

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Zentrums für operative und konservative Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Saarbrücken gGmbH

In Kooperation mit der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar

**Hat die Analyse der Muttermilch auf Makronährstoffe bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1750 Gramm Auswirkungen auf Gewichtszunahme und Outcome?**

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

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Sarah Alina Klein

geb. am: 27.05.1995 in Merzig

Tag der Promotion: 10. Juli 2024

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Zemlin  
Prof. Dr. Jörn Schattenberg

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache</b> .....	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.2 Abstract.....	3
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Die Frühgeburt und deren Folgen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Definition der Frühgeburt.....	6
3.2 Auswirkungen auf Stoffwechsel und Wachstum.....	6
3.2.1 Anpassungsvorgänge und Komorbiditäten.....	6
3.2.2 Akkumulation eines Nährstoffdefizits.....	7
3.2.3 Extrauterine Wachstumsretardierung.....	8
3.2.4 Neurologische Entwicklung.....	9
3.3 Überwachung des Wachstums von Frühgeborenen.....	10
<b>4 Ernährung von Frühgeborenen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Nahrung und optimale Nährstoffzusammensetzung.....	13
4.2 Zusammensetzung der Makronährstoffe in der Muttermilch.....	14
4.3 Vergleich Muttermilch mit Formelmilch.....	17
<b>5 Ernährungsstrategien zur Vermeidung einer EUGR</b> .....	<b>18</b>
5.1 Anreicherung der Muttermilch durch Standard-Fortifizierung.....	18
5.2 Einsatz von Ernährungsprotokollen.....	20
5.3 Berücksichtigung der individuellen Nährstoffzufuhr und Gewichtszunahme.....	21
5.4 Individualisierte Fortifizierung.....	23
5.4.1 Adjustierbare Fortifizierung anhand des Serumharnstoffs.....	23
5.4.2 Gezielte Fortifizierung anhand von Muttermilchanalysen.....	23
<b>6 Muttermilchanalyse mithilfe der Infrarot-Transmissionsspektroskopie</b> .....	<b>25</b>
6.1 Funktionsweise.....	25
6.2 Limitierungen.....	26
<b>7 Fragestellung und Hypothesen</b> .....	<b>27</b>
<b>8 Material und Methodik</b> .....	<b>29</b>
8.1 Studienpopulation.....	29
8.2 Ernährungsregime am Klinikum Saarbrücken.....	31
8.3 Muttermilchanalyse.....	32
8.3.1 Gewinnung und Lagerung der Muttermilch.....	32
8.3.2 Ablauf der Analyse.....	32

8.3.3	Analysierte Parameter.....	33
8.3.4	Qualitätssicherung.....	34
8.3.5	Verwertung der Analyseergebnisse.....	35
8.4	Erhobene Daten.....	35
8.4.1	Geburt und perinatale Daten.....	35
8.4.2	Komorbiditäten .....	35
8.4.3	Ernährung/Flüssigkeitshaushalt.....	36
8.4.4	Anthropometrische Daten .....	36
8.5	Statistische Auswertung .....	37
<b>9</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
9.1	Gruppeneinteilung .....	38
9.2	Status bei Geburt und bei Studienbeginn .....	38
9.3	Komorbiditäten.....	42
9.4	Muttermilchanalysen und Nahrungszufuhr .....	43
9.4.1	Analysierter Nährstoffgehalt der Muttermilch .....	43
9.4.2	Zusammensetzung der verabreichten Nahrung .....	45
9.4.3	Vergleich der Nährstoffzufuhr .....	49
9.5	Wachstum und Gedeihen in den Muttermilch-Gruppen .....	54
9.5.1	Gewichtszunahme.....	54
9.5.2	Kopf- und Längenwachstum .....	56
9.6	Wachstum und Gedeihen in den Formula-Gruppen.....	59
9.6.1	Gewichtszunahme.....	59
9.6.2	Kopf- und Längenwachstum .....	60
9.7	Korrelation zwischen Nährstoffzufuhr und Gewichtszunahme .....	60
9.8	Status bei Studienende und bei Entlassung .....	60
9.9	Extrauterine Wachstumsretardierung.....	63
9.9.1	EUGR bei Muttermilchernährung.....	63
9.9.2	EUGR bei Formula-Ernährung.....	64
<b>10</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>66</b>
10.1	Studienpopulation und Fragestellung.....	66
10.2	Nährstoffanalyse der Muttermilch .....	66
10.3	Nährstoffzufuhr durch Milch und Supplemente.....	68
10.4	Wachstum der Frühgeborenen.....	70
10.5	Fazit .....	72
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>77</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>85</b>
	Anhang 1: Qualitätssicherung durch wöchentliche Kontrolle von Parallelproben.....	85

