer Untersuchung war es, die Bestandteile in der enteralen Nahrung, d.h. Glukose-, Protein-, Lipid und- Kalorienzahl sowie die verabreichte Menge zu untersuchen. Diese sollte schließlich gemeinsam mit den parenteral verabreichten Substratmengen ein Gesamtbild der verabreichten Nahrung im Vergleich zu aktuellen Leitlinien darstellen. Begleitend erfolgte auch eine Erfassung von typischen Komplikationen einer PN und enteralen Ernährung – insbesondere das Auftreten von metabolischen Entgleisungen in Form einer Hypo- sowie Hyperglykämie.

Des Weiteren wurden im Alter von zwei Jahren anthropometrische Daten für Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang erhoben, sowie der Bayley Scales of Infant Development II Test (Bayley-II) (Bayley N, 2000) zur psychometrischen Testung durchgeführt, um eine Erfassung und Analyse bezüglich der körperlichen und neurologischen Langzeitentwicklung der Frühgeborenen unter 1500 g zu erhalten.

4 Material und Methoden

4.1 Materialien

4.1.1 Allgemeine Materialien

In die vorliegende retrospektive statistische Datenanalyse wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 1. Januar 2009 und 31. Dezember 2010 in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden.

Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission des Saarlandes geprüft und bewilligt (Kennnummer: 203/12). Ausschlusskriterien für die Analyse waren Tod, Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder Malformationen des Gastrointestinaltraktes sowie Unmöglichkeit der vollständigen Datenerhebung während des Nahrungsaufbaus.

Aus den Patientenakten sowie dem elektronischen Patientenarchivierungssystem (SAP, Walldorf) der Frühgeborenen erfasst und für jeden dieser Patienten dokumentiert wurden folgende Parameter:

4.1.2 Parameter bezüglich der Geburt

1. Gestationsalter (GA)
2. Mehrlingsgeburt
3. Geschlecht
4. Intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR)
5. Apgar Werte eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt
6. Nabelarterien-pH-Wert

4.1.3 Anthropometrische Daten

1. Gewicht, Länge, Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt
2. Gewicht, Länge und Kopfumfang nach 1, 2, 3 Wochen zum Zeitpunkt der Entlassung und im Alter von 2 Jahren (korrigiert)
3. Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen

4.1.4 Daten in Bezug auf die Nahrungsaufnahme

1. Parenterale Nahrung:
 - 1.1. Flüssigkeitsmenge (ml/kg/d)
 - 1.2. Glukose (g/kg/d)
 - 1.3. Lipide (g/kg/d)
 - 1.4. Aminosäuren (g/kg/d)
2. Energiemenge parenteral (kcal/kg/d)
3. Energiemenge parenteral und enteral gesamt (kcal/kg/d)

4.1.5 Laborwerte

1. Blutzucker
 - 1.1. Hypoglykämie (Blutzucker < 45 mg/dl)
 - 1.2. Hyperglykämie (Blutzucker > 125 mg/dl)
2. Insulin

Hypoglykämien von Frühgeborenen wurden definiert als Blutzuckerwerte unter 45 mg/dl und Hyperglykämien waren definiert als Blutzuckerspiegel über 125 mg/dl (Bauer K, 2009).

Die tägliche Substratzufuhr an Flüssigkeit, Glukose, Aminosäuren, Lipiden und Energie (kcal) wurde pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, getrennt nach enteraler, parenteraler und gesamter Substratzufuhr ausgewertet. Am ersten Lebenstag wurden die verschiedenen Mengen der verabreichten parenteralen Ernährung in Bezug gesetzt zu den gelebten Stunden an diesem Tag und hochgerechnet auf eine Zeitdauer von 24 Stunden.

Die TPN begann am Universitätsklinikum des Saarlandes unmittelbar nach der Geburt. Die parenterale Nahrungsmenge wurde langsam gesteigert und bis zum Erreichen einer enteralen Nahrungszufuhr von 150-160 ml/kg/d bzw. bei zunehmender Steigerung der enteralen Ernährung dann wieder sukzessive reduziert. Am ersten Lebenstag wurde den Frühgeborenen in der Regel parenteral lediglich Glukoselösung verabreicht. Die Gabe von Lipiden, Proteinen, Vitaminen und Spurenelementen folgte dann an Tag 2. Die parenterale Ernährung wurde täglich zusätzlich mit Spurenelementen, Vitaminlösungen sowie Vitamin A (oral) und Vitamin D (oral) ergänzt.

Als enterale Nahrungszufuhr diente, falls möglich, in erster Linie Muttermilch. Die erste enterale Nahrung erhielt ein Frühgeborenes nach erfolgtem Mekoniumabgang. Als Formulanahrung wurden Alfaré 14 %® (Fa. Nestlé, Schweiz), Prematil® und Prematil HA® (Fa. Milupa, Deutschland) verwendet. Muttermilch wurde mit FM 85® (Fa. Nestlé, Schweiz) ergänzt. Der volle enterale Nahrungsaufbau wurde bei 150-160 ml/kg/d Nahrungsmenge erreicht, die mehr als einen Tag eingehalten werden konnte.

Zur Berechnung der täglichen enteralen Substratmengen pro kg/d für Kohlenhydrate, Proteine und Fette wurde aus vorliegenden Angaben für Alfaré 14 % sowie Muttermilch ein Mittelwert gebildet. Die Mittelwerte für Muttermilch und Alfaré 14 % lauten: 70 kcal Energie, 6,8 g Kohlenhydrate, 1,9 g Proteine, 3 g Lipide pro 100 ml.

Die Werte für Alfaré 14 % betragen pro 100ml 70kcal Energie, 7,3 g Kohlenhydrate, 2,0 g Proteine und 3,4 g für Lipide (Nestlé). 100 ml Prematil HA enthalten 80 kcal Energie, 8,4 g Kohlenhydrate, 2,6 g Proteine und 4g für Lipide (Milupa). Die Angaben für Prematil der Zusammensetzung für 100 ml lauten 80 kcal Energie, 8,4 g Kohlenhydrate, 2,6 g Proteine, 3,9 g Lipide (Milupa). Muttermilch enthält im Mittel 70 kcal Energie, 6,3 g Kohlenhydrate, 1,8 g Proteine, 2,7 g Lipide pro 100 ml (Geist C, 2013).

Die enteralen Substratmengen wurden anschließend zu 100 % zu den entsprechenden parenteralen Mengen dazugerechnet und mit den Leitlinien für parenterale Ernährung verglichen. Um die von uns aufgestellten Arbeitshypothesen entsprechend der Zielsetzung unserer Arbeit zu evaluieren, teilten wir die in die Studie eingeschlossenen Patienten zur besseren Diskriminierung in verschiedene Gruppen auf. Wegen des erheblichen Unterschiedes der Entwicklung ist es in der Neonatologie Standard, gemäß Geburtsgewicht zwei Stratifikationsgruppen zu bilden: VLBW-Neonaten (< 1500 g) und ELBW-Neonaten (< 1000 g).

4.2 Methoden

4.2.1 Vergleich zu publizierten Leitlinien

Um die untersuchten Daten für parenterale und enterale Ernährung unserer Klinik mit spezifischen Empfehlungen von Fachgesellschaften zu vergleichen, wurde die deutsche Leitlinie „Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin“ der DGEM verwendet (Jochum F, 2014). Als Vorlage für den Vergleich dient die folgende Tabelle „Beispiel für den (teil-) parenteralen Nahrungsaufbau bei Früh- und kranken Reifgeborenen“.

		Flüssigkeit (ml/kg/d)		Energie (kcal/kg/d)		Glukose (g/kg/d)		Aminosäuren (g/kg/d)		Lipide (g/kg/d)	
		E	D	E	D	E	D	E	D	E	D
Tag 1	< 1000 g		90				4-8		2	1,5	1,5
	1-1,5 kg		80				4-8		2	1,5	1,5
	< 1500 g	80-90		110-120				1,5-4			
Tag 2	< 1000 g		110				4-8		2,5	2	2
	1-1,5 kg		100				4-8		2,5	2	2
	< 1500 g	100-110		110-120				1,5-4			
Tag 3	< 1000g		130				5-9		3	2,5	2,5
	1-1,5 kg		120				5-9		3	2,5	2,5
	< 1500 g	120-130		110-120				1,5-4			
Tag 4	< 1000 g		150				5-10		3,5	3	3
	1-1,5 kg		140				5-10		3,5	3	3
	< 1500 g	130-150		110-120				1,5-4			
Tag 5	< 1000 g		160				6-12		4	3,5	3,5
	1-1,5 kg		160				6-12		4	3,5	3,5
	< 1500 g	140-160		110-120				1,5-4			

		Flüssigkeit (ml/kg/d)		Energie (kcal/kg/d)		Glukose (g/kg/d)		Aminosäuren (g/kg/d)		Lipide (g/kg/d)	
		E	D	E	D	E	D	E	D	E	D
Tag 6	< 1000 g		160		110-		7-14		4	4	4
	1-1,5 kg		160		150		7-14		4	3,5	3,5
	< 1500 g	160-		110-	110-			1,5-4			
		180		120	150						
Tag 7	< 1000 g		160		110-		7-16		4	3,5	3,5
	1-1,5 kg		160		150		7-16		4	3,5	3,5
	< 1500 g			110-	110-			1,5-4			
				120	150						
Tag 14	< 1000 g		160		110-		7-16		4	3,5	3,5
	1-1,5 kg		160		150		7-16		4	3,5	3,5
	< 1500 g			110-	110-			1,5-4			
				120	150						

Tabelle 1: Beispiel für den (teil-)parenteralen Nahrungsaufbau bei Früh- und kranken Reifgeborenen

Leitlinien:

ESPGHAN (2005, =E)

DGEM (2014, =D)

Nach (Jochum F, 2014) (Koletzko B, 2005)

In den Grafiken bezüglich der Ernährung am Uniklinikum des Saarlandes (Abb. 1-Abb. 5) ist der Bereich, zwischen denen eine parenterale Ernährung liegen sollte, schraffiert dargestellt.

4.2.2 Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren

Am 01.01.2006 trat durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) die „Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen“ 20.09.2005 in Kraft, diese wurde zuletzt am 04.02.2016 aktualisiert (Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung

von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V). Diese Qualitätssicherung besagt, dass alle ehemaligen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g an einer entwicklungsdiagnostischen Nachuntersuchung mittels Bayley-II teilnehmen sollten (Bayley N, 2000).

Der Bayley-II Test beinhaltet Entwicklungstests, die sprachliche, kognitive, fein- und grob-motorische sowie persönlich-soziale Funktionsniveaus eines Kindes untersuchen. Es ist ein Individualtest für Kinder im Alter von ein bis 42 Monaten. Im Jahr 1969 wurde erstmals die *Bayley-Scales of Infant and Toddler Development* veröffentlicht. Diese wurden 1993 überarbeitet, neu standardisiert sowie das Anwendungsalter auf 42 Monate erhöht (Reuner G, 2007). Die Mental Scale bzw. kognitive Scala beinhaltet 178 Items, welche durch konkrete Handlungen oder sprachliche Reaktionen gelöst werden können. Diese werden durch Beobachtungssitems ergänzt. Die Motor Scale bzw. motorische Scale beinhaltet 111 Items. Mit Hilfe dieser kann das kindliche Verhalten in der Untersuchungssituation eingeschätzt werden. Die jeweiligen Ergebnisse werden in einem Protokollbogen festgehalten. Aus den gelösten Aufgaben werden anschließend Rohwerte errechnet. Diese werden in einen MDI (*Mental Developmental Index*), sowie PDI (*Psychomotor Developmental Index*) mit einer Standardabweichung=15 und Mittelwert=100 umgewandelt. Des Weiteren kann für jeden Rohwert ein Entwicklungsalter angegeben werden (Reuner G, 2007). Dieser Test ist als Normalverteilung einer standardisierten Stichprobe von sogenannten Rohwerten definiert, welche auf der Bevölkerungsverteilung der USA von 1988 basiert. Dies bedeutet, dass der Normbereich zwischen 85 und 115 liegt. Ein Ergebnis, das geringer als 85 Punkte ist, bedeutet unterdurchschnittlich, und ein Wert über 115 wird als überdurchschnittliche Leistung bewertet (Bayley N, 2000). Der Bayley II MDI untersucht die kognitive Entwicklung durch die Bewertung von sensorischer Wahrnehmung, Wissen, Gedächtnis, Problemlösen und frühe Sprache. Der MDI misst so eine Kombination von früher Kognition und Sprachentwicklung. Diese Kombination lässt nicht genau darauf schließen, ob ein geringer MDI Wert auf Sprachfertigkeiten, Kognition oder beides zurückzuführen ist (Bayley N, 2000). Die hier verwendete deutsche Version ist eine Übersetzung der Iteminstruktionen der Motor und Mental Scale ins Deutsche (Reuner G, 2007). Für die Untersuchung dieser Arbeit wurde lediglich die kognitive Entwicklung mittels MDI betrachtet (Bayley 1993).

Insgesamt gingen 42 Frühgeborene in die Auswertung des MDI des Bayley II ein. Davon waren 13 Kinder ELBW- und 29 VLBW-Neonaten.

4.2.3 Statistische Auswertung

Die Erhebung der Datensätze erfolgte aus der Computerdatenbank der UKSH (SAP, Walldorf, Deutschland). Für die Analyse der ermittelten Kinder wurden die stationären Patientenakten eingesehen und retrospektiv analysiert. Für die statistischen Berechnungen und Darstellungen wurden die Ergebnisse der VLBW- und ELBW Kinder nach der Datenerhebung anonymisiert und auf einem Windows 7- PC in eine Datendatei des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics 19 (Illinois, USA) eingetragen und ausgewertet. Die Häufigkeitstabellen, Kurven- und Säulendiagramme sowie die Mittelwerttabellen wurden nach der Auswertung durch das SPSS-Programm und Bearbeitung in Microsoft Excel grafisch dargestellt und in Microsoft Word übernommen. Die verschiedenen Variablen wurden mit Hilfe des *Kolmogorov-Smirnow-Tests* auf Normalverteilung geprüft. Bei kategorialen Daten wurden die Häufigkeiten mittels Kreuztabellen dargestellt. Bei Annahme der Hypothese auf Normalverteilung wurde der Mittelwert mit Standardabweichung angegeben, bei Ablehnung der Median. Zur statistischen Berechnung verwendeten wir für unabhängige Stichproben mit Normalverteilung den *t-Test*, für unabhängige Stichproben ohne Normalverteilung den *Wilcoxon-Mann-Whitney-Test* und für kategoriale Daten den *Chi-Quadrat-Test*. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

In die Studie eingeschlossen wurden alle im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.12.2010 im Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg geborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g. Von diesen 120 Frühgeborenen wurden 100 in die Auswertung eingeschlossen. Von den 20 ausgeschlossenen Kindern starben 14 unmittelbar nach der Geburt. Ihre Todesursache stand nicht im Zusammenhang mit der parenteralen Ernährung. Sie wurden im Schnitt in der $27+3 \pm 3+3$ Schwangerschaftswoche ($24+0-35+0$ SSW) geboren und das Geburtsgewicht der verstorbenen Kinder lag im Mittel bei 712 ± 148 g ($480-980$ g). Drei Kinder wurden wegen gastrointestinaler Malformationen ausgeschlossen (Gastrochisis (1), Ösophagusatresie (1), Omphalozele (1)). Ein Kind wurde ausgeschlossen, da es in der Zeit des Nahrungsaufbaus in ein anderes Krankenhaus verlegt wurde. Die restlichen drei Kinder konnten aufgrund fehlender Datensätze nicht mit in die Auswertung aufgenommen werden.

5.2 Patientenbasisdaten

5.2.1 Peripartale Daten

Pränatal erfolgte, um die Überlebenschancen der Frühgeborenen zu verbessern, in den meisten Fällen (97/100) eine maternale Steroidgabe. 15 Mütter erhielten einen Zyklus Steroide und 82 zwei Zyklen. In der Gewichtsgruppe 1 erhielt eine Mutter keinen Zyklus, 5 einen und 27 Mütter 2 Zyklen Steroide. In der Gewichtsgruppe 2 erhielten 2 Mütter keinen Zyklus, 10 einen und 55 Mütter zwei Zyklen Steroide.

Die wichtigsten demografischen Parameter des untersuchten Patientenkollektives sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

	Alle Kinder N=100	Gewichtsgruppe 1 (< 1000 g) N=33	Gewichtsgruppe 2 (1001-1500 g) N=67	p-Werte
Gestationsalter (SSW in Wochen) Mittelwert ± SD	29+4 ± 2+3 (24+3-34+1)	27+5 ± 2+2 (24+3-32+5)	30+4 ± 1+6 (26+1-34+1)	0,00
Geburtsgewicht (g) Mittelwert ± SD	1120,4 g ± 260 (570-1490 g)	806,8 ± 115 g (570-985 g)	1272,4 ± 149,6 g (1000-1490 g)	0,00
Geburtslänge (cm)	(98/100) 37,5 ± 3 cm (31-43 cm)	(31/33) 34,3 cm ± 2cm (31-38 cm)	(67/67) 39,1 cm ± 2cm (35-43 cm)	0,00
Geburtskopfumfang (cm)	(98/100) 26,2 cm ± 2,1 cm (21-30 cm)	(31/33) 23,9cm ± 1,5cm (21-26,5 cm)	(67/67) 27,3 cm ± 1,5cm (23,5-30 cm)	0,00
Mehrlinge				0,4
Einling	70	26	44	
Zwilling	21	5	16	
Drilling	9	2	7	
APGAR				
1´	6 (99/100)	5 (32/33)	6 (67/67)	0,005
5´	8 (97/100)	7 (31/33)	8 (66/67)	0,06
10´	9 (91/100)	8 (29/33)	9 (64/67)	0,02
Nabelarterien-pH-Wert	7,3	7,3	7,3	0,6
Aufenthaltsdauer (Tage)	68,5 ± 26,8 (12-141)	90,1 ± 25,9 (33-141)	57,9 ± 20,1 (12-139)	0,00

Tabelle 2: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Gestationsalters (GA), des Geburtsgewichts, der Geburtslänge, des Geburtskopfumfangs, der Anzahl von Mehrlingsgeburten, des APGAR- Scores und des Nabelschnur pH-Wertes

5.2.2 Small for Gestational Age

Bezüglich des Geburtsgewichts befanden sich von den 100 Neugeborenen 79 bei der Geburt über dem 10. Perzentil nach den Perzentilenkurven nach *Voigt et al.* (Voigt et al. 2010). Es befanden sich somit 21 Frühgeborenen mit dem Geburtsgewicht unterhalb dem 10. Perzentil (SGA= *Small for Gestational Age*). Von den SGA-Kindern befanden sich 11 in

Gewichtsgruppe 1 und 10 in Gewichtsgruppe 2. Die beiden Gewichtsgruppen unterscheiden sich darin nicht signifikant voneinander.

Signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich

ELBW- und VLBW- Kinder unterschieden sich bezüglich des Geburtsgewichts ($p=0,031$), Gestationsalters ($p=0,0$), Geburtslänge ($p=0,0$), Geburtskopfumfangs ($p=0,0$) und APGAR 1 ($p=0,005$) und APGAR 10 ($p=0,019$) signifikant voneinander. Bezüglich der Geschlechtsverteilung, Mehrlingsgeburten, APGAR 5 und Nabelschnur-pH unterschieden sich die beiden Gewichtsgruppen nicht signifikant voneinander.

5.3 Komplikationen

In Tabelle 3 sind die Komplikationen katheterassoziierte Septikämien, Atemnotsyndrom (ANS), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) sowie Frühgeborenenretinopathie (ROP) und deren Vorkommen dargestellt.

Die unterschiedlichen Gewichtsgruppen der Frühgeborenen unterschieden sich bezüglich der katheterassoziierten Septikämien, des ANS und IVH nicht signifikant voneinander. Bezüglich BPD und ROP bestand ein signifikanter Unterschied in den beiden Gewichtsgruppen.

Katheterassoziierte Septikämien (7/100)	Atemnotsyndrom (ANS) bzw. Respiratoric Distress Syndrome (RDS) (93/100)	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) (29/100)	Intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) (19/100)	Frühgeborenenretinopathie (49/100)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koagulase-negative Staphylokokken (6/7) ▪ Staphylokokkus aureus (1/7) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Behandlung: 9/93 ▪ Sauerstoff via Nasensonde: 1/93 ▪ Continuous Positive Airway Pressure (CPAP): 27/93 ▪ Intubation und Beatmung: 28/93 ▪ Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFO): 35/93 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad I 15/29 ▪ Grad II 6/29 ▪ Grad III 8/29 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < Grad III: 13/19 ▪ Grad III: 3/19 ▪ Grad IV: 3/19 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad I: 24/49 ▪ Grad II: 16/49 ▪ Grad III: 4/49 ▪ Grad III+: 4/49 ▪ Laserbehandlung mit folgendem Narbenstadium: 1/49

Tabelle 3: Komplikationen der Frühgeborenen

5.4 Ernährung am Universitätsklinikum des Saarlandes

5.4.1 Flüssigkeitszufuhr

Die verabreichten enteralen und parenteralen Flüssigkeitsmengen in unserer Studie sind in Abb. 1 dargestellt. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass am ersten Lebenstag die verabreichte Flüssigkeitsmenge ausschließlich aus der PN bestand. Diese betrug 63 ± 19 ml/kg. Die parenterale Flüssigkeitszufuhr wurde bis auf ein Maximum von 116 ± 25 ml/kg an Tag 6 gesteigert. Abgesehen von MEF begann die enterale Flüssigkeitszufuhr an Tag 2. Sie nahm zu bis auf ein Maximum von $127 \pm 42,5$ ml/kg an Tag 21 (siehe Abb. 1).

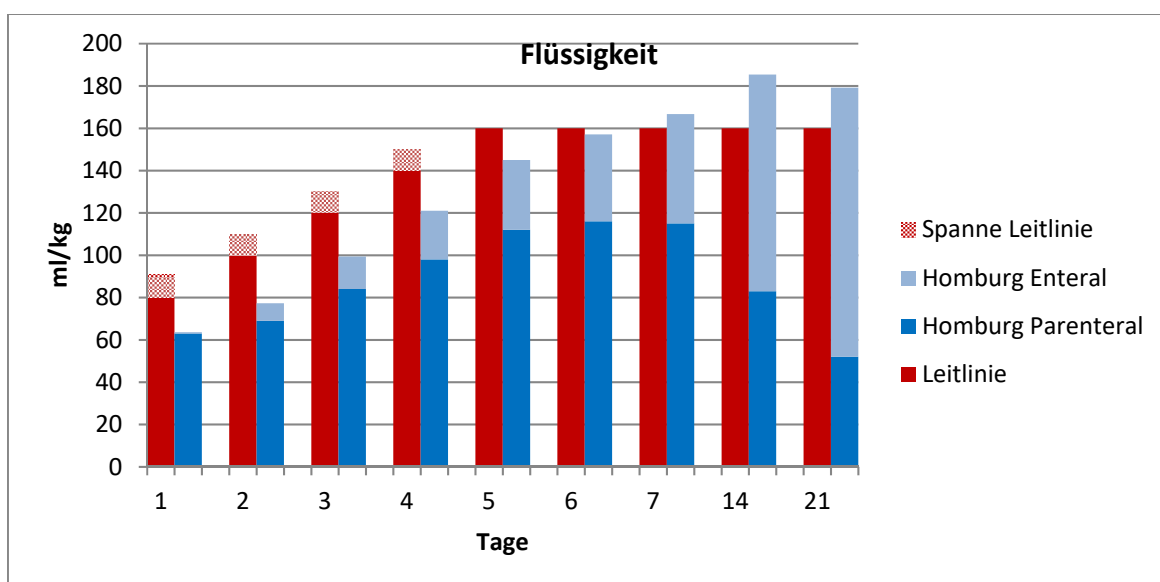


Abbildung 1: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Flüssigkeit in ml/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21

5.4.2 Glukosezufuhr

Abbildung 2 zeigt die verabreichten enteralen und parenteralen Glukosemengen. In unserer Studie begann die Verabreichung von parenteraler Glukose am ersten Lebenstag. Diese wurde bis auf ein Maximum an Tag 6 gesteigert und bis zu Tag 21 auf das Minimum reduziert. Die enterale Glukosemenge war bis zum 3. Lebenstag unter 1 g/kg/d. Sie wurde bis auf ein Maximum an Tag 21 gesteigert.

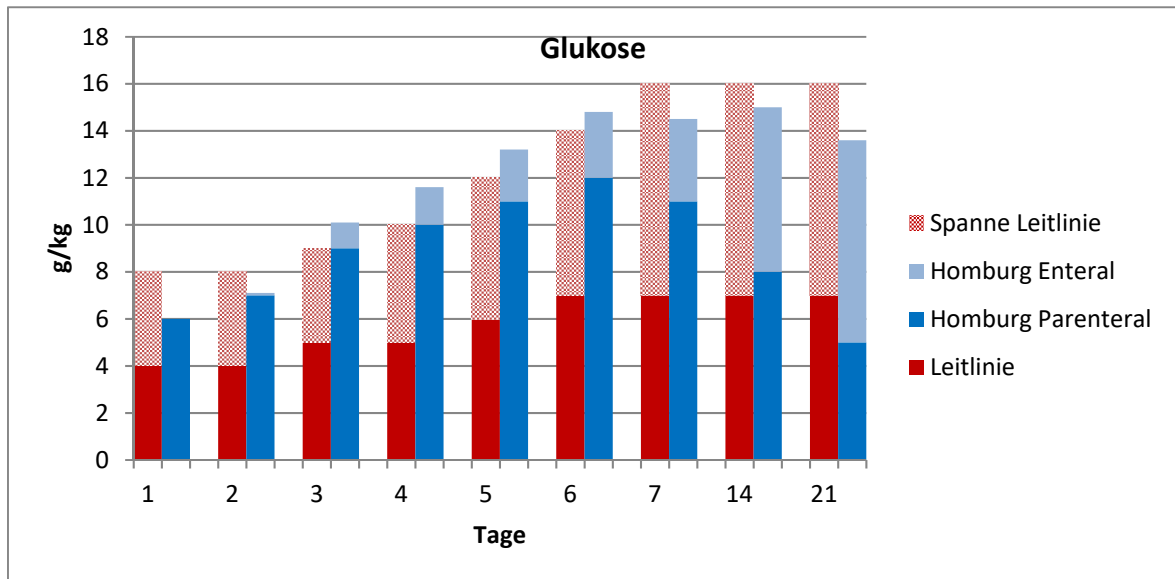


Abbildung 2: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Glukose in g/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21

5.4.3 Lipidzufuhr

Die parenteral verabreichte Menge der Lipide im Universitätsklinikum lag zwischen 0 g/kg an Tag 1 und maximal $1,8 \pm 0,4$ g/kg an Tag 7. Die enterale Lipidzufuhr wurde ebenfalls am zweiten Lebenstag begonnen (siehe Abb. 3).

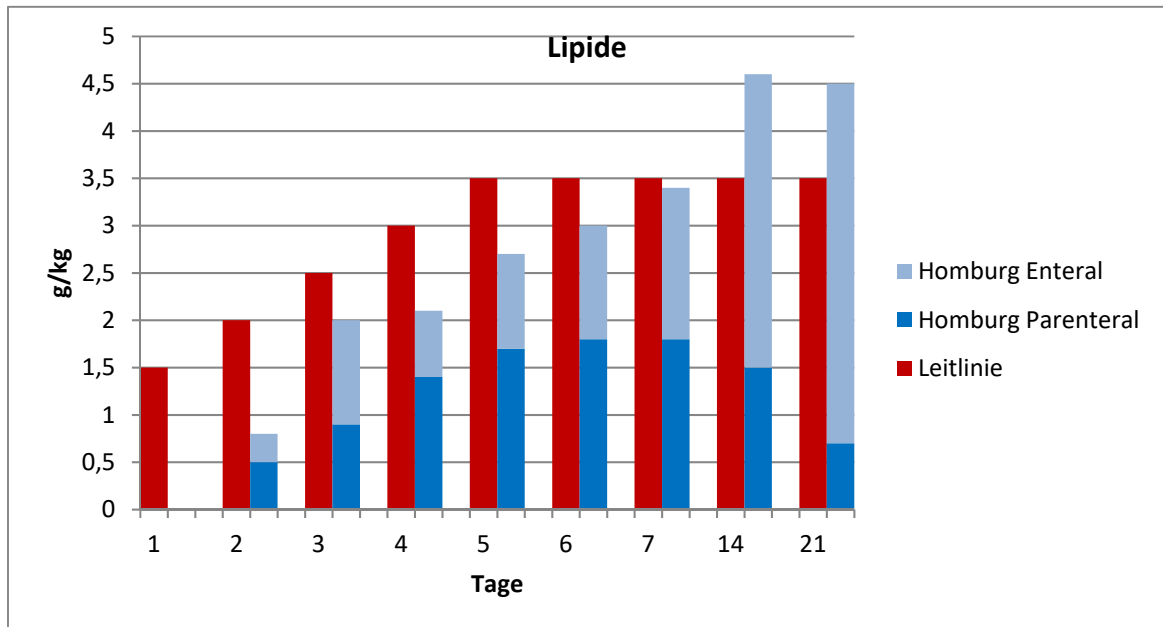


Abbildung 3: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Lipide in g/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21

5.4.4 Aminosäurezufuhr

Im Klinikum Homburg wurde in der ersten Lebenswoche eine Menge von $0-1,7 \pm 0,1-0,4$ g/kg/d Aminosäuren verabreicht. Die parenterale Aminosäurezufuhr begann am zweiten Lebenstag und bis zum siebten Lebenstag fand eine kontinuierliche Steigerung statt. Die enterale Aminosäurezufuhr begann ebenfalls an Tag 2. Sie wurde bis auf ein Maximum Tag 21 gesteigert (siehe Abb. 4).

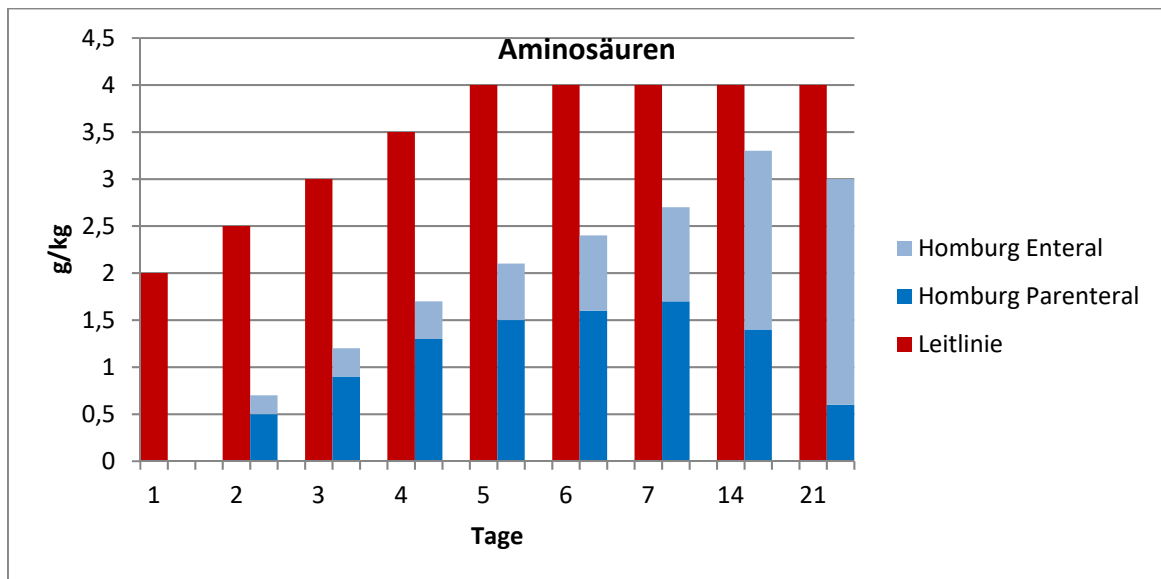


Abbildung 4: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Aminosäuren in g/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21

5.4.5 Energiezufuhr

Abbildung 5 zeigt die verabreichten enteralen und parenteralen Energiemengen in Homburg. Am ersten Lebenstag betrug die parenterale Energiemenge 25 ± 8 kcal/kg. Diese wurde kontinuierlich gesteigert bis auf ein Maximum an Tag 6 und ab dann wieder reduziert bis an Tag 21. Die enterale Energiezufuhr begann am zweiten Lebenstag und wurde bis auf ein Maximum an Tag 21 gesteigert.

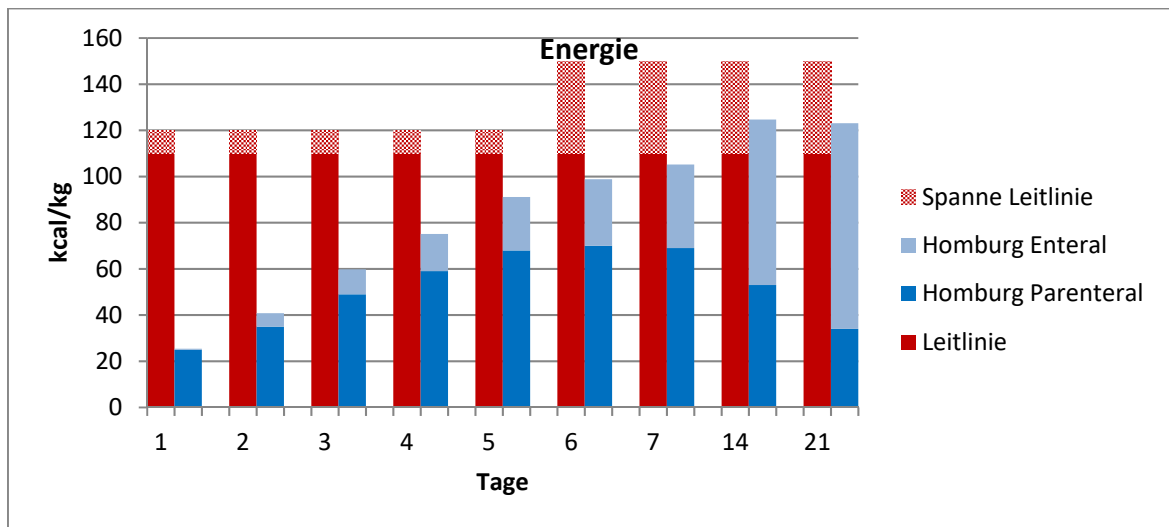


Abbildung 5: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Energie in kcal/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21

In Abb. 6 ist die verabreichte parenterale Energiemenge im Gruppenvergleich von VLBW und ELBW dargestellt. Vergleicht man Gewichtsgruppe 1 und 2, so zeigte sich, dass durchschnittlich in der Gewichtsgruppe 1 eine geringere parenterale Kalorienanzahl verabreicht wurde. Des Weiteren wurde in der Gewichtsgruppe 1 später begonnen, die parenterale Kalorienanzahl zu reduzieren. Die beiden Gewichtsgruppen unterschieden sich an den Tagen 4 bis 6 ($p=0,0-0,02$) sowie 12 bis 17 ($p=0,001-0,03$) signifikant voneinander.

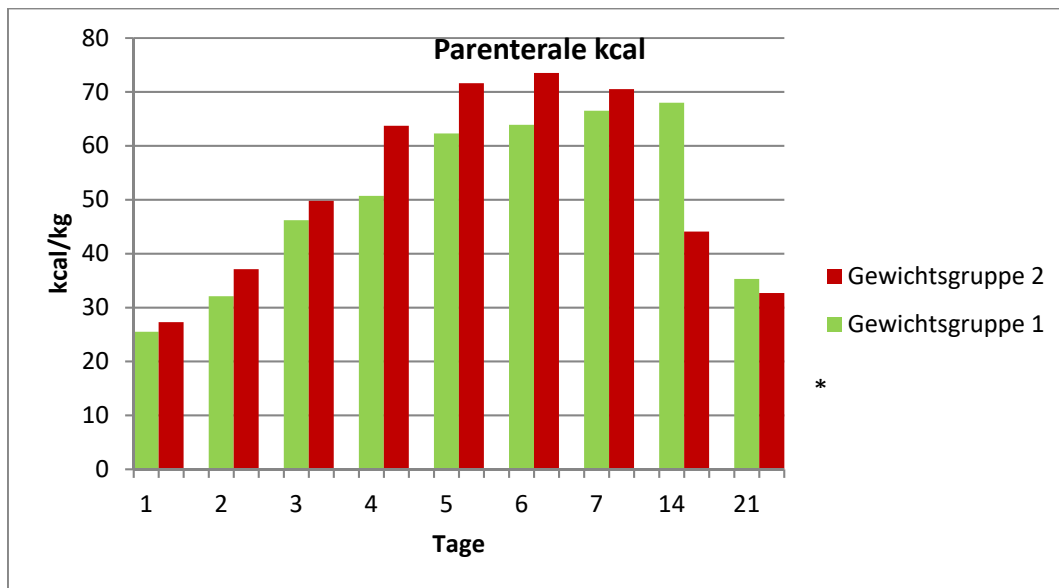


Abbildung 6: Darstellung der verabreichten parenteralen kcal-Mengen im Gruppenvergleich an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21

* $p < 0,05$ an den Tagen 4-6 und 12-17

5.5 Verlauf der anthropometrischen Daten

5.5.1 Aufenthaltsdauer (Tage)

Insgesamt (n=100) lag die Aufenthaltsdauer durchschnittlich bei $68,5 \pm 26,8$ Tagen (Spanne: 12-141) danach wurden die Frühgeborenen entlassen oder in ein anderes Krankenhaus verlegt. Bezüglich der Aufenthaltsdauer der beiden Gewichtsgruppen zeigte sich ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Unterschied. Die Kinder der Gewichtsgruppe 2 (n=67) hatten im Mittel einen 32,2 Tage kürzeren Krankenhausaufenthalt ($57,9 \pm 20,1$; Spanne: 12-139). Die ELBW-Kinder (n=33) waren im Mittel $90,1 \pm 25,9$ Tage (Spanne: 33-141) im Krankenhaus und wurden dann entlassen oder verlegt.

5.5.2 Gewichtsverlauf (g)

Das mittlere Geburtsgewicht der Neonaten betrug $1120,4 \pm 260,2$ g (Spanne: 570-1490 g). Der Gewichtsverlauf zeigt, dass es im Mittel ab dem 4. Lebenstag zu einer Gewichtsabnahme kam, welche kontinuierlich bis Tag 7 anhielt. Das niedrigste mittlere Gewicht lag an Tag 6 mit $1089,7 \pm 236,9$ g vor. Am 8. Lebenstag begann das Gewicht der Frühgeborenen wieder zu steigen und das Geburtsgewicht wurde erneut erreicht. Das Gewicht fiel ab Tag 8 nicht mehr unter das mittlere Geburtsgewicht (siehe Abb. 7).

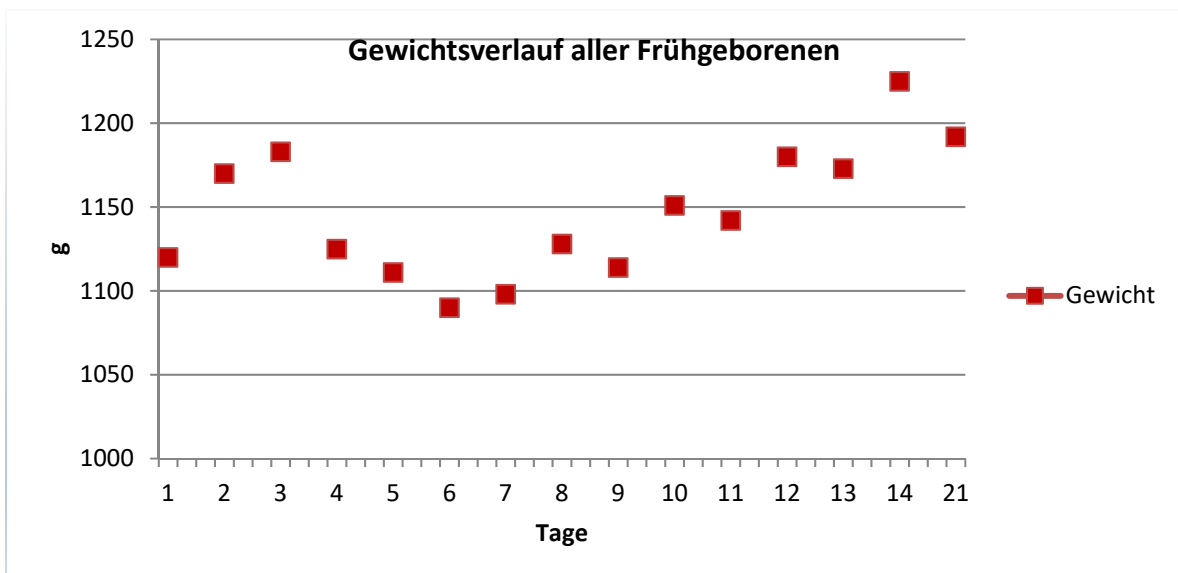


Abbildung 7: Gewichtsverlauf aller Frühgeborenen in g

Das mittlere Geburtsgewicht der Gewichtsgruppe 1 lag bei $805,6 \pm 114,2$ g (Spanne: 570-980 g). Bei Entlassung oder Verlegung in ein anderes Krankenhaus wogen diese Kinder im Mittel $2711,5 \pm 585,5$ g (Spanne: 1030-3630).

Das Geburtsgewicht der Gewichtsgruppe 2 lag im Mittel bei $1272,4 \pm 146,1$ g (Spanne: 1000-1490 g). Bei Entlassung oder Verlegung in ein anderes Krankenhaus lag das mittlere Gewicht bei $2593,7 \pm 355,3$ g (Spanne: 1540-3630), was eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 50,0 % bedeutete. Das Geburtsgewicht erreichten alle Frühgeborenen (n=96) im Mittel nach $11,1 \pm 5,1$ (Spanne: 2-28 d) Tagen. Vergleicht man die beiden Gewichtsgruppen bezüglich der Tage, die bis zum Erreichen des Geburtsgewichts im Mittel vergangen waren, zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,8$). Die ELBW-Kinder (n=31) erreichten das Geburtsgewicht im Mittel nach $11,4 \pm 5,1$ Tagen (Spanne: 2-21) und die VLBW-Kinder (n=65) nach $11,00 \pm 5,2$ (Spanne: 3-28 d) Tagen.

Der Gewichtsverlauf während der ersten 21 Lebenstage, nach Gewichtsgruppen getrennt, ist in Abbildung 8 dargestellt.

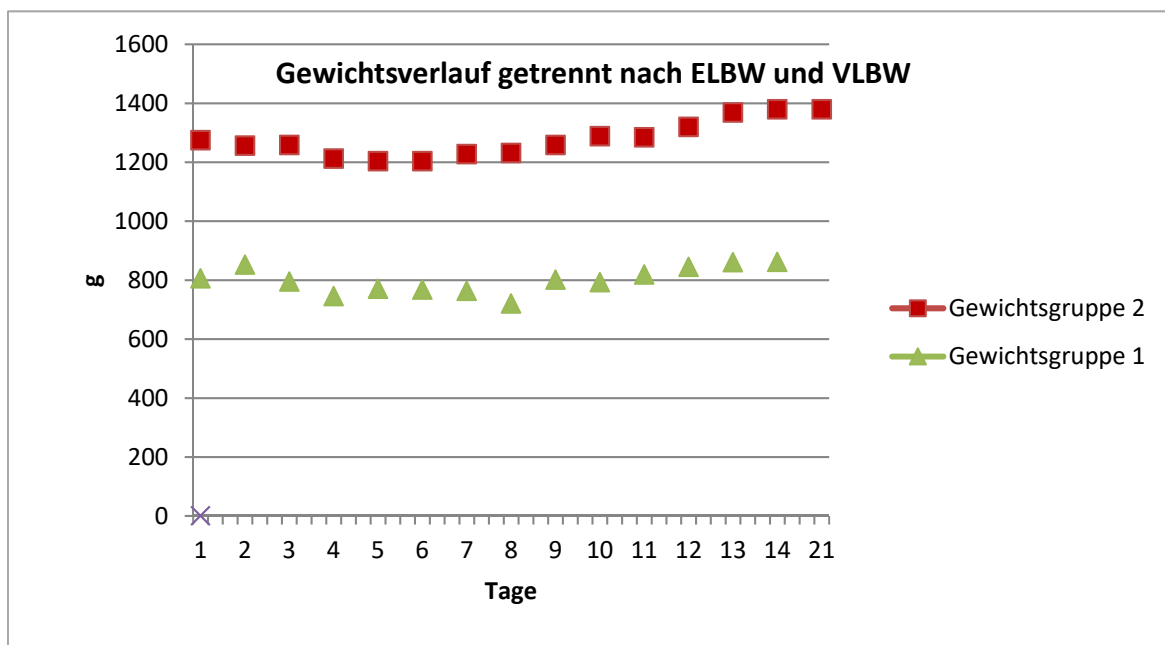


Abbildung 8: Gewichtsverlauf getrennt nach ELBW und VLBW

5.5.3 Wachstum im Verlauf

Im Geburtsalter, nach einer, zwei und drei Wochen wurden getrennt für Jungen und Mädchen jeweils die Perzentilenkurven nach Voigt (Voigt et al. 2010) berechnet. Die Kurven im Verlauf von der Geburt sowie im Alter von 1, 2 und 3 Wochen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Jungen (N=50)	Geburt	Alter 1 Woche	Alter 2 Wochen	Alter 3 Wochen
Körpergewicht (Perzentilen)	29,1 ± 20,4 (0-75) N=50	12,9 ± 11,9 (0-46) N=49	10,4 ± 9 (0-34) N=49	8,5 ± 8,9 (0-36) N=48
Körperlänge (Perzentilen)	27,6 ± 21,6 (0-62) N=50	16,9 ± 18,8 (0-61) N= 49	17,6 ± 19,6 (0-77) N= 49	16,3 ± 16,4 (0-64) N=42
Kopfumfang (Perzentilen)	19,5 ± 17 (0-56)	9,7 ± 12,3 (0-58) N=49	8,6 ± 11,2 (0-46) N=49	9 ± 16,6 (0-100) N=42

Mädchen (N=50)	Geburt	Alter 1 Woche	Alter 2 Wochen	Alter 3 Wochen
Körpergewicht (Perzentilen)	26,4 ± 21,0 (0-88) N=50	13 ± 13,4 (0-63) N=46	12,1 ± 12,8 (0-68) N=46	10,2 ± 12,2 (0-60) N=45
Körperlänge (Perzentilen)	24,8 ± 24,7 (0-81) N=50	20,7 ± 21,7 (0-70) N=46	22,2 ± 21 (0-76) N=45	19,4 ± 20,9 (0-67) N=41
Kopfumfang (Perzentilen)	19,1 ± 21,3 (0-100) N=50	12,5 ± 20,4 (0-100) N=46	12,6 ± 16,9 (0-94) N=45	12,1 ± 18,7 (0-92) N=40

Tabelle 4: Perzentilen im Verlauf nach Voigt (Voigt et al. 2010) getrennt nach Geschlecht

5.5.4 Nachuntersuchung: Anthropometrische Daten im Alter von 2 Jahren (korrigiert)

Es erfolgte im Alter von korrigiert zwei Jahren der ehemaligen Frühgeborenen eine Untersuchung der auxologischen Daten (Körpergewicht, Körperlänge sowie Kopfumfang). Hier für wurden Perzentilen auf Basis der Perzentilenkurven der WHO (World Health Organization 2006, World Health Organization 2007) erstellt. An der Untersuchung nahmen 53 der 100 Frühgeborenen Teil. Die Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Jungen (Alter 2 Jahre korrigiert)	
Körpergewicht (kg) n=30	11,1 ± 1,3 (8,6-13,3) 25.-50. Perzentil
Körperlänge (cm) n=30	85,7 ± 3,9 (74-93,5) 25.-50. Perzentil
Kopfumfang (cm) n=30	48,3 ± 1,5 (45,5-51) 50. Perzentil
Mädchen (Alter 2 Jahre korrigiert)	
Körpergewicht (kg) n=23	10,7 ± 1,3 (8,2-13,3) 25.-50. Perzentil
Körperlänge (cm) n=22	85,6 ± 3,8 (79-94,8) 50. Perzentil
Kopfumfang (cm) n=22	47,7 ± 2,8 (44,5-58) 75. Perzentil

Tabelle 5: Daten der Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren für Mädchen und Jungen getrennt nach Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang

5.5.5 Nachuntersuchung mittels Bayley II- Test im Alter von 2 Jahren (korrigiert)

Abbildung 9 zeigt die Untersuchung mittels Bayley II der ELBW. Insgesamt wurden 13 Kinder der 33 ELBW mit dem MDI des Bayley II getestet. Es zeigte sich dabei, dass 7 Kinder im Normbereich waren und 6 Kinder unterdurchschnittlich abschnitten.

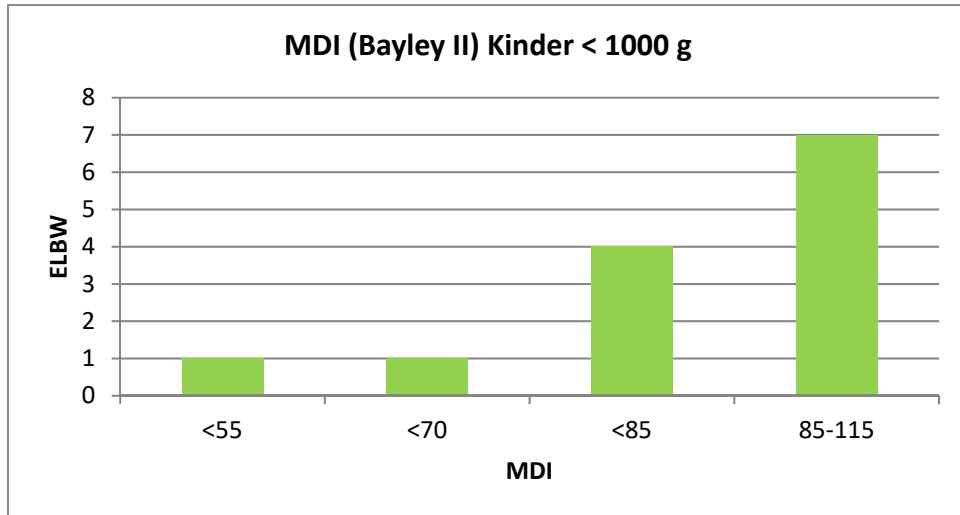


Abbildung 9: Kinder < 1000 g nach MDI

Abbildung 10 zeigt die Untersuchung mittels Bayley II der VLBW. Insgesamt wurden 29 Kinder der 67 VLBW mit dem MDI des Bayley II getestet. Es zeigte sich dabei, dass 26 Kinder im Normbereich waren und 3 Kinder unterdurchschnittlich abschnitten.

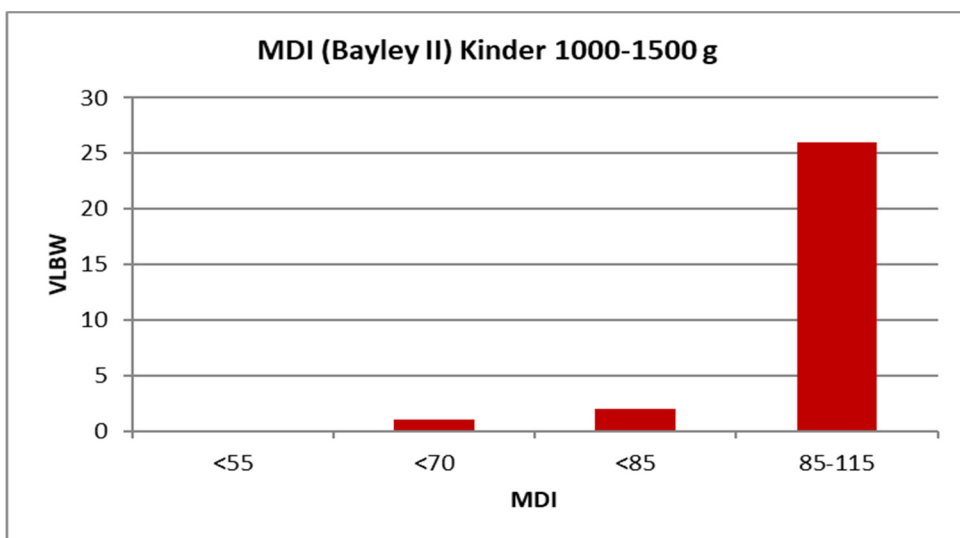


Abbildung 10: Kinder 1000-1500 g nach MDI

5.6 Hypo- und Hyperglykämien, Insulingabe

Die Dokumentation der Hypo- und Hyperglykämien sowie Insulingabe fand im Zeitraum der parenteralen Ernährung der Frühgeborenen statt. Eine parenterale Ernährung, die mindestens über den Zeitraum von zwei Wochen andauerte, wurde für 87 Frühgeborene verzeichnet.

5.6.1 Hypoglykämien

In den ersten Lebenstagen aller Frühgeborenen unter 1500 g lag ein vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien vor. Am ersten Lebenstag lag bei 8 % (7/87) der Frühgeborenen eine Hypoglykämie vor. Das maximale Auftreten war am zweiten Lebenstag bei 12,6 % (11/87). Der niedrigste vorkommende Wert lag dabei bei 9 mg/dl. Am 14. Lebenstag wurde noch bei einem Frühgeborenen eine Hypoglykämie verzeichnet. In Abb. 10 sind die Anzahl an Hypoglykämien sowie Insulingaben abgebildet.