Anhang 2: Qualitätssicherung durch Kontrolle der Test-Retest-Reliabilität mit Wiederholbarkeitstests .....	89
<b>Danksagung .....</b>	<b>95</b>
<b>Curriculum Vitae.....</b>	<b>96</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>Funktionsprinzip der Infrarot-Transmissionsspektroskopie</i> .....	25
Abbildung 2	<i>Bildung des Kollektivs</i> .....	30
Abbildung 3	<i>Veränderung des Reinproteingehalts der Muttermilch in der prospektiven Gruppe über den Studienzeitraum</i> .....	44
Abbildung 4	<i>Prozentuale Zusammensetzung der enteralen Nahrung aus Muttermilch und Formula im Jahrgangvergleich</i> .....	45
Abbildung 5	<i>Relativer Muttermilchanteil an der Milchnahrung in den überwiegend muttermilchernährten Untergruppen</i> .....	46
Abbildung 6	<i>Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Kohlenhydratzufuhr im Jahrgangvergleich</i> .....	49
Abbildung 7	<i>Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Proteinzufuhr bei einem Körpergewicht <math>\geq 1000</math> g im Jahrgangvergleich</i> .....	50
Abbildung 8	<i>Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Proteinzufuhr bei einem Körpergewicht <math>&lt; 1000</math> g im Jahrgangvergleich</i> .....	50
Abbildung 9	<i>Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Fettzufuhr im Jahrgangvergleich</i> .....	51
Abbildung 10	<i>Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Energiezufuhr im Jahrgangvergleich</i> .....	51
Abbildung 11	<i>Wachstumskurve für das mittlere Körpergewicht der überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen im Studienzeitraum bezogen auf das Gestationsalter</i> .....	54
Abbildung 12	<i>Wachstumsgeschwindigkeit nach Patel im Gruppenvergleich bei überwiegend Muttermilchernahrung</i> .....	55
Abbildung 13	<i>Wachstumskurve für den mittleren Kopfumfang der überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen im Studienzeitraum bezogen auf das Gestationsalter</i> .....	56
Abbildung 14	<i>Wachstumskurve für die mittlere Körperlänge der überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen im Studienzeitraum bezogen auf das Gestationsalter</i> .....	57
Abbildung 15	<i>Wachstumsgeschwindigkeit nach Patel im Gruppenvergleich bei überwiegend Formelmilchernahrung</i> .....	59
Abbildung 16	<i>Dauer der Interventions-/Beobachtungsphase im Gruppenvergleich</i> .....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Tägliche gewichtsadaptierte Nährstoffzufuhr nach Empfehlung der ESPGHAN</i> .....	13
Tabelle 2	<i>Zusammensetzung der Makronährstoffe in der Muttermilch in den ersten 12 Wochen nach Frühgeburt</i> .....	16
Tabelle 3	<i>Nährwerte der verwendeten Formelnahrungen und Zusätze gemäß Herstellerangaben</i> .....	31
Tabelle 4	<i>Parameter der Muttermilchanalyse mit dem Miris HMA</i> .....	34
Tabelle 5	<i>Vergleich der anthropometrischen Daten bei Geburt und bei Studienbeginn im Gesamtkollektiv</i> .....	39
Tabelle 6	<i>Vergleich der anthropometrischen Daten bei Geburt und bei Studienbeginn in den Muttermilch-Gruppen</i> .....	40
Tabelle 7	<i>Anzahl der SGA-Neonaten im Gesamtkollektiv</i> .....	41
Tabelle 8	<i>Anzahl der SGA-Neonaten in den Muttermilch-Gruppen</i> .....	41
Tabelle 9	<i>Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Komorbiditäten in den Muttermilch-Kollektiven</i> .....	42
Tabelle 10	<i>Zeitraum der Atemunterstützung in den Muttermilch-Gruppen</i> .....	43
Tabelle 11	<i>Veränderung der Makronährstoffzusammensetzung der Muttermilch in der prospektiven Gruppe über den Studienzeitraum</i> .....	44
Tabelle 12	<i>Absolute Zusammensetzung der Milchnahrung in den überwiegend muttermilchernährten Untergruppen</i> .....	46
Tabelle 13	<i>Nährstoffanreicherung durch Supplemente bei den muttermilchernährten Frühgeborenen &lt; 1000 g Körpergewicht</i> .....	47
Tabelle 14	<i>Nährstoffanreicherung durch Supplemente bei den muttermilchernährten Frühgeborenen ≥ 1000 g Körpergewicht</i> .....	48
Tabelle 15	<i>Mittlere tägliche gewichtsadaptierte Nährstoffzufuhr in den Muttermilch-Gruppen</i> .....	52
Tabelle 16	<i>Mittleres wöchentliches Kopf- und Längenwachstum im Studienzeitraum in den muttermilchernährten Gruppen</i> .....	58
Tabelle 17	<i>Klassifikation des Wachstums unter Berücksichtigung des SGA-Status bei Geburt in den Muttermilch-Gruppen</i> .....	58
Tabelle 18	<i>Vergleich der anthropometrischen Daten bei Studienende und bei Entlassung in den Muttermilch-Gruppen</i> .....	61
Tabelle 19	<i>Vergleich der anthropometrischen Daten bei Studienende und bei Entlassung in den Formula-Gruppen</i> .....	61
Tabelle 20	<i>Inzidenz der EUGR bei Studienende in den Muttermilch-Gruppen</i> .....	63
Tabelle 21	<i>EUGR für Gewicht und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Entlassung in den Muttermilch-Gruppen</i> .....	64
Tabelle 22	<i>Inzidenz der EUGR bei Studienende in den Formula-Gruppen</i> .....	64
Tabelle 23	<i>EUGR für Gewicht und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Entlassung in den Formula-Gruppen</i> .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