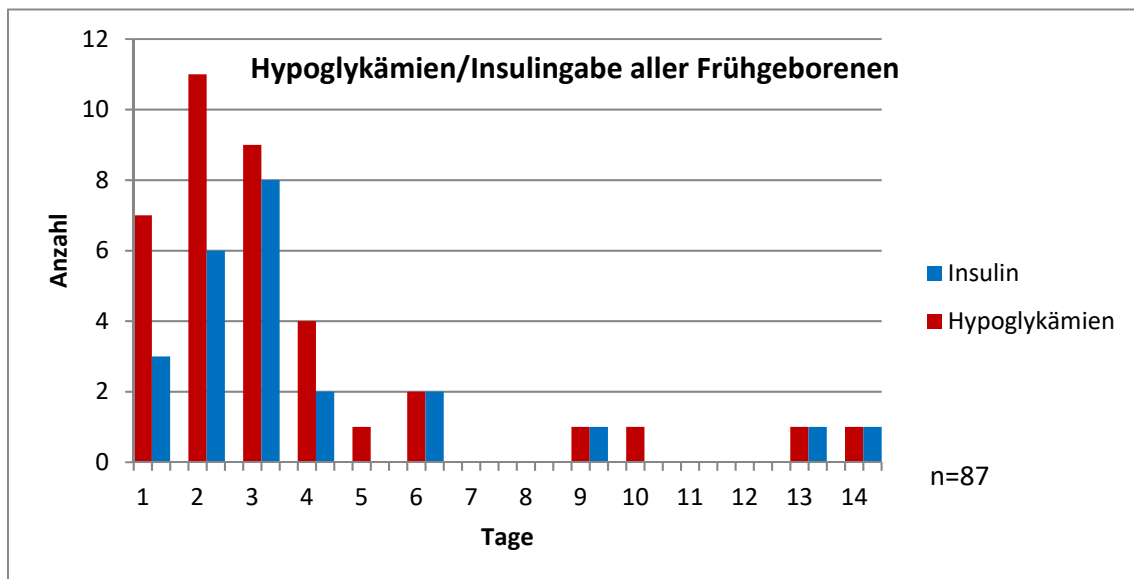


Abbildung 11: Anzahl an Hypoglykämien und insulinbedingter Hypoglykämien aller Frühgeborenen

Es lagen bezüglich der Hypoglykämien nur am zweiten Lebenstag signifikante Unterschiede bei beiden Gewichtsgruppen vor. In der Gewichtsgruppe 1 litten 8 Kinder an Hypoglykämien und in der Gewichtsgruppe 2 waren es 3 Kinder ($p=0,01$).

Bei der Gewichtsgruppe 2 zeigten sich ab dem fünften Lebenstag keine Hypoglykämien mehr, bei Gewichtsgruppe 1 traten sie bis zum Tag 14 noch vereinzelt auf.

5.6.2 Hyperglykämien

Zu Beginn zeigte sich bei der überwiegenden Anzahl aller Frühgeborenen eine Hyperglykämie (siehe Abb. 12). Die meisten Hyperglykämien traten am vierten Lebenstag auf, an dem bei (62/87) 71,3 % der untersuchten Frühgeborenen eine Hyperglykämie vorlag. Die Zahl der Hyperglykämien sank bis zum 14. Lebenstag, an dem nur noch bei 9 % der Kinder (22/87) eine Hyperglykämie auftrat. Es wurden an neun Tagen Hyperglykämien mit einem Wert über 300 mg/dl verzeichnet mit einem Maximalwert von 425. Im Mittel gesehen lagen die Werte der Hyperglykämien zwischen $161,1 \pm 43,3$ mg/dl und $193,6 \pm 50,5$ mg/dl. Am ersten Lebenstag erhielten 14 Neugeborene Insulin. An Tag 2 erhielten mit 25 Kindern die höchste Anzahl Insulin. Bis zur zweiten Woche bekamen immer weniger Kinder Insulin verabreicht, an Tag 14 waren es noch acht Frühgeborene.

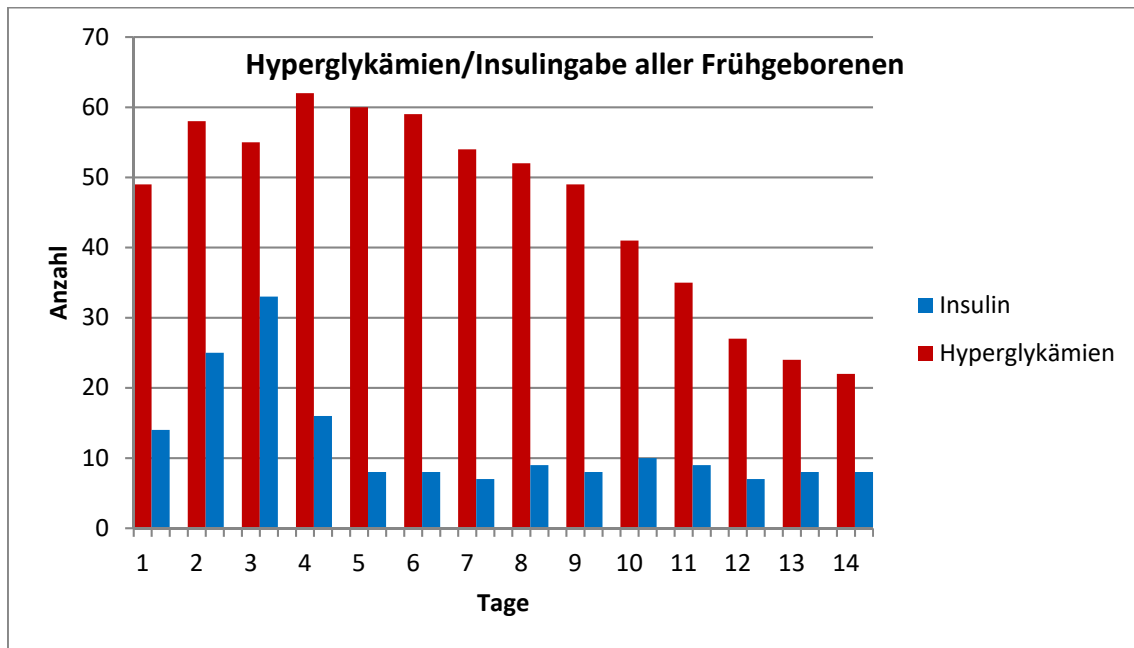


Abbildung 12: Anzahl der Kinder mit Hyperglykämien und Anzahl der Insulingaben von Tag 1 bis 14

Vergleicht man die beiden Gewichtsgruppen miteinander, wie in Abbildung 13 dargestellt, dann zeigte sich, dass bei den Frühgeborenen unter 1000 g häufiger Hyperglykämien vorlagen. Bis auf den 4. Lebenstag lagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gewichtsgruppen vor (vgl. Tabelle 6). Die Hyperglykämierate war bei Gewichtsgruppe 1 am sechsten Lebenstag (29/33) am höchsten. Das Vorkommen minimierte sich bis zum

14. Tag auf 48 % (16/33). Bei der Gewichtsgruppe 2 lag die maximale Anzahl am 4. Tag (36/54), an Tag 14 hatten lediglich noch 11 % (6/54) der Kinder eine Hyperglykämie.

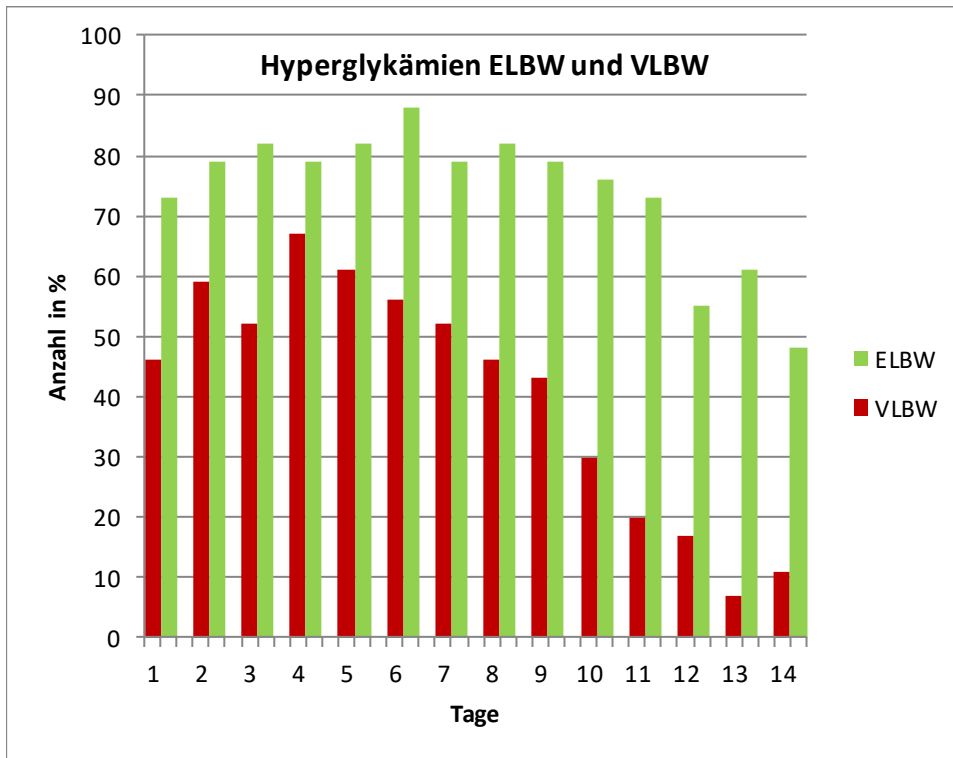


Abbildung 13: Anzahl an Hyperglykämien im Vergleich ELBW und VLBW in Prozent

Die Signifikanzen (p-Werte) bezüglich der Hyperglykämien zwischen den ELBW und VLBW ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
p-Werte	0,02	0,06	0,005	0,2	0,04	0,002	0,012	0,001	0,001	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 6: p-Werte Gruppenvergleich Hyperglykämien ($p < 0,05$)

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung

In unserer retrospektiven klinischen Studie wurde die parenterale Ernährung in Zusammenhang mit der enteralen Nahrungsaufnahme von Frühgeborenen < 1500 g am Universitätsklinikum des Saarlandes in den Jahren 2009 bis 2010 untersucht. Dabei wurden für insgesamt 100 Frühgeborene die parenteral zugeführten Mengen von Flüssigkeit, Kohlenhydraten, Aminosäuren und Fetten sowie die zugeführte Kalorienmenge für die ersten 21 Lebenstage ausgewertet und mit den Empfehlungen publizierter Leitlinien (DGEM) verglichen. Zusätzlich wurden die enteral verabreichten Substratmengen für Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fette und Kalorien einschließlich der enteralen Flüssigkeitsmenge ermittelt und so die Gesamtmenge, die den Frühgeborenen verabreicht wurde, berechnet.

6.2 Enterale Ernährung am Universitätsklinikum des Saarlandes

Das enterale Ernährungsregime am Universitätsklinikum des Saarlandes für Kinder unter 1500 g wurde bereits in der Untersuchung von Meyer et al. genauer analysiert (Meyer S, 2016). Die Verwendung halbstandardisierter enteraler Ernährungsprotokolle gab die Steigerungsmengen sowie die Handhabung bei Fütterungsproblemen in dieser Kohorte vor. Es wurde bevorzugt Muttermilch verwendet, Spendermilch war unzulässig. Die enterale Ernährung begann nach stattgehabtem Mekoniumabgang und wurde im Abstand von Stunden gefüttert. Es wurde Muttermilch mit FM 85 (Fa. Nestlé, Schweiz) ergänzt. Als Formulanahrungen dienten in Homburg Alfaré 14 % (Fa. Nestlé, Schweiz), Prematil und Prematil HA (Fa. Milupa, Deutschland). Die TPN begann am ersten Lebenstag und wurde mit der Etablierung der vollen enteralen Ernährung von 150-160 ml/kg/d beendet.

6.3 Vergleich parenteraler Ernährung zu publizierten Leitlinien

Wie heutzutage üblich, gibt es in fast allen medizinischen Fachgebieten auch zur Ernährung von Frühgeborenen Leitlinien, welche wenn möglich auf der Grundlage evidenzbasierter Medizin erstellt wurden. Sie sollen Ärzten bei Entscheidungen über die adäquate Versorgung ihrer Patienten unterstützen. Die aktuellsten Leitlinien stammen von Jochum F., Krohn K., Kohl M., Loui A., Nomayo A., Koletzko B. und dem DGEM Steering Committee aus dem Jahr 2004 und umfassen die Zufuhr von Flüssigkeit (ml/kg/d), Glukose (g/kg/d), Aminosäuren (g/kg/d), Lipiden (g/kg/d) und Energie (kcal/kg/d). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit das Vorgehen der hiesigen NICU (*neonatal intensive care unit*) mit den Empfehlungen der DGEM übereinstimmt. Wie in Abb. 1 dargestellt, empfiehlt die Leitlinie der DGEM ab dem 1. Lebenstag eine Mindestmenge von 80 ml Flüssigkeit/kg/d. Diese sollte in den folgenden Wochen bis auf eine Maximalmenge von 160 ml/kg/d gesteigert werden. Verglichen mit den Empfehlungen der DGEM zeigte sich, dass auf der NICU in Homburg eine deutlich geringere Menge Flüssigkeit parenteral verabreicht wurde. Diese betrug initial 63 ± 19 ml/kg/d und im weiteren Verlauf (d 6) maximal 116 ± 25 ml/kg/d. Zu keinem Zeitpunkt wurde die empfohlene parenterale Flüssigkeitsmenge erreicht. Bis zum 7. Lebenstag wurde auf der NICU Homburg im Durchschnitt 21 % weniger Flüssigkeit verabreicht als von der deutschen Leitlinie empfohlen. Addiert man allerdings die zusätzlich enteral verabreichte Flüssigkeitsmenge hinzu, zeigte sich, dass ab dem 7. Lebenstag die Vorgaben der Leitlinie erreicht wurden. Weiterhin wird, wie Abb. 2 verdeutlicht, in der Leitlinie mit einer Menge von mindestens 4 g/kg/d Glukose begonnen. Die Höchstmenge an Tag 14 beträgt 16 g/kg/d. An Tag 14 wurde in Homburg enteral und parenteral gemeinsam eine maximale Glukosemenge von $15 \pm 8,5$ g/kg erreicht. Vergleicht man die vorgegebene Glukosemenge der DGEM mit der verabreichten parenteralen Glukosemenge in Homburg, zeigte sich, dass diese zu jeder Zeit im Sollbereich war. Bezieht man die enteral verabreichte Menge an Glukose mit ein, wurde an den Tagen 3, 4, 5 und 6 die empfohlene Menge an Glukose sogar übertroffen.

Die empfohlene Menge der parenteral zu verabreichenden Lipidmenge liegt innerhalb der ersten zwei Lebenswochen zwischen 1,5 und 4 g/kg/d. Die verabreichte Menge auf der NICU Homburg lag zwischen 0 g/kg an Tag 1 und maximal $1,8 \pm 0,4$ g/kg an Tag 7. Es zeigt sich, dass täglich eine deutlich geringere Menge Lipide verabreicht wurde, als in der Leitlinie empfohlen. Unter Einbezug der enteral verabreichten Lipidanzahl wurde allerdings an Tag 14

und 21 die empfohlene Menge an Lipiden sogar um 1 bis 1,2 g übertroffen. Die Vergleiche hierzu sind in Abb. 3 dargestellt.

Wie Abb. 4 verdeutlicht, empfiehlt die Leitlinie der DGEM bezüglich der Gabe von Aminosäuren eine Aminosäuremenge von 2-4 g/kg/d in der ersten Lebenswoche. In Homburg wurde in dieser Zeit parenteral eine Menge von $0-1,7 \pm 0,1-0,4$ g/kg/d verabreicht. Dies bedeutet eine durchschnittlich 70 % geringer verabreichte Menge in den ersten sieben Lebenstagen. Auch unter Einbezug der zusätzlich enteral verabreichten Aminosäuremenge konnten zu keiner Zeit der 21 untersuchten Lebenstage die geforderte Menge gemäß der DEGEM Empfehlung erreicht werden.

Als Richtwert für die Gesamtkalorienzahl der parenteralen Ernährung für Frühgeborene < 1500 g gilt gemäß der Leitlinie der DGEM 110-120 kcal/kg/d, wobei allerdings erst ab dem sechsten Lebenstag in der Beispieltabelle für einen parenteralen Nahrungsaufbau konkrete Empfehlungen für die parenterale Ernährung ausgesprochen werden. Verglichen mit dem Richtwert war in Homburg die verabreichte parenterale Energiemenge der ersten sieben Lebenstage um 58 % geringer. Durch die gleichzeitig enteral verabreichte Energiemenge konnte an den Tagen 14 und 21 die empfohlene Menge allerdings sogar übertroffen werden (vgl. Abb. 5). Es wurde in den Leitlinien jedoch nicht berücksichtigt, dass das Ziel ist, die parenterale so rasch wie möglich durch eine adäquate enterale Ernährung zu ersetzen. Dies bedeutet, dass die parenterale Ernährung spätestens ab einer vollen enteralen Ernährung mit 150-160 ml/kg/d zu beenden ist. Ein direkter Vergleich der verabreichten parenteralen Substratmengen mit den Leitlinien für parenterale Ernährung führt daher dazu, dass die Werte falsch, zu niedrig ausfallen, da ergänzend enteral Nahrung verabreicht wurde. Um exakte Werte zu erhalten, die darüber Aufschluss geben, welche Mengen pro Tag an Flüssigkeit, Energie, Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten die Frühgeborenen tatsächlich erhalten haben, muss zusätzlich die enterale Ernährung hinzugerechnet werden. Wird die enteral verabreichte Nahrungsmenge miteinbezogen, wurde bezüglich der Flüssigkeitszufuhr die in der Leitlinie geforderte Menge an Tag 7, 14 und 21 sogar übertroffen. In Bezug auf die Glukosezufuhr wurde so an jedem Tag die geforderte Menge der DGEM übertroffen. Bei der Lipid- und Energiezufuhr konnte unter Einbezug der enteral verabreichten Nahrungsmenge damit an Tag 14 und 21 die Leitlinie übertroffen werden. Aus diesem Grund sind die parenteralen Ergebnisse, je älter die Kinder werden, zusehends schwieriger zu vergleichen.

Um diese Schwierigkeit in Zukunft zu lösen, wäre es sinnvoll, eine Leitlinie zu gestalten, die sowohl parenterale als auch enterale Ernährung in einem erfasst.

6.4 Diskussion der statistischen Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte einerseits aus archivierten Patientenakten sowie andererseits mittels einer elektronischen Datenbank für Patientendaten (SAP, Deutschland). In die Primärdatenanalyse wurden 120 Patienten einbezogen, wovon 100 in die Studie aufgenommen werden konnten und in die statistische Auswertung (83 %) mit eingingen. Ausschlusskriterien für die Analyse waren Tod, Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder Malformationen des Gastrointestinaltraktes sowie Unmöglichkeit der vollständigen Datenerhebung während des Nahrungsaufbaus, so dass 20 Patienten nicht in die Datenauswertung eingeschlossen werden konnten. Prinzipiell erlaubten die verwendeten Methoden zur Evaluierung der Patientendaten eine genaue Erfassung der zu untersuchenden Daten. Bezüglich des Gewichts fehlten einige Werte (35,8 %), da die Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, je nach klinischer Verfassung des Kindes, erfasst wurden. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse, da in den darauffolgenden Tagen Messungen erfolgten und so dennoch Trendgrafiken erstellt werden konnten. Die Fallzahl von 100 VLBW-Neonaten gewährleistet darüber hinaus eine repräsentative statistische Sicherheit der Ergebnisse für das Vorgehen auf der NICU in Homburg.

6.5 Studien zu einer frühen parenteralen und enteralen Ernährung

Das hier behandelte Thema ist von großer Bedeutung, da die Ernährung von Frühgeborenen einen beträchtlichen Einfluss auf verschiedene Komponenten im weiteren Leben des Kindes haben kann. Sowohl Unter- als auch Überernährung können schwerwiegende Folgen für die weitere Entwicklung - ebenso die somatische wie auch die kognitive - haben. Wichtige Punkte sind deshalb neben der rechtzeitigen, adäquaten Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr auch die Art der Ernährung, also parenteral oder enteral. Es gibt bereits einige Studien zur frühen parenteralen und enteralen Ernährung im Vergleich. Ibrahim et al. (Ibrahim HM, 2004) erforschten eine aggressive parenterale Ernährung bei Frühgeborenen von 501 bis 1250 g, die zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden, während der ersten

Lebenswoche. Es wurden 32 Frühgeborene randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. 16 Kinder erhielten eine frühe parenterale Ernährung innerhalb von zwei Stunden nach Geburt mit 3,5 g Proteinen/kg/d und 3,0 g 20 %ige Lipidlösung /kg/d. Die zweite Gruppe (n=16) erhielten eine späte parenterale Ernährung ab dem 2. Lebenstag mit einer Menge von 2,0 g Proteinen /kg/d sowie 0,5 g Lipiden/kg/d. Bei dieser Gruppe wurden Proteine und Lipide täglich um 0,5 g/kg/d erhöht bis zu einem Maximum von 3,5 g/kg/d bzw. 3,0 g/kg/d. Als Ergebnis zeigte sich, dass eine frühe parenterale Ernährung gut toleriert wurde, in einer erhöhten Stickstoffbalance und Energieaufnahme resultierte, ohne dabei respiratorische oder metabolische Nebenwirkungen hervorzurufen. Verglichen mit den aktuellen Leitlinien der DGEM, die 2 g Aminosäuren ab dem 1. Lebenstag empfiehlt mit einer Steigerung von 0,5g/kg/d bis zum fünften Lebenstag, und einer empfohlenen Lipidmenge von 1,5 g/kg an Tag 1 mit einer Steigerung von 0,5 g/kg/d bis zum 5. Lebenstag, wurde in der Studie von Ibrahim HM et al. in der Patientengruppe mit aggressiverer parenteraler Ernährung eine deutlich höhere Menge verabreicht, welche ebenfalls gut toleriert wurde.

In einer ähnlichen Studie untersuchten te Braake et al. (Braake te FWJ, 2005) randomisiert 135 VLBW-Neonaten, die entweder in der Interventionsgruppe (n=66) 2,4 g Aminosäuren /kg/d ab dem 1. Lebenstag innerhalb von zwei Stunden nach Geburt erhielten, oder in der Kontrollgruppe (n=69) 1,2 g Aminosäuren /kg/d ab dem 2. Lebenstag und anschließend 2,4 g/kg/d ab dem 3. Lebenstag. Beide Gruppen erhielten 1,4 g Lipide/kg/d ab dem 2. Lebenstag und anschließend 2,8 g Lipide /kg/d ab dem 3. Lebenstag sowie minimale enterale Ernährung (sechs bis zehn Fütterungen von je 1,0 ml) ab dem 2. oder 3. Lebenstag. Die Verabreichung von Glukose erfolgte in beiden Gruppen ab dem 1. Lebenstag mit 5,5 g/kg/d. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass eine hohe Aminosäuredosis in einer positiven Stickstoffbilanz am 2. Tag resultierte. Die Stickstoffbilanz beschreibt hierbei die Differenz zwischen zugeführter und ausgeschiedener Menge an Stickstoff. Ist die Bilanz positiv, war die Stickstoffaufnahme größer als die -abgabe (Huppelsberg J, 2013). Es wurden in dieser Studie keine signifikanten metabolischen Besonderheiten bzw. Auffälligkeiten des Säure-Base Gleichgewichts registriert. Verglichen mit den Leitlinien für parenterale Ernährung wurden in dieser Studie nur eine minimal höhere Menge an Aminosäuren und Lipiden in der Patientengruppe mit aggressiverer parenteraler Ernährung verabreicht. Beide Untersucher (Ibrahim et al. und te Braake et al.) stellten fest, dass ihre frühen

parenteralen Ernährungsregime gut toleriert wurden und unbedenklich sofort nach der Geburt initiiert werden konnten.

Im Jahr 2006 untersuchten Kotsopoulos et al. (Kotsopoulos K, 2006) in einer prospektiven Studie von Frühgeborenen < 28 SSW zwei Gruppen im Hinblick auf späte und frühe parenterale Ernährung. Die Gruppe mit einer späten parenteralen Ernährung (n=54) erhielt nach 12 bis 30 Stunden 1 g/kg/d Aminosäuren sowie 0,5-1 g/kg/d 20 %ige Lipidlösung. Beide Regime wurden alle 24 Stunden um 1,0 g /kg/d erhöht, falls toleriert bis zu einem Maximum von jeweils 3,0-3,5 g/kg/d. Die frühe parenterale Ernährungsgruppe (n=54) erhielten innerhalb von 6 Stunden nach Geburt 1,4-1,6 g Aminosäuren /kg/d. Lipide wurden etwa zur gleichen Zeit begonnen. Aminosäuren sowie Lipide wurden täglich um maximal 1,0 g/kg/d erhöht bis zu einer Maximalmenge von 3,5-4 g/kg/d für Aminosäuren und 3 g/kg/d für Lipide. Die enterale Ernährung begann ca. ab dem 2. bis 3. Lebenstag und wurde von 20 ml/kg/d auf 160 ml/kg/d erhöht. Zusammengefasst ließ sich in dieser Studie nachweisen, dass eine frühe, aggressivere Verabreichung von Aminosäuren gut toleriert wurde ohne Entwicklung einer metabolischen Azidose. Obwohl die Frühgeborenen, die früher Aminosäuren erhielten, schneller an Gewicht zunahmen, waren die Wachstumsraten der beiden Gruppen dennoch ähnlich.

Interessanterweise erhielt die „konservative“ Ernährungsgruppe ähnlich geringe Dosen an Aminosäuren wie die Patienten unserer Studie. Da sich bei den Ergebnissen von Kotsopoulos et al. keine Verbesserung der Wachstumsraten zeigte, stellt sich hier die Frage, ob eine aggressivere Ernährung notwendig ist, um eine Verbesserung des Gedeihens der Kinder zu erreichen.

In einer Studie mit 1018 ELBW-Neonaten untersuchten Poindexter et al. die Effekte einer frühen parenteralen Aminosäuregabe auf Wachstum und neurologische Entwicklung. In der Untersuchung erhielt eine Gruppe ≥ 3 g/kg/d parenterale Aminosäuren innerhalb der ersten 5 Lebenstage; dieses Regime wurde als „früh“ bezeichnet. Die „späte“ Gruppe erhielt kein festgelegtes Minimum von 3 g/kg/d Aminosäuren innerhalb der ersten 5 Lebenstage. Eine genaue Mengenangabe der zugeführten Aminosäuren in der „späten“ Gruppe wird jedoch nicht gemacht. Nach 18 Monaten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant bezüglich Körpergewicht, -länge und Kopfumfang; nach 36 Wochen lag darin für die „frühe“ Gruppe ein signifikant besseres Ergebnis vor. Bezüglich des Körpergewichts lagen außerdem nach 18 Monaten noch fast die Hälfte der Kinder unterhalb der 10. Perzentile (47 % der „frühen“ und 44 % der „späten“ Gruppe). Nach 18 Lebensmonaten

wurden die beiden Gruppen bezüglich der neurologischen Entwicklung untersucht. Zur Entwicklungsdiagnostik dienten der Bayley MDI und Bayley PDI; zudem wurde das Vorliegen von Cerebralpareesen, Taubheit und Blindheit erfasst. Es zeigte sich in beiden Gruppen bezüglich der neurologischen Entwicklung kein signifikanter Unterschied (Poindexter BB, 2006).

In der Studie von van den Akker et al. (Van den Akker CHP, 2014) wurde die Entwicklung von VLBW-Neonaten bezüglich einer frühen parenteralen Aminosäurezufuhr untersucht. Eine Gruppe (Kontrollgruppe) Frühgeborene erhielt ab dem 1. Lebenstag ausschließlich Glukose parenteral, nach 24 bis 48 Stunden 1,2 g/kg/d Aminosäuren, die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich bereits innerhalb von zwei Stunden nach der Geburt 2,4 g/kg/d Aminosäuren. Ab dem 3. Lebenstag war die parenterale Ernährung der beiden Gruppen gleich. Die neurologische Entwicklung wurde bezüglich Bayley MDI und PDI nach Ausschluss von Kindern mit Behinderungen (infantile Cerebralparese, starke Hörminderung, Sehminderung, oder ein MDI < 70 Punkte) betrachtet. Die Jungen unterschieden sich im MDI in beiden Gruppen nicht voneinander. Bei den Mädchen zeigten sich in der Interventionsgruppe niedrigere MDI-Werte, bezüglich des PDI unterschieden sich die beiden Gruppen allerdings nicht signifikant voneinander (Van den Akker CHP, 2014). In diesen beiden Studien war die verabreichte Aminosäuremenge höher als die in der NICU in Homburg. Es wurde dennoch deutlich, dass eine höhere parenterale Aminosäurezufuhr nicht zu einer besseren neurologischen Entwicklung geführt hatte. Der Nutzen von einer erhöhten Zufuhr bleibt somit weiterhin fraglich.

Wilson et al. verglichen in einer randomisierten Studie 125 kranke VLBW-Kinder mit aggressiver parenteraler Ernährung (n=64) mit einer Kontrollgruppe (n=61) (Wilson DC, 1997). Kinder der Interventionsgruppe erhielten ab dem 1. Lebenstag 0,5 g Aminosäuren/kg/d sowie ab dem 2. Lebenstag 0,5 g Lipide/kg/d. Aminosäuren sowie Lipide wurden um 0,5 g/kg/d bis auf ein Maximum von 3,5 g/kg/d erhöht. Glukose wurde ab dem ersten Lebenstag verabreicht mit einer ungefähren Anfangsmenge von 7,2 g/kg/d und auf ein Maximum von ca. 16 g/kg/d an Tag 7 gesteigert. Minimale enterale Ernährung, meist durch Muttermilch, wurde am ersten Tag mit 0,5 ml/Stunde begonnen. Die Kinder der Kontrollgruppe erhielten ab dem 1. Lebenstag 60-80 ml/kg/d Flüssigkeit, welche bis zu einer Maximalmenge von 150-180 ml/kg/d gesteigert wurde am 6. Lebenstag. Glukose wurde analog der Interventionsgruppe verabreicht. Ab dem 3. Lebenstag erhielten sie 0,5 g/kg/d Aminosäuren

und ab dem 5. Lebenstag 0,5 g/kg/d Lipide. Diese wurden um 0,5 g/kg/d bis auf eine Menge von 2-2,5 g/kg/d erhöht. Enterale Ernährung begann erst, wenn die Kinder als stabil erachtet wurden. Bei der Interventionsgruppe wurde das Geburtsgewicht schneller wieder erreicht (9 vs. 12 Tage) mit einer signifikanten Verbesserung im Wachstum [Körpergewicht < 10. Perzentile 59 % zu 82 %)], ohne einer Erhöhung der NEC-Inzidenz (8 % zu 7 %), bronchopulmonaler Dysplasie (47 % zu 41 %), Spätsepsis (50 % zu 66 %). Diese Studien zeigten, dass ein aggressives Ernährungsregime bei kranken VLBW-Neonaten angewendet werden kann und mit einem verbesserten Wachstum einhergeht, ohne die Rate an prognoserelevanten Komplikationen zu erhöhen. Kritisch zu hinterfragen ist allerdings die exzessiv hohe Rate an septischen Episoden in beiden Gruppen im Vergleich zu heutigen, publizierten Daten hierzu (Stoll BJ, 2009) (Boghossion NS, 2013). Außerdem lässt sich sagen, dass in dieser Studie sowohl die verabreichten Substratmengen der Interventionsgruppe als auch der Kontrollgruppe, bis auf die verabreichte Glukosemenge, die Empfehlungen der Leitlinien deutlich unterschritten.

Dinerstein et al. (Dinerstein A, 2006) führten eine Studie durch, welche eine „aggressive“ parenterale Ernährungsstrategie (n=117) mit einer „konservativen“ parenteralen Ernährungsstrategie (n=65) verglich. Aminosäuren wurden mit 1,5 g/kg/d begonnen und innerhalb von Stunden nach der Geburt schrittweise um 0,5 g/kg/d bis auf 4,0 g/kg/d erhöht. Lipide wurden innerhalb von 24 Stunden verabreicht, begonnen mit einer Menge von 0,5 g/kg/d und gesteigert bis auf eine Menge von 3,5 g/kg/d. Glukose wurde am ersten Lebenstag mit 8 g/kg/d begonnen und auf ein Maximum von 19 g/kg/d gesteigert. In der konventionellen Gruppe wurden Mengen von 0,5 g/kg/d Aminosäuren ab dem 3. Lebenstag verabreicht und Lipide begannen ab dem 3. oder 4. Lebenstag mit einer Menge von 0,5 g/kg/d. Beides wurde bis zu einer Maximalmenge von 3,0 g/kg/d in 0,5 g/kg/d Schritten gesteigert. Glukose wurde mit einer Menge von 8 g/kg/d begonnen und bis auf ein Maximum von 12-13 g/kg/d gesteigert. Diese Kinder erhielten enterale Ernährung, wenn sie als stabil angesehen wurden, mit einer Steigerung der enteralen Nahrungsmenge entsprechend der individuellen Tolerierung derselben. Demnach sind die Ergebnisse von Dinerstein et al. (Dinerstein A, 2006) mit denen von Wilson et al. (Wilson DC, 1997) gleichzusetzen: eine aggressive Ernährungsstrategie, die parenterale und enterale Komponenten beinhaltet, verbesserte das Wachstum, ohne dabei Komplikationen wie Sepsis, NEC, ROP Retinopathie oder IVH intraventrikuläre Hämorrhagien zu erhöhen.

Verglichen mit den verabreichten Aminosäure- und Lipidmengen auf der NICU Homburg, war an unserer Klinik das Ernährungsregime – abgesehen von der verabreichten Glukosemenge – deutlich langsamer und weniger aggressiv. Die Aminosäure- und Lipidzufuhr begann erst ab dem 2. Lebenstag und die Empfehlungen der Leitlinien hierfür wurden in den ersten Lebenstagen im Gegensatz zu aggressiven Ernährungsregimes deutlich unterschritten. Es stellt sich so die Frage, ob hier eine aggressivere parenterale Ernährung ebenfalls ohne Komplikationen möglich wäre und eventuell noch bessere Ergebnisse für die Patienten bringen würden. Hierfür müssen weitere explanative Studien durchgeführt werden, um klare Aussagen treffen zu können.

6.6 Folgen von unzureichender oder übermäßiger parenteraler Ernährung

Die Folgen unzureichender oder übermäßiger Ernährung bei Frühgeborenen haben sowohl auf die somatische, als auch auf die neuro-kognitive Entwicklung entscheidende Auswirkungen. In dieser Arbeit wurde unter Verwendung des Bayley-II-Tests (MDI) gezeigt, dass der Großteil (rund 80 %); der nachuntersuchten Kinder eine normale kognitive Entwicklung zeigten; die Kinder wurden hierzu im Alter von korrigiert 2 Jahren untersucht. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Anzahl der teilnehmenden Kinder an der Nachsorgeuntersuchung im Alter von zwei Jahren (korrigiert) mit 47 Kindern relativ gering war und somit nicht sicher repräsentativ für das Gesamtkollektiv ist. Allerdings zeigte sich erfreulicherweise ein deutlicher Trend, dass die untersuchten Kinder keine oder nur geringe kognitive Beeinträchtigungen davontrugen.

Wie bereits erwähnt, untersuchten Poindexter et al. im Alter von 18 Monaten mittels des Bayley-Tests die neurologische Entwicklung von ELBW-Neonaten mit einer frühen und späten parenteralen Aminosäurezufuhr. Hierbei zeigte sich bezüglich des MDI und PDI eine leichte Behinderung; die beiden Gruppen waren allerdings nicht signifikant unterschiedlich (Poindexter BB, 2006). In der Literatur ist beschrieben, dass Ernährungsdefizite in kritischen Entwicklungsphasen fundamentale Komponenten von Wachstum limitieren bzw. pathologisch beeinflussen können und somit zu relevanten, die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigenden Langzeitkonsequenzen führen.

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass das Gehirnwachstum von Frühgeborenen geringer ist als das von termingerecht geborenen Kindern und dass dieses reduzierte Wachstum mit kognitiven Verzögerungen einhergeht (Inder TE, 2005) (Abernethy LJ, 2004) (Srinivasan L, 2007) (Boardman JP, 2006).