<i>AFO</i>	Adjustable Fortification
<i>AGA</i>	Appropriate-for-gestational-age
<i>BPD</i>	Bronchopulmonale Dysplasie
<i>CPAP</i>	Continious positive airway pressure
<i>ELBW</i>	Extremely low birth weight
<i>ESPGHAN</i>	Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
<i>EUGR</i>	Extrauterine growth restriction
<i>F</i>	Formula-Milch, Formelmilch
<i>HMA</i>	Human Milk Analyzer
<i>IBCLC</i>	International Board Certified Lactation Consultant
<i>IQ</i>	Intelligenzquotient
<i>IQR</i>	Interquartile Range
<i>IVH</i>	Intraventrikuläre Hämorrhagie
<i>KG</i>	Körpergewicht
<i>LBW</i>	Low birth weight
<i>LGA</i>	Large-for-gestational-age
<i>M</i>	Muttermilch
<i>NEC</i>	Nekrotisierende Enterokolitis
<i>NEO-KISS</i>	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für neonatologische Intensivstationen
<i>P</i>	Perzentile
<i>PDA</i>	Persistierender Ductus arteriosus
<i>PVL</i>	Periventrikuläre Leukomalazie
<i>RDS</i>	Respiratory distress syndrome
<i>ROP</i>	Retinopathy of prematurity
<i>SD</i>	Standard Deviation
<i>SFO</i>	Standard Fortification
<i>SGA</i>	Small-for-gestational-age
<i>SSW</i>	Schwangerschaftswoche
<i>TFO</i>	Target Fortification
<i>VLBW</i>	Very low birth weight
<i>WHO</i>	World Health Organization

# 1 Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache

## 1.1 Zusammenfassung

### **Hat die Analyse der Muttermilch auf Makronährstoffe bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1750 Gramm Auswirkungen auf Gewichtszunahme und Outcome?**

**Hintergrund:** Muttermilchernährung kann durch die schwankende Nährstoffzusammensetzung trotz Anreicherung mit Muttermilchverstärkern zu Unterernährung von Frühgeborenen führen. 50 bis 78 % der Frühgeborenen sind von einer extrauterinen Wachstumsretardierung betroffen, wodurch auch die neurologische Entwicklung gefährdet ist. Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass individuellere Konzepte bei der Anreicherung von Muttermilch erforderlich sind, um den Bedürfnissen Frühgeborener gerecht zu werden.

**Zielsetzung:** Die vorliegende Studie untersucht, ob die Kenntnis der exakten Nährstoffzusammensetzung der Muttermilch durch Muttermilchanalyse und die Möglichkeit zur individuellen Anpassung der Ernährung zu einem besseren Gedeihen von Frühgeborenen führen kann.

**Methodik:** Es handelt sich um eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie auf der neonatologischen Intensivstation des Klinikum Saarbrückens. Eingeschlossen wurden im Zeitraum von August 2018 bis Juli 2019 alle Frühgeborenen unter 1750 Gramm Geburtsgewicht. In der Interventionsgruppe wurden einmal wöchentlich Muttermilchanalysen auf Makronährstoffe mittels Infrarot-Transmissionsspektroskopie durchgeführt und die Ergebnisse dem behandelnden Team vorgelegt. Das Team konnte diese Ergebnisse bei der Festlegung des individuellen Ernährungsplans inklusive der Anreicherung der Muttermilch oder im Rahmen einer Stillberatung nutzen. Die historischen Kontrollgruppen Jahrgang 2017 und Jahrgang 2012 erhielten eine standardisierte Muttermilchanreicherung ohne Muttermilchanalyse. Primärer Endpunkt war die Gewichtszunahme nach Patel. Sekundäre Endpunkte waren die Kopfumfangszunahme sowie die Inzidenz der extrauterinen Wachstumsretardierung bezogen auf Gewicht und Kopfumfang.

**Ergebnisse:** Strukturell bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei gleicher Flüssigkeitszufuhr erhielten die überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen in der prospektiven Gruppe (n = 27) signifikant mehr Fett und Kohlenhydrate als in den Vergleichsgruppen der Jahrgänge 2017 (n = 27) und 2012 (n = 21). Die Proteinzufuhr war signifikant niedriger als im Jahrgang 2012, lag jedoch im durch die ESPGHAN definierten Zielbereich, während im Jahr 2012 mehr Frühgeborene eine Proteinzufuhr über der empfohlenen Einnahmemenge erhielten. Die Frühgeborenen der prospektiven Gruppe zeigten eine signifikant höhere Gewichtszunahme als im Jahrgang 2017 ( $17,59 \pm 2,84$  vs  $15,51 \pm 2,61$  g/kgKG/d, 95 % KI [0,155; 2,987]). Verglichen mit der Wachstumsrate von  $16,04 \pm 3,12$  g/kgKG/d im

Jahrgang 2012 war der Unterschied nicht signifikant. Die wöchentliche Kopfumfangszunahme unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen und betrug in der prospektiven Gruppe  $0,80 \pm 0,28$  cm. Die Rate an extrauteriner Wachstumsretardierung war in den beiden Jahrgängen nach 2012 signifikant geringer, ein signifikanter Unterschied zwischen Jahrgang 2017 und der prospektiven Gruppe bestand nicht. In der Interventionsgruppe waren 40,7 % der Frühgeborenen wachstumsretardiert.

**Schlussfolgerung:** Nach Einführung der Muttermilchanalysen konnte eine signifikant höhere Wachstumsgeschwindigkeit bei adäquater Proteinzufuhr erzielt werden.

## 1.2 Abstract

### **The impact of macronutrient analysis of human breast milk on weight gain velocity and outcome of preterm infants with a birth weight less than 1750 grams**

**Background:** The variable nutrient content of human breast milk can cause malnutrition in breastfed preterm infants despite breast milk fortification. 50 to 78 % of all preterm infants suffer from Extra-uterine growth restriction which may cause neurocognitive impairment. Current evidence suggests that more individual concepts of breast milk fortification are necessary to meet preterm infants needs.

**Objective:** The aim of the present study is to investigate whether the knowledge of the exact breast milk composition by breast milk analysis and the opportunity to individually adjust the nutrition can lead to better growth of preterm infants.

**Methods:** This is a non-randomised controlled trial at the neonatal intensive care unit of Klinikum Saarbrücken. All preterm infants with a birth weight less than 1750 grams born between August 2018 and July 2019 were enrolled in the study. Weekly analysis of breast milk composition by infrared transmission spectroscopy was performed in the intervention group. The results of macronutrient content were reported to the medical team. According to these results individual adjustments of the feeding regime including supplements could be made. Additionally, lactation counseling could base on the individual results of breast milk composition. The retrospective control groups born in 2017 and 2012 received standard fortification without breast milk analysis. Primary outcome was the weight gain velocity according to Patel's model. Secondary outcomes were the growth of head circumference and the incidence of extra-uterine growth restriction of weight and head circumference.

**Results:** Baseline characteristics were not relevantly different between the groups. At similar fluid intakes the preterm infants of the intervention group who received predominantly breast milk nutrition (n = 27) had higher fat and carbohydrate intakes than those of the control groups born in 2017 (n = 27) and 2012 (n = 21). The protein intakes were lower than in the 2012 cohort but in the targeted range defined by the ESPHGAN, whereas more infants of the 2012 cohort had protein intakes above the upper intake level. Weight gain velocity was significantly higher in the prospective group in comparison with the 2017 cohort ( $17.59 \pm 2.84$  vs  $15.51 \pm 2.61$  g/kgKG/d, 95 % CI [0.155-2.987]). There was no difference of growth rates compared to the 2012 cohort ( $16.04 \pm 3.12$  g/kgKG/d). Head circumference growth was similar in all groups and amounted to  $0.80 \pm 0.28$  cm/wk in the intervention group. The rate of extra-

uterine growth restriction was reduced after 2012 but there was no significant difference between the 2017 cohort and the intervention group. 40.7 % of infants of the intervention group were growth restricted.