Isaac et. al. (Isaacs EB, 2008) zeigten, dass eine frühe Ernährung das Wachstum von Gehirnstrukturen beeinflusst. Sie teilten hierbei Frühgeborene in zwei Gruppen ein: eine erhielt eine Standardnahrung während die Interventionsgruppe eine hochkalorische Nahrung erhielt. Im Erwachsenenalter wurden anschließend verbale IQ-Daten erhoben sowie das Volumen verschiedener subkortikaler Strukturen gemessen. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Patientengruppe mit einer hochkalorischen Nahrung bessere Ergebnisse in verbalem IQ sowie höhere Volumen im *Nucleus caudatus* erzielte. (Isaacs EB, 2008).

VLBW-Neonaten haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Defizite und Entwicklungsstörungen (Soleimani F, 2014). Obwohl einige Defizite, wie spezielle Lernbehinderungen, häufig erst im Schulalter auffällig werden, manifestieren sich Störungen wie Cerebralparesen und relevante Wachstumsdefizite früher. Eine frühe Diagnose dieser neurologischen Defizite ist wichtig, um frühzeitig Interventionen wie Frühförderung, Krankengymnastik, Ergotherapie und Logopädie einzuleiten (u. a. wie Physiotherapie, Frühförderung, etc.) und so eine optimale Entwicklung dieser Kinder zu erzielen (Leonard CH, 2000).

Obwohl die hier untersuchten Kinder in unserer Studie zwar nicht leitliniengerecht ernährt wurden, zeigten sie ein gutes kognitives Outcome, wenngleich - wie oben bereits dargestellt - darauf hingewiesen werden muss, dass das nachuntersuchte Kollektiv möglicherweise nicht repräsentativ für das Gesamtkollektiv ist.

6.6.1 Fetale Programmierung

Neben den Auswirkungen der Ernährung von Frühgeborenen auf deren neurologisches Outcome gibt es Hinweise auf Auswirkungen auf das Risiko für spätere metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen aus dem sogenannten metabolischen Formenkreis (sog. „metabolisches Syndrom“).

Eine Vielzahl epidemiologischer Studien weisen darauf hin, dass nicht nur genetische- und Umweltfaktoren, sondern auch Einflüsse während der Peri- und Pränatalperiode Auswirkungen auf Krankheiten im Verlauf des Lebens haben können. Dieser entwicklungsmedizinische Bereich wird als sog. *fetal programming* bezeichnet (Schleußner E, 2010).

Der Begriff fetale Programmierung geht auf David J. P. Barker (1938-2013) zurück. Es handelt sich um einen Prozess, bei dem durch die Auswirkungen von Umwelteinflüssen, nutritiven Faktoren und Hormonen während besonders kritischer Phasen der Entwicklung, pränatal und neonatal, die künftige Funktionsweise von Organsystemen und Organen determiniert wird. Die Adaptation an unphysiologische Umwelteinflüsse wie prä- oder neonatale Überversorgung oder Mangelernährung sowie fetale Stressaktivierung führen dabei zu einer „Fehlprogrammierung“, die zu späteren chronischen, z.B. kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas oder mentalen Erkrankungen führt (Plagemann A, 2005). Zu Beginn der 1990er Jahre prägte David Barker das Prinzip, dass Einflüsse der Fetalperiode mögliche Auswirkungen auf spätere kardiovaskuläre Erkrankungen haben könnten. Als erster erkannte er den Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und kardiovaskulärer Mortalität im Erwachsenenalter (Barker D, 1990). Außerdem gelang es ihm und seinen Mitarbeitern in weiteren Studien einen möglichen Bezug zu Fehlfunktionen im Kohlenhydratstoffwechsel herzustellen. So zeigten Kinder mit einem geringen Geburtsgewicht eine verminderte Insulinsensitivität und gestörte Glukosetoleranz in jungen Jahren (Hales CN, 1991) (Yajnik CS, 1995). In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit, insbesondere VLBW, mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, Diabetes mellitus Typ 2 sowie arterieller Hypertonie festgestellt (Irving RJ, 2000) (Doyle LW, 2003) (Hack M, 2005). Zudem wurde Frühgeburtlichkeit mit Insulinresistenz und Glukoseintoleranz bei präpubertären Kindern in Verbindung gebracht (Hovi P, 2007). Die Bedeutung der bedarfsgerechten und leitliniengetreuen Ernährung, die einer Mangel- aber auch einer Überernährung vorbeugt, hat also nicht nur Konsequenzen für das neurologische Outcome, sondern auch weitreichende Auswirkungen auf mannigfaltige andere Erkrankungen. Dies unterstützt die hohe Bedeutung der adäquaten Ernährung Neu- und insbesondere Frühgeborener. Leitlinien für die Ernährung von Frühgeborenen können für den einzelnen Arzt hier einen wichtigen Leitfaden darstellen.

6.6.2 Blutzuckerveränderungen bei Frühgeborenen

Frühgeborene, insbesondere SGA, haben häufig Schwierigkeiten mit einer intakten Glukose-Homöostase (Yoon JY, 2015).

Für Frühgeborene gibt es weder für die Hyper- noch für die Hypoglykämie einheitliche Definitionen. Meist werden die Werte für termingerechte Neugeborene verwendet.

Hypoglykämien treten häufig direkt nach der Geburt auf, meist aufgrund von geringen Glykogen- und Fettspeichern (Aynsley-Green A, 1988), kombiniert mit Unreife von enzymatischen Vorgängen wie Glukoneogenese und Glykogenolyse (Hume R, 1993). Häufig ist wegen Erkrankungen wie Atemnotsyndrom, Asphyxie oder Hypothermie zusätzlich der Bedarf an Glukose erhöht (McGowan JE, 1999). Die Prävalenz der Hyperglykämie liegt zwischen 40 und 80 % bei ELBW-Neonaten, je nach Definition (Meetze W, 1998). Beispielsweise verwendeten Dweck et al. als Definition für das Vorliegen einer Hyperglykämie > 125 mg/dl (Dweck HS, 1974), Hays et al. > 150 mg/dl (Hays SP, 2006). Die Gründe sind multifaktoriell, bestehend sowohl aus Insulinresistenz als auch relativem Insulindefizit. Möglicherweise sind ebenfalls plötzliche und exzessive Steigerungen von Glukoseinfusionen als Grund anzusehen. Nach der Geburt haben Frühgeborene höhere Plasmaglukose- und Insulinspiegel als termingerechte Geborene. Eine hepatische Insulinresistenz führt zu einer fehlerhaften Suppression der endogenen Glukoseproduktion, was in hohen Glukose- und Insulinwerten resultiert. Des Weiteren liegt eine geringere periphere Glukoseaufnahme von Insulin-sensitiven-Geweben vor (Hey E, 2005) (Meetze W, 1998) (Mena P, 2001). Die Interventionen im Rahmen der neonatologischen intensivmedizinischen Behandlung, vor allem der Gebrauch von Kortikoiden, können ebenfalls die Insulinresistenz erhöhen und die Insulinsekretion supprimieren (Röhr SB, 2014). Im Fetus kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Insulinkonzentrationen im Blut bis zur Geburt. Frühgeborene verfügen über viele unreife β -Zellen, was in einem relativen Insulindefizit resultiert. Die normale metabolische Adaptation durch intermittierende enterale Ernährung ist oft verzögert durch eine begleitende kontinuierliche Gabe von intravenösen Glukoseinfusionen (Hey E, 2005). Wenn auch Hyperglykämie eine „normale“ Antwort auf Stress ist, so ist sie assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Frühgeborenen auf der Intensivstation (Hall NJ, 2004). Weiterhin tragen Medikamente, vor allem Steroide, zu Hyperglykämien bei. In einer Studie der *Vermont Oxford Network Steroid Study Group* erhielten ELBW-Neonaten Dexamethason zur Prävention von chronischen Lungenerkrankungen. Hyperglykämie war hier mit 180 mg/dl definiert. Bei 57 % bis 74 % der Neonaten kam es in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Medikamentengabe (Dexamethason) zum Auftreten einer Hyperglykämie (Group, 2001). Medikamente zur Kreislauftherapie wie Adrenalin und Noradrenalin inhibieren die Insulinsekretion und fördern den Glykogenabbau, wodurch der Blutzuckerspiegel steigt (Hay WW, 2003). Während der

1. Lebenswoche der Frühgeborenen ist eine Hypoglykämie häufig von einer Hyperglykämie gefolgt. In einer Studie von Dweck et al. wiesen 42 von 50 Neugeborenen unter 1100 g Hyperglykämien mit einer Höhe von über 125 mg/dl während parenteraler Glukosezufuhr auf. In 36 Fällen (80 %) wurde ein Wert von über 300 mg/dl gemessen. Die meisten Hyperglykämien traten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt auf und waren mit einer hohen Rate von Glukoseinfusionen vergesellschaftet (Dweck HS, 1974).

Blanco et al. untersuchten in einer Studie ELBW-Neonaten während der ersten zwei Lebenswochen die Rate an Hyperglykämien. Diese waren definiert als Blutzuckerspiegel > 150 mg/dl. Insgesamt zeigten dort 88 % der Frühgeborenen Hyperglykämien, wobei Neonaten mit einem geringeren Gestationsalter häufiger Hyperglykämien aufwiesen; bezüglich des Geburtsgewichts zeigten sich jedoch keine Unterschiede (Blanco CL, 2006).

Die Ergebnisse auf der NICU Homburg bestätigen das vermehrte Aufkommen einer Hypoglykämie in den ersten Lebenstagen. So traten am 2. Lebenstag bei 12,6 % der Frühgeborenen Hypoglykämien auf mit den geringsten Blutzuckerwerten von 9 mg/dl.

In der ersten Lebenswoche traten außerdem vermehrt Hyperglykämien auf mit dem höchsten Vorkommen von 71,3 % am 4. Lebenstag und einem Maximalwert von 425 mg/dl. Aufgrund der Hyperglykämien, wurde bei den meisten dieser Kinder eine medikamentöse Therapie mit Insulindauertropf durchgeführt. In der ersten Lebenswoche stieg der Anteil der Neonaten mit Insulintherapie bis auf ein Maximum von 37,9 % an (Tag 3). Vergleicht man die Ergebnisse der ELBW-Neonaten mit den VLBW-Neonaten, lassen sich hinsichtlich der Hypo-/und Hyperglykämieinzidenz Unterschiede aufweisen: So wiesen Frühgeborene unter 1000 g Geburtsgewicht statistisch signifikant häufiger sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien auf. Bis auf den zweiten und vierten Lebenstag waren die Unterschiede in beiden Gewichtsgruppen signifikant.

In verschiedenen Studien konnte festgestellt werden, dass neonatale Hypoglykämien mit neurologischen Entwicklungsstörungen verbunden sind (Kaiser JR, 2015) (Lucas A, 1988). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Beurteilung des Vorliegens von Episoden mit Hypo- bzw. Hyperglykämie erschwert wird durch das Fehlen einer einheitlichen Definition von sowohl Hypo- als auch Hyperglykämie. Zudem ist das optimale Management der Hyperglykämie bei Frühgeborenen umstritten - dies betrifft insbesondere die Frage einer Reduktion der Zufuhr von Glukose bzw. die Initiierung einer medikamentösen Therapie mit Insulin.

6.7 Wachstum bei Frühgeborenen

Eine adäquate Ernährung ist wichtig, um eine postnatale Wachstumsretardierung zu verhindern und somit auch die Langzeitentwicklung zu verbessern. Aktuelle Leitlinien definieren als Idealziel ein Wachstum parallel zu den intrauterinen Wachstumsperzentilen.

In unserer Studie konnten wir aufzeigen, dass es vor allem in den ersten Lebenswochen besonders schwierig ist, die Empfehlungen aktueller Leitlinien in den klinischen Alltag umzusetzen und somit den metabolischen Anforderungen dieser Hochrisiko-Kohorte gerecht zu werden. Vergleicht man die Wachstumsperzentilen der Frühgeborenen unserer Studie mit den Perzentilen von Voigt et al. (Voigt et al. 2010), wird deutlich, dass das postulierte Ziel, ein dem intrauterinen entsprechendes Wachstum zu erreichen, innerhalb der ersten drei Lebenswochen nicht erreicht wurde bzw. deutlich unterschritten wurde. Hierbei stellt sich die Frage, ob der Grund dafür die insbesondere in der ersten Lebenswoche zu geringen Mengen verabreichter Nährstoffe auf unserer NICU waren, d.h. ob eine schnellere und aggressivere parenterale oder enterale Ernährung das Wachstumsziel möglicherweise erreicht hätte. Weiterhin gilt es zu berücksichtigen, dass die zu führenden Mengen gemäß DGEM an Glukose, Aminosäuren und Fetten häufig auch deshalb nicht erreicht wurden, da es hierbei zu metabolischen Entgleisungen in unserem Kollektiv kam (Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie und Erhöhung von Harnstoff).

Prinzipiell ist es schwierig, die potenziellen Langzeitrisiken einer Wachstumsverzögerung mit den möglichen Nebenwirkungen einer erhöhten Substratzufuhr, wie z.B. Hyperglykämien und reaktiven Hypoglykämien bzw. Hypoglykämien unter erforderlicher Insulintherapie, abzuwägen. Zudem ist es fraglich, ob es überhaupt sinnvoll ist, ein dem intrauterinen entsprechendes Wachstum zu erreichen, und ob es mit den aktuellen Mengeneempfehlungen der Leitlinien zu einem entsprechenden Wachstum gekommen wäre. Verglichen mit den Daten der Nachuntersuchung im Alter von korrigiert 2 Jahren zeigt sich, dass die Frühgeborenen das Wachstumsdefizit in diesem Alter aufgeholt haben. Innerhalb der ersten drei untersuchten Lebenswochen waren die Frühgeborenen im Bezug zu intrauterinen Wachstumsperzentilen von Voigt et al. (Voigt et al. 2010) für Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang unterdurchschnittlich und bis zur dritten Lebenswoche stetig schlechter werdend, sowohl bei Jungen wie auch bei Mädchen. Zum Zeitpunkt der Geburt lagen die Frühgeborenen noch zwischen der 19. und 30. Perzentile. Bis zur dritten Lebenswoche fielen die Perzentile dann deutlich geringer aus. Die Frühgeborenen kamen nur noch auf Werte

zwischen dem 8. und 20. Perzentil. Da aktuelle Leitlinien, die Aufrechterhaltung des Wachstums basieren und nicht darauf abzielen Wachstum aufzuholen, ist es nicht verwunderlich, dass innerhalb der untersuchten drei Wochen die Wachstumsdefizite nicht aufgeholt werden konnten.

Die Umweltbedingungen, denen Frühgeborene *ex utero* ausgesetzt sind, differieren deutlich von denen im Mutterleib. Postnatal ist das Frühgeborene geringeren Umgebungstemperaturen, Fütterungsintoleranzen, Wasserverlust sowie Erregern ausgesetzt, was zur Begünstigung von Energie- und Nahrungsverluste führt sowie schließlich das Wachstum beeinflusst (Committee., 1995). Zudem kann im Rahmen von Nahrungsintoleranzen, metabolischen Entgleisungen, septischen Episoden sowie Operationen (z. B. PDA-Verschluss) immer auch eine Anpassung bzw. Reduktion sowohl der enteralen als auch parenteralen Ernährung bzw. bestimmter Nährstoffe erforderlich sein.

In einer multizentrischen Studie der WHO wurden Referenz-Wachstumskurven erstellt, um weltweit gültige Wachstumsstandards zu schaffen. Diese Wachstumskurven geben an, wie sich das Wachstum frei von äußeren Einflüssen und unter optimalen Ernährungsbedingungen verhalten sollte. Eine idealisierte Population mit Kriterien für Frühgeborene analog dieser Wachstumskurven der WHO existiert bisher nicht (Group, 2006).

Insgesamt ist also die adäquate Ernährungs- und Flüssigkeitszufuhr bei Frühgeborenen von großer Bedeutung mit möglichen langfristigen Implikationen für das weitere Wohlergehen der Kinder. Wie bei vielen Fragestellungen in der Medizin stellen die Leitlinien zur Ernährung - sowohl enteral als auch parenteral - eine große Hilfe für dieses Problem dar und unterstützen die behandelnden Ärzte, Pflegekräfte und Angehörigen.

6.8 Warum Leitlinien wichtig sind

Anhand der Ernährung und Ernährungsproblematik von Frühgeborenen kann beispielhaft die Bedeutsamkeit von Leitlinien aufgezeigt werden. Leitlinien sind heutzutage ein sehr wichtiger und grundlegender Teil der evidenzbasierten Medizin (EbM).

Evidenzbasierte Medizin ist laut Definition des *Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e.V.* (DNEbM), „der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“ (EbM, 1992-1995).

Die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien ist gekennzeichnet durch eine systematische Synthese, Recherche und Bewertung der am besten verfügbaren Evidenz. Einer anschließenden Herleitung des daraus abgeleiteten Vorgehens, eine Erhebung des Zusammenhangs zwischen der Empfehlung und der zugehörigen Evidenz-Stufe, und die anschließende Auswahl der evidenzbasierten Kernempfehlungen einer Leitlinie. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2001).

Alle industrialisierten Länder werden mit Problemen konfrontiert werden, wie steigende Kosten von Gesundheitsdienstleistungen und deren erhöhter Nachfrage, teuren Technologien sowie Qualitätsschwankungen mit nicht adäquater Gesundheitsversorgung und dem Anliegen der Patienten nach möglichst optimaler Behandlung. Aufgrund dessen dienen Leitlinien dazu, das Gesundheitssystem konsistenter und effizienter zu gestalten und somit die Diskrepanz zwischen ärztlichem Handeln und wissenschaftlicher Erkenntnis zu mindern (Woolf SH, 1999). Für Länder mit geringen finanziellen Ressourcen – sogenannte Entwicklungsländer – stellt die konsequente Anwendung von evidenzbasierten Diagnose- und Behandlungsmethoden eine Möglichkeit dar, ressourcenschonend nachweislich wirksame Diagnose- und Therapieformen einzusetzen (Meyer S, 2013).

In dieser Arbeit wurden die deutschen Leitlinien für die parenterale Ernährung Frühgeborener näher untersucht. Die evidenzbasierte Ernährung von Frühgeborenen ist wichtig, um Folgeschäden durch Unter- oder Überernährung zu vermeiden. Medizinische Leitlinien im Allgemeinen dienen international als Instrument des Qualitätsmanagements (Europarat, 1998, Straßburg). Leitlinien sollen dabei die wissenschaftliche Evidenz und Erfahrung zu speziellen Fragestellungen werten, unterschiedliche Perspektiven klären und unter Abwägung von Vor- und Nachteilen das optimalste Vorgehen definieren (Ollenschläger G, 2000).

Nach der Stufenklassifikation der AWMF werden Leitlinien in vier Stufen von S1 bis S3 entwickelt und klassifiziert. Die S1 Leitlinie stellt eine Handlungsempfehlung von Expertengruppen dar. Bei der S2k-Leitlinie handelt es sich um eine konsensbasierte Leitlinie, die durch ein repräsentatives Gremium in einer strukturierten Konsensusfindung mündet. Die S2e- Leitlinie ist evidenzbasiert, hier erfolgte eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur. Die S3 Leitlinie ist evidenz- und konsensusbasiert, sie stellt die höchste Qualitätsstufe der Entwicklungsmethodik dar. Die systematische Recherche, Aus-

wahl, Bewertung der Literatur und strukturierte Konsensusfindung erfolgte durch ein repräsentatives Gremium (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Die in dieser Arbeit untersuchte Leitlinie ist eine S3-Leitlinie.

6.9 Kritik an Leitlinien

Inwiefern Leitlinien bezüglich parenteraler Ernährung bei Frühgeborenen auf der NICU angewandt bzw. eingehalten werden, war Gegenstand dieser Arbeit. Häufig besteht in der Praxis nämlich eine mangelhafte Umsetzung der Leitlinien (Lapillonne A, 2013). Das wesentliche Ziel von Leitlinien ist die mögliche Qualitätsverbesserung der Gesundheitsversorgung. Dass dies realisierbar ist, wurde in einigen Studien belegt (Grimshaw J, 1993). Ob jedoch Leitlinien im ärztlichen Alltag so wirken, ist weniger klar (Grol R, 1998).

Des Weiteren können Leitlinien die Entscheidungsspielräume von Ärzten einschränken, gerade wenn es sich um individuell zu gestaltende Entscheidungen wie Ernährung handelt (Praetorius F, 2005).

Eine weitere Schwierigkeit, insbesondere in der Pädiatrie, stellt das Einverständnis der Eltern für eine Behandlung der Kinder dar.

In der Studie von Lapillonne et al. wurde die Adhärenz zu Leitlinien für parenterale Ernährung von Frühgeborenen in vier verschiedenen Ländern untersucht (Lapillonne A, 2013). Hierfür wurden Fragebögen in den Jahren von Oktober 2009 bis April 2010 an neonatale Intensivstationen in Deutschland, England, Frankreich und Italien geschickt, um so ungefähr 50 Abteilungen pro Land auswerten zu können. Parenterale Ernährung war definiert als intravenöse Nahrung, die durch einen zentralen oder peripheren Katheter verabreicht wurde und Flüssigkeit und Nährstoffe enthielt. Fragen beinhalteten die logistische Organisation parenteraler Ernährung im Krankenhaus, die im Krankenhaus verfügbaren Typen und Gründe für die Benutzung von standardisierten parenteralen Formulanahrungen sowohl als das Bewusstsein von lokalen und internationalen klinischen Leitlinien. Zum Vergleich der Ergebnisse wurden europäische Leitlinien herangezogen. Insgesamt wurden 199 Intensivstationen befragt. (45 in England, 55 in Deutschland, 49 in Frankreich und 50 in Italien). Als Ergebnis dieser Studie stellte sich heraus, dass die meisten Befragten versicherten, dass die Praxis der parenteralen Ernährung auf üblichen Leitlinien basieren würde. Trotzdem zeigte sich, dass die Verabreichung parenteraler Ernährung nicht mit derzeitigen Empfehlungen

übereinstimmte, besonders während der ersten Lebenstage. Es zeigte sich, dass 37 % der Befragten die Gabe von Aminosäuren nicht am ersten Lebenstag begannen, wie empfohlen (ESPGHAN 2005), sondern erst ab dem zweiten Lebenstag oder noch später. Außerdem wurde als Initialdosis für Aminosäuren von 60 % weniger als 1,5 g/kg/d beschrieben. Die Studien ergaben, dass 90 % der Intensivstationen Lipidlösungen verabreichten, 21 % jedoch eine geringere Dosis als empfohlen. 21 % der Befragten gaben zu, dass sie sich der Existenz von Leitlinien für parenterale Ernährung nicht bewusst seien. Universitätskrankenhäuser verabreichten höhere Dosen an Glukose, Lipiden und begannen Aminosäuren früher als andere Institutionen. Verglichen mit anderen Studien in den USA (Hans DM, 2009) oder europäischen Ländern zeigte sich, dass in der vorliegenden Studie PN früher und in höheren Dosen als in der Vergangenheit verabreicht wurde (Grover A, 2008). Die parenteralen Ernährungsregimes der NICU Homburg bestätigen die Schwierigkeit der Einhaltung von Leitlinien. Besonders die individuellen Komplikationen von Frühgeborenen wie Wachstumsretardierung, Hypo- und Hyperglykämien sowohl als Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, intraventrikuläre Hämorrhagien, Frühgeborenen Retinopathie und katheterassoziierte Septikämien stellten besondere Bedürfnisse mit Auswirkungen auf das individuelle Ernährungsregime (enteral und parenteral) der einzelnen Frühgeborenen dar. Daraus ergibt sich, dass die Vorgabe der Leitlinien zur enteralen und parenteralen Gabe von Glukose, Aminosäuren, Fetten, Vitaminen und Spurenelementen täglich individuell angepasst werden muss und dass es hierbei zu erheblichen Abweichungen der Empfehlungen der Leitlinien kommen kann, um den individuellen metabolischen Bedürfnissen gerecht zu werden.

7 Schlussfolgerung

Das allgemeine Problem der parenteralen Ernährung bei Frühgeborenen besteht darin, dass diese außerdem u. a. von subjektiven Erfahrungswerten der betreuenden Ärzte und Pflegekräfte geprägt ist. Vergleicht man die verabreichten parenteralen Substratmengen auf der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes mit den aktuellen Leitlinien der DGEM, so zeigt sich, dass vor allem eine zu geringe Menge an Aminosäuren und Lipiden verabreicht wurde.

Bezieht man die enteral verabreichten Substratmengen mit ein, konnten in Bezug auf die Lipidmengen an den Tagen 14 und 21 allerdings die Vorgaben der Leitlinien übertroffen werden. Bezüglich verabreichter Glukosemengen wurden die Vorgaben der Leitlinien erfüllt sowie zum Teil übertroffen. Hier stellt sich die Frage, ob bei häufig verzeichneten Hyperglykämien eine geringere Menge Glukose sinnvoll gewesen wäre.

Die Perzentilenkurven nach Voigt et al. bezüglich Körpergewicht, -länge und Kopfumfang zeigten in den ersten Lebenswochen eine fallende, perzentilenschneidende Tendenz sowohl für Jungen als auch Mädchen. In der Nachuntersuchung dieser Perzentilen im Alter von korrigiert zwei Jahren zeigte sich dann allerdings, dass die untersuchten Frühgeborenen dieses Wachstumsdefizit wieder aufgeholt hatten. Die Mädchen lagen mit Körperlänge und Kopfumfang mindestens im Durchschnitt verglichen mit Kindern gleichen Alters. Die Jungen lagen mit ihrem Kopfumfang im Durchschnitt. In der Nachuntersuchung mittels Bayley II im Alter von zwei Jahren waren insgesamt 78,6 % der Kinder im Normbereich.

Abschließend lässt sich sagen, dass das Kollektiv dieser Studie verglichen mit den Leitlinien für parenterale Ernährung < 1500 g der DGEM häufig nicht leitliniengerecht ernährt ist. Auch wenn die Ergebnisse der Nachuntersuchungen nicht signifikant waren, zeigt sich eindeutig der Trend zu einer Entwicklung, welche sich nicht deutlich von der eines termingerecht geborenen Kindes unterscheidet. Das postulierte Ziel der „*American Academy of Pediatrics*“ (Kleinman RE, 1998), ein Wachstum zu erreichen, das dem intrauterinen gleicht, konnte insbesondere in den ersten Lebenswochen nicht realisiert werden. Es stellt sich hier somit die Frage, inwiefern diese Vorgabe vor dem Hintergrund der metabolischen Situation von sehr unreifen Frühgeborenen sinnvoll, evident und vor allem auch umsetzbar ist. Ob das Einhalten der Leitlinien zu einem verbesserten Wachstum oder weniger Nebenwirkungen geführt hätte, bleibt offen. Eine Reevaluation der Ernährung VLBW-Frühgeborener an der

Universitätskinderklinik Homburg mittels einer prospektiven Untersuchung nach Publikation der Daten dieser Untersuchung und entsprechender Schulung sowohl des ärztlichen als auch pflegerischen Personals steht aus. Zudem sind weitere prospektive Studien in diesem Patientenkollektiv, welche sich spezifischen Fragestellungen der parenteralen und enteralen Ernährung widmen, zukünftig von großer Bedeutung.

8 Literaturverzeichnis

Abbott J, Berrington J, Bowler U, Boyle E, Dorling J, Embleton N, Juszcak E, Leaf A, Lensell L, Johnson S, McCormick K, McGuire W, Roberts T, Stenson B, The Sift Investigators Group. 2017. The Speed of Increasing milk Feeds: a randomised controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2017, 17:39.

Abernethy LJ, Cooke RW, Foulder-Hughes L. 2004. Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res* . 2004, 55:884–893.

Adolph M, Heller AR, Koch T, Koletzko B, Kreymann KG, Krohn K, Pscheidl E, et al. 2009. Lipid emulsions – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 6. *Ger Med Sci*. 2009, 7.

Ainsworth S, McGuire W. 2015. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD004219.pub.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

AWMF-Regelwerk Leitlinien: Stufenklassifikation. [Online] [Zitat vom: 22. 01 2017.] <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation.html>.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2016.

S3-Leitlinie, Prophylaxe von Vitamin-K-Mangel-Blutungen (VKMB) bei Neugeborenen. [Online] 03 2016. [Zitat vom: 13. 05 2017.]

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0221_S2k_Prophylaxe_Vitamin_K_Mangel_Neugeborene_2016-04.pdf.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

www.awmf.org. *Klassifikation S3-Leitlinien*. [Online] Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V. [Zitat vom: 30. 03 2017.] <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s3.html>.

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung. 2001.** Leitlinien-Manual der AWMF und der "ÄZQ". *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*. 2001, ISSN 1431-7621, 95.
- Armbrust S. 2013.** Intravenöse Zugänge. [Buchverf.] Jochum F. *Ernährungsmedizin Pädiatrie- Infusionstherapie und Diätetik*. s.l. : DOI 10.1007/978-3-642-29817-2, Springer 2:101-102, 2013.
- Aynsley-Green A. 1988.** The adaptation of the human neonate to extrauterine nutrition: a prerequisite for postnatal growth. [Buchverf.] Cockburn F Chamberlain G. *Fetal and neonatal growth*. New York : 153-93, 1988.
- Barker D. 1990.** Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child*. 1990, 80:305–310.
- Bauer K, Speer C. 2009.** Metabolische Störungen. [Buchverf.] Gahr M. Speer C. *Pädiatrie*. s.l. : Springer, 978-3-540-69479-3:8, 2009.
- Bayley N. 2000.** Bayley Scales of Infant Development–Second Edition. *Journal of Psychological Assessment*. 2000, 185-195.
- Behrman RE, Butler AS. 2007.** *Preterm Birth, Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC) : National Academies Press (US), 2007. ISBN-13: 978-0-309-10159-2.
- Blanco CL, Baillargeon JG, Morrioso RL, Gong AK. 2006.** Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *Journal of Perinatology*. 2006, 26:737–741.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, et al. 2012.** National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012, 379:2162-72.
- Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK, Aljabar P, Hajnal J, Allsop JM, Rutherford MA, Edwards AD. 2006.** Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *Neuroimage* . 2006, 32:70–78.
- Boghossion NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, Shankaran S, Walsh MC, et al. 2013.** Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants from Singleton and Multiple-Gestation Births. *J Pediatr*. 2013, 162:1120-4.

- Braake te FWJ, Van Den Akker CHP, Wattimena DJL, et al. 2005.** Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* 2005, 147:457-46.
- Bresson JL, Bader B, Rocchiccioli F, Mariotti, RC, Sachs C, Rey J. 1991.** Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1991, 54:370-376.
- Budin P. 1907.** *The Nursling: The Feeding and Hygiene of Premature and Full-term Infants* (translated by W. J. Maloney). London, UK : Caxton Publishing Co., 1907.
- Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ, et al. 1979.** Glucose requirements following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake. *Ann Surg.* 1979, 90:274–85.
- Burns K, McLaren A. 2009.** Catheter-related right atrial thrombus and pulmonary embolism: A case report and systematic review of the literature. *Can Respir J.* 2009, 16:163–165.
- Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, et al. 2000.** Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN.* 2000, 24: 345–50.
- Committee., Canadian Paediatric Society Nutrition. 1995.** Nutrient needs and feeding of premature infants. Elk Grove Villag : Can Med Assoc J, 152:1765-85, 1995.
- Darlow BA, Graham PJ. 2011.** *Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants.* [Cochrane Database Syst Rev] 2011. (10): CD000501. doi: CD000501.
- Davies DP. 1987.** The first feed of low birthweight infants Changing attitudes in the twentieth century. *Arch. Dis. Child.* 1987, 53: 187–192.
- Diekmann M, Genzel-Boroviczeny O, Zoppelli L, von Poblitzki M. 2005.** Postnatal growth curves for extremely low birth weight infants with early enteral nutrition. *Eur J Pediatr.* 2005, 164:714-723.
- Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. 2006.** Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology.* 2006, 26:436–442.
- Doyle LW, Faber B, Callanan C, Morley R. 2003.** Blood Pressure in Late Adolescence and Very Low Birth Weight. *Pediatrics.* 2003, 111:252-7.
- Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. 1968.** Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. 1968, 64:134-42.

- Dudrick, SJ, Rhoads, JE, and Vars, HM. 1967.** Growth of puppies receiving all nutritional requirements by vein, *Fortschritte der Parenteralen Ernährung*. 1967, 2:16.
- Dweck HS, Cassady G. 1974.** Glucose intolerance in infants of very low birth weight. *Pediatrics*. 1974, 53:189.
- EbM, Working Group. 1992-1995.** Users Guides to Evidence-Based Practice. 1992-1995.
- Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Katsikiotis V, Tyson JE, Oh W, Shankaran S, Bauer CR, Korones SB, Stoll BJ, Stevenson DK, Papile LA. 1999.** Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* . 1999, 104:280-289.
- Elia M. 1995.** Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *The Lancet*. 1995, 345:1279–1284.
- Europarat. 1998, Straßburg.** The development and implementation of quality improvement systems (QIS) in health care – Recommendation No. 1998, Straßburg, ISBN 92-871-3534-7.
- Exner VA, Sauer H, Meyer S, Simon A. 2017.** Präventionsbündelstudien zur Vermeidung von CA-BSI in der pädiatrischen Intensivmedizin. *Hyg Med*. 2017, 42: 55-61.
- Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser D, Copher C. 2012.** A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012, 36:506-523.
- Farrag HM, Nawrath LM, Healey JE, et al. 1997.** Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs. the adult . *Am J Physiol*. 1997, 272:86-93.
- Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. 1982.** Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982, 1169-75.
- Fusch C, Bauer K, Böhles H et al. 2007.** Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM: Neonatologie/Pädiatrie. 2007, 32: 72–88.
- Fusch C, Jochum F. 2014.** Water, Sodium, Potassium and Chloride. [Buchverf.] Poindexter B., Uauy R. Koletzko B. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Basel : Karger, 2014.
- Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. 2014.** Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014, 4:162-7.

- Gazitua R, Wilson K, Bistrrian BR, et al. 1979.** Factors determining peripheral vein tolerance to amino acid infusion. *Arch Surg.* 1979, 114:897–900.
- Geist C. 2013.** Muttermilch. [Buchverf.] Geist Christine, Harder Ulrike Stiefel Andrea. *Hebammenkunde. Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf.* s.l. : Hippokrates Verlag in MVS Medizin Verlage Stuttgart, 2013.
- Gordon HH, Levine SZ, McNamara H. 1947.** Feeding of premature infants. A comparison of human and cow's milk. *Am. J. Dis. Child.* 1947, 73:442–452.
- Gordon, H. H., Levine, S. Z., Deamer, W. C. & McNamara, H. 1940.** Respiratory metabolism in infancy and in childhood. XXIII. Daily energy requirements of premature infants. *Am. J. Dis. Child.* 1940, 59: 1185–1202.
- Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. 2012.** *Duale Reihe Pädiatrie.* s.l. : Thieme, 2012. pp 68-70.
- Gossum A Van, Neve J. 1998.** Trace element deficiency and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998, 1:499–507.
- Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. 2004.** Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004, 38:250-69.
- Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. 1988.** Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1988, 48:1324-42.
- Grimshaw J, Russell I. 1993.** Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *The Lancet.* 1993, 342: 1317-22.
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. 1998.** Attributes of clinical guidelines in general practice: observational study. *BMJ.* 1998, 317: 858-861.
- Group, The Vermont Oxford Network Steroid Study,. 2001.** Early Postnatal Dexamethasone Therapy for the Prevention of Chronic Lung Disease. *Pediatrics.* 2001, 108:741-748.
- Group, WHO Multicentre Growth Reference Study. 2006.** WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006, 450:76-85.
- Grover A, Khashu M, Mukherjee A, et al. 2008.** Iatrogenic Malnutrition in Neonatal Intensive Care Units: Urgent Need to Modify Practice. *JPEN.* 2008, 32:140 DOI: 10.1177/0148607108314373.

- Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. 2005.** Blood Pressure Among Very Low Birth Weight. *Pediatr Res.* 2005, 58:677-84.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. 1991.** Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. 1991, 303:1019-22.
- Hall NJ, Peters M, Eaton S, et al. 2004.** Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2004, 39:898–901.
- Hans DM, Pylipow M, Long JD, et al. 2009.** Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. *Pediatrics.* 2009, 123:51–7.
- Hay WW, Brwon LD, Wesolowski SR, Rozance PJ. 2003.** Nutrition and development of the fetus: carbohydrate and lipid metabolism. [Buchverf.] Watkins JB, Duggan CP, Walker WA. *Nutrition in Pediatrics. Basic Science and Clinical Applications.* s.l. : 3:449-470, 2003.
- Hays SP, Smith OB, Sunehag AL. 2006.** Hyperglycemia Is a Risk Factor for Early Death and Morbidity in Extremely Low Birth-Weight Infants. *Pediatrics.* 2006, 118:1811-1818.
- Heird WC, Driscoll JM, Schullinger JN, et al. 1972.** Total intravenous alimentation in pediatric patients. *The Journal of Pediatrics.* 1972, 80:351-72.
- Hess JH. 1922.** *Premature and Congenitally Diseased Infants.* Philadelphia and New York : LEA & FEBIGER, 1922.
- Hess JH, Lundeen EC. 1941.** *The Premature Infant. Its Medical and Nursing Care.* Philadelphia, PA : J. B. Lippincott, 1941.
- Hey E. 2005.** Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* Newcastle, UK : Elsevier, 2005.
- Hovi P, Andersson S, Eriksson JG et al. 2007.** Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med.* 2007, 356:2053–2063.
- Hume R, Burchell A. 1993.** Abnormal expression of glucose-6-phosphatase in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1993, 66:202-4.
- Huppelsberg J, Walter K. 2013.** Energie- und Wärmehaushalt. *Kurzlehrbuch Physiologie.* s.l. : Thieme, DOI: 10.1055/b-002-96275, 2013.
- Hüppi PS. 2008.** Nutrition for the brain. Commentary on the article by Isaacs et al. p. 308. *Pediatr Res.* 2008, 63:229–231.
- Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, et al. 2004.** Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infant. *J Perinatol .* 2004, 24:482-486.

- Inder TE, Warfield SK, Wang H, Huppi PS, Volpe JJ. 2005.** Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* . 2005, 115:286–294 .
- Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. 2000.** Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *The Lancet*. 2000, 355:2135–2136.
- Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, Lucas A. 2008.** The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res*. 2008, 63:229–231.
- Jochum F. 2005.** Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. *Infusionstherapie und Diätetik in der Pädiatrie*. s.l. : Springer, 66-73, 2005.
- Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B und das DGEM Steering Committee. 2014.** Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *S3-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) in Cooperation with the GESKES*, 2014.
- Johnson MJ, Wiskin AE, Pearson F, Beattie RM, Leaf AA. 2015.** How to use: nutritional assessment. *Arch Dis Child Educ Pract*. 2015, 100:147-154.
- Kagan B, Stanincova V, Felix NS, Hodgman J, Kalman, D. 1972.** Body composition of premature infants: relation to nutrition. *Am. J. Clin. Nutr*. 1972, 25:1153–1164.
- Kaiser JR, Bai S, Gibson N, Holland G, Lin TM, Swearingen CJ, Mehl JK, ElHassan NO. 2015.** Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency: A population-based study. *JAMA Pediatr*. 2015, 169:913-921.
- Kleinman RE. 2004.** Nutritional needs of the preterm infant, in *Pediatric Nutrition Handbook*, ed 5. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics, pp 23-54, 2004.
- Kleinman RE, American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. 1998.** *Pediatric Nutrition Handbook*. 1998. 4.
- Koletzko B, Akerblom H, Dodds P, Ashwell M. 2005.** *Early Nutrition and Its Later Consequences: New Opportunities*. New York : Springer, 2005.
- Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 2005.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the ESPR. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005, 41:S1-S4.
- Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 2005.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology

and Nutrition (ESPGHAN) and the ESPEN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005, 41:S1–S4.

Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. 2006. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks. *Journal of Perinatology*. 2006, 26:749–754.

Lapillonne A, Carnielli V, Embleton N, Mihatsch W. 2013. Paediatrics Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open*. 2013, 3:e003478 doi:10.1136/bmjopen-2013-003478.

Leonard CH, Piccuch RE, Cooper B. 2000. Infants, Use of the Bayley Infant Neurodevelopmental Screener With Low Birth Weight. *Journal of Pediatric Psychology*. 2000, 26:33-40.

Loui A, Raab A, Wagner M, Weigel H, Grüters-Kieslich A, Brätter P, Obladen M. 2004. Nutrition of Very Low Birth Weight Infants Fed Human Milk with or without Supplemental Trace Elements: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2004, 39:346-353.

Lucas A, Morley R, Cole TJ. 1988. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal . *BMJ*. 1988, 297:1304-1308.

McGowan JE. 1999. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics in Review*. 1999, 20:6-15.

Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. 1998. Hyperglycemia in Extremely Low-Birth-Weight. *Biology of the Neonate*. 1998, 74:214–221.

Mena P, Llanos A, Uauy R. 2001. Insulin Homeostasis in the Extremely Low Birth Weight Infant. *Seminars in Perinatology*. 2001, 25:361-464.

Meyer S, Gortner L, Lindner U, Dahmen K, Butte M. 2016. Fast food versus slow food in very and extremely low-birthweight infants: speed of feeds is a little more than a gut feeling. *Acta Paediatr*. 2016, 105:1129-31.

Meyer S, Wilhelm C, Girisch W, Gottschling S, Gräber S, Gortner L. 2013. The role of developing countries in generating Cochrane meta-analyses in the field of pediatrics (neonatology and neuropsychiatry): a systematic analysis. *World Health Popul*. 2013, 14:24-32.

Mezu-Ndubuisi O, Maheshwari A. 2013. Minimal Enteral Feeding. *Nutrition for the Preterm Neonate A Clinical Perspective*. s.l. : Springer, 27-36, 2013.

Milupa, Nutricia GmbH. www.aptawelt.de. [Online] [Zitat vom: 14. 01 2017.]

<https://www.aptawelt.de/produkte/produktfinder/spezialnahrung/aptamil-prematil-ha.html>.

- Nestlé, Health care GmbH.** www.nestlehealthscience.de. [Online] [Zitat vom: 14. 01 2017.] <https://www.nestlehealthscience.de/asset-library/documents/etiketten/alfare.pdf>.
- Neu J. 2007.** Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007, 85:629S-634S.
- Neu J, Douglas-Escobar M, Lopez M. 2007.** Microbes and the Developing Gastrointestinal Tract. *Nut Clin Pract.* 2007, 22:174-182.
- Newell J. 2000.** Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000, 27:221–234,.
- Obladen M, Maier RF. 2006.** *Neugeborenenintensivmedizin.* s.l. : Springer-Verlag, 2, 2006.
- Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. 2010.** Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2010, 95:126-131.
- Ollenschläger G, Thomeczek C, Kurchner H, Oesingmann U, Kolkmann FW. 2000.** Leitlinien und Evidenz-basierte Medizin. *Z Gerontol Geriat.* 2000, Steinkopff Verlag, 33:82–89.
- Parish A, Bhatia J. 2008.** Feeding strategies in the ELBW infant. *J Perinatol.* 2008, 28:18–S20.
- Patel RM, Kandefor S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. 2012.** Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 2015. 2012, 372:331-40.
- Pencharz PB, House JD, Wykes LJ, Ball RO. 1996.** What are the essential amino acids for the preterm and term infant? [Buchverf.] Goedhart A. C. , Visser H. K. A. Bindels J. G. *Recent Developments in Infant Nutrition.* s.l. : Springer, 9:278-296, 1996.
- Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. 2007.** Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics.* 2007, 119:164–170.
- Plagemann A. 2005.** Perinatal programming and functional teratogenesis: Impact on body weight regulation and obesity. *Physiology & Behavior.* 2005, 86 :661–668.
- Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. 2006.** Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: Relation to growth and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Pediatrics.* 2006, 148:300-305.
- Polderman, Kees H. 2001.** Central venous catheter use Part 1: Mechanical complications. s.l. : Springer-Verlag, DOI 10.1007/s00134-001-1154-9, 28:1–17, 2001.

- Praetorius F. 2005.** Ärztliche Entscheidungsspielräume – durch Leitlinien eingeengt oder erweitert? *Hessisches Ärzteblatt*. 2005, 8:516-520.
- Puntis JW. 1986.** Percutaneous insertion of central venous feeding. *Arch Dis Child*. 1986, 61: 1138–1140.
- Raiha NC. 1974.** Biochemical basis for nutritional management of preterm infants. *Pediatrics*. 1974, 53:147–156.
- Raiha NC, Heinonen K, Rassin, DK, Gaul GE. 1976.** Milk protein quantity and quality in low-birthweight infants, I: metabolic responses and effects on growth. *Pediatrics*. 1976, 659–684.
- Rassow J, Hauser K, Netzker R und al., et. 2016.** Duale Reihe Biochemie. s.l. : Thieme, 71-74, 2016.
- Reuner G, Rosenkranz J, Pietz J, Horn R. 2007.** *Bayley Scales of Infant Development, Second Edition (Bayley II) - Deutsche Fassung*. Frankfurt/M : s.n., 2007.
- Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 137 Abs. 1 Nr. 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V. Bundesausschuss, Gemeinsamer.*
- Röhr SB, Sauer H, Gottschling S, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Nunold H, Gräber S, Meyer S. 2014.** Non-neurological, steroid-related adverse events in very low birth weight infants: a prospective audi. *Swiss Medical Weekly*. 2014, 144:w13954.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. 1996.** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996, 312:71-72.
- Schleußner E. 2010.** Fetale Programmierung. [Buchverf.] Husslein PW, Schneider K-T Schneider H. *Die Geburtshilfe*. s.l. : Springer, 2010.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S. 2001.** Maternal obesity and pregnancy outcome A study of 287,213 pregnancies in London. *International Journal of Obesity*. 2001, 25:1175–1182.
- Sheldon GF, Peterson SR, Sanders R. 1978.** Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg*. 1978, 113:504-8.
- Shield JP, Gardner RJ, Wadsworth EJ, Whiteford ML, James RS, Robinson DO, Baum JD, Temple IK. 1997.** Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1997, 76:39-42.

- Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, McGill F, Stocker R, Winterbourn CC. 2001.** Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant. *Acta Pædiatr.* 2001, 90: 242±249.
- Smart JL. 1991.** Critical periods in brain development. *The Childhood Environment and Adult Disease.* s.l. : 109-128, 1991.
- Smart, JL. 1990.** Vulnerability of developing brain to undernutrition. *Ups J Med Sc.* 1990, 48:21–41.
- Soleimani F, Zaheri F, Fatemeh A. 2014.** Long-Term Neurodevelopmental Outcomes After Preterm Birth. *Iran Red Crescent Med J.* 2014, 16:e17965.
- Srinivasan L, Dutta R, Counsell SJ, Allsop JM, Boardman JP, Rutherford MA, Edwards AD. 2007.** Quantification of deep gray matter in preterm infants at term-equivalent age using manual volumetry of 3-tesla magnetic resonance images. *Pediatrics .* 2007, 119:759–765.
- Stichtenoth G, Demmert NM, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, et al. 2012.** Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr .* 2012, 276-81, 224.
- Stingel K, Schütz T, Koller M, Weimann A, Lochs H, Bischoff SC. 2015.** Leitlinienreport Leitlinien-Update Klinische Ernährung. *Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM).* 2015, Registernummer: 073/004-073/006 073/019-073/027.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ahrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, et al. 2009.** Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2009, 28:1052–1056.
- Torun B, Chew F. 1999.** Protein-energy malnutrition. [Buchverf.] Shike M, Olson J, et al. Shils M. *Modern nutrition in health and disease.* Baltimore : Williams & Wilkins, 1999.
- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly FM, McAuliffe K, O'Donoghue K, et al. 2013.** Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013, 208:290.e1-6.
- Uriu-Adams JY, Obican SG, Keen CL. 2013.** *Vitamin D and maternal and child health: Overview and implications for dietary requirements.* s.l. : Birth Defects Research, 2013. 10.1002/bdrc.21031.

- Van den Akker CHP, Braake te FWJ, Weisglas-Kuperus N, Goudoever van JB. 2014.** Observational Outcome Results Following a Randomized Controlled Trial of Early Amino Acid Administration in Preterm Infants. *JPGN*. 2014, 59:714-719.
- Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, Jorch G. 2010.** Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. *Z geburtshilfe neonatol*. 2010, 214:24-29.
- Voigt M, Rochow N, Schneider KTM, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, Wittwer-Backofen U, Straube S, Olbertz D. 2014.** New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007–2011 from all 16 states of Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2014, 218:210-217.
- WHO. 1976.** WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1976, 56: 247-253.
- Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. 1997.** Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1997, 77:4–11.
- Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al. 2003.** The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED*. 2003, 88:492-500.
- Wolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. 1999.** Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999, 318: 527–530.
- Yajnik CS, Fall CH, Vaidya U, Pandit AN, Bavdekar A, Bhat DS, Osmond C, Hales CN, Barker DJ. 1995.** Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabet Med*. 1995, 12: 330–6.
- Yoon JY, Chung HR, Choi CW, Yang SW, Kim BI, Shin CH. 2015.** Blood glucose levels within 7 days after birth in preterm infants according to gestational age. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015, 20:213-9.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen Personen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe diese Dissertation niemals zustande gekommen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Sascha Meyer, der mir zu jeder Zeit mit großer Geduld und seiner warmherzigen Art zur Seite stand. In jeder Phase dieser Arbeit hat er mich intensiv und mit herausragender Professionalität begleitet. Die zahlreichen konstruktiven Gespräche habe ich stets als Ermutigung und Motivation empfunden. Insbesondere danke ich ihm für die außerordentlich konstante und schnelle Beantwortung jeglicher Fragen.

Ebenso möchte ich Frau Dr. med. Mona Butte meinen besonderen Dank aussprechen, die mit ihrer Dissertation über Enterale Ernährung von VLBW und ELBW die Idee und damit den Weg für diese Arbeit bereitete und mich geduldig in die Archivarbeit einführte sowie jederzeit mit ihrer netten Art überaus hilfsbereit zur Seite stand.

Auch den Mitarbeitern der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie der Universität des Saarlandes bin ich unendlich dankbar. Ohne sie wäre diese Arbeit gar nicht erst möglich gewesen.

Ein ganz herzliches Dankeschön geht an meine Freundin, Frau Dr. med. Sibylle Mellinghoff, die mir ständig mit freundschaftlichem sowie fachlichem Rat und vielen guten Ideen aufmunternd und beratend zur Seite stand.

Von Herzen danke sagen möchte ich auch Herrn Manuel Ort für die besonders liebevolle seelische und aufmunternde Unterstützung während der gesamten Zeit, in der diese Dissertation entstand. Außerdem bedanke ich mich für die viele Unterstützung beim Formatieren dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben: Ich danke meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und zu jeder Zeit unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Des Weiteren möchte ich meinem Onkel, Herrn Dr. med. Egon Müller, für die großzügige Unterstützung und die guten Ratschläge während des gesamten Studiums danken.

10 Anhang

10.1 Publikationen

Meyer S, Sirch M, Butte M, Gortner L, Lindner U, Poryo M, (2017) Parenteral nutrition in very and extremely low birth weight infants: A single-center analysis and comparison with current guidelines Titel: Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 Gramm und < 1000 Gramm: Eine systematische Zentrumsanalyse und Vergleich mit publizierten Leitlinien, Wiener Medizinische Wochenschrift (Status: accepted for publication).

10.2 Postervorstellungen

Vorstellung der Ergebnisse der Dissertation „Beurteilung der parenteralen Ernährung bei Frühgeborenen unter 1500 g im Vergleich zu publizierten Leitlinien – Eine retrospektive, systematische Analyse“, auf der 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), am 09.06.2017.

10.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANS	Atemnotsyndrom
APGAR	Punktesystem zur Vitalitätsbeurteilung der Neugeborenen anhand bestimmter Befunde
AS	Aminosäuren
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
D	Day/Tag
ELBW	Extremely low birthweight infants
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GA	Gestationsalter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagien
LBW	Low birthweight infants
LGA	Large for gestational age
MDI	Mental Developmental Index
MEF	Minimal enteral feedings
NEC	Necrotizing enterocolitis/Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal intensive care unit
PDI	Psychomotor Developmental Index
PICC	Peripherally inserted central catheter
PN	Parenteral nutrition/Parenterale Ernährung
ROP	Frühgeborenenretinopathie

SD	Standard deviation/Standardabweichung
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
TPN	Total parenteral nutrition/Totale parenterale Ernährung
VLBW	Very low birth weight infants
WHO	World Health Organisation
ZVK	Zentraler Venenkatheter

10.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Flüssigkeit in ml/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21	33
Abbildung 2: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Glukose in g/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21	34
Abbildung 3: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Lipide in g/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21	35
Abbildung 4: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Aminosäuren in g/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21.....	36
Abbildung 5: Darstellung der verabreichten enteralen und parenteralen Mengen Energie in kcal/kg an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21.....	37
Abbildung 6: Darstellung der verabreichten parenteralen kcal-Mengen im Gruppenvergleich an den Lebenstagen 1,2,3,4,5,6,7,14 und 21	38
Abbildung 7: Gewichtsverlauf aller Frühgeborenen in g.....	39
Abbildung 8: Gewichtsverlauf getrennt nach ELBW und VLBW.....	40
Abbildung 9: Kinder < 1000 g nach MDI	43
Abbildung 10: Kinder 1000-1500 g nach MDI.....	43
Abbildung 11: Anzahl an Hypoglykämien und insulinbedingter Hypoglykämien aller Frühgeborenen.....	44
Abbildung 12: Anzahl der Kinder mit Hyperglykämien und Anzahl der Insulingaben von Tag 1 bis 14	45
Abbildung 13: Anzahl an Hyperglykämien im Vergleich ELBW und VLBW in Prozent	46

10.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiel für den (teil-)parenteralen Nahrungsaufbau bei Früh- und kranken Reifgeborenen.....	26
Tabelle 2: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Gestationsalters (GA), des Geburtsgewichts, der Geburtslänge, des Geburtskopfumfangs, der Anzahl von Mehrlingsgeburten, des APGAR- Scores und des Nabelschnur pH-Wertes.....	30
Tabelle 3: Komplikationen der Frühgeborenen.....	32
Tabelle 4: Perzentilen im Verlauf nach Voigt (Voigt et al. 2010) getrennt nach Geschlecht	41
Tabelle 5: Daten der Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren für Mädchen und Jungen getrennt nach Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang	42
Tabelle 6: p-Werte Gruppenvergleich Hyperglykämien ($p < 0,05$)	46