**Conclusion:** In this study the implementation of weekly breast milk analysis led to a higher weight gain velocity at adequate mean protein intakes.

## 2 Einleitung

Frühgeborene, insbesondere solche mit niedrigem Geburtsgewicht, haben ein erhöhtes Risiko für eine postnatale extrauterine Wachstumsretardierung. Dies gewinnt aufgrund der modernen Intensivmedizin, die es zunehmend kleineren Frühgeborenen ermöglicht zu überleben, in der heutigen Zeit immer mehr an Bedeutung. Die Frühgeburtlichkeit hat durch die Unreife des Kindes weitreichende Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Ernährung. Ziel der Versorgung der Frühgeborenen ist es, eine ausreichende Nährstoffzufuhr zu gewährleisten. Muttermilch ist aufgrund vieler Vorteile die empfohlene Ernährung für die Frühgeborenen. Diese muss jedoch mit Muttermilchverstärkern angereichert werden, da ihr Nährstoffgehalt allein nicht ausreicht, um den hohen Bedarf eines Frühgeborenen zu decken. Es ist gängige Praxis, hierbei von dem durchschnittlichen Nährstoffgehalt der Muttermilch auszugehen und die Anreicherung mit fixen Dosierungen von Verstärkern durchzuführen. Da die Zusammensetzung der Muttermilch jedoch variabel ist und der Nährstoffgehalt mit der Zeit abnimmt, bleibt die individuelle Nährstoffzufuhr unklar, was zu Unterernährung führen kann. Circa jedes zweite Frühgeborene ist trotz Anreicherung der Muttermilch von einer extrauterinen Wachstumsretardierung betroffen. Diese ist mit einem schlechteren neurologischen Langzeit-Outcome assoziiert. Daher sind individuellere Konzepte bei der Ernährung von Frühgeborenen erforderlich. Derzeit sind die adjustierbare Anreicherung der Muttermilch mit zusätzlichem Protein anhand des Serumharnstoffs sowie die gezielte Anreicherung mit allen Makronährstoffen mithilfe von Muttermilchanalysen Gegenstand der Forschung. Die adjustierbare Anreicherung kann nur eine Optimierung der Proteinzufuhr gewährleisten. Die gezielte Anreicherung ist durch die Analyse und das Hinzufügen der verschiedenen Verstärker mit einem Mehraufwand von 5 bis 10 Minuten pro Milchprobe verbunden, ermöglicht aber die Optimierung aller Makronährstoffe. Die vorliegende prospektive Studie soll untersuchen, ob sich wöchentliche Analysen der Muttermilch hinsichtlich der enthaltenen Makronährstoffe und Energie und somit die Kenntnis ihrer genauen Zusammensetzung im ärztlichen und pflegerischen Team als Grundlage für Therapieentscheidungen positiv auf die Wachstumsgeschwindigkeit und die Kopfumfangszunahme auswirken, wobei der Kopfumfang mit dem neurologischen Outcome korreliert.

## **3 Die Frühgeburt und deren Folgen**

### **3.1 Definition der Frühgeburt**

Die Frühgeburt ist nach WHO definiert als eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem. Anhand des Geburtsgewichts können die Frühgeborenen weiter eingeteilt werden in Frühgeborene mit niedrigem (LBW, < 2500 g), sehr niedrigem (VLBW, < 1500 g) sowie extrem niedrigem (ELBW, < 1000 g) Geburtsgewicht. Weiter können sie anhand der Perzentile des Geburtsgewichts unterteilt werden in small-for-gestational-age (SGA, < 10. Perzentile), appropriate-for-gestational-age (AGA, 10.–90. Perzentile) sowie large-for-gestational-age (LGA, > 90. Perzentile). (BUNDESINSTITUT FUER ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM), 2010)

### **3.2 Auswirkungen auf Stoffwechsel und Wachstum**

#### **3.2.1 Anpassungsvorgänge und Komorbiditäten**

Durch den vorzeitigen und abrupten Verlust der Versorgung durch die Plazenta haben die Frühgeborenen in der Regel kaum Energie- und Nährstoffreserven, da diese überwiegend im dritten Trimester einer Schwangerschaft aufgebaut werden. Gleichzeitig ist unmittelbar postnatal eine alternative Nährstoffzufuhr noch nicht ausreichend etabliert. (HENRIKSEN et al., 2009; ROCHOW et al., 2016).

Insbesondere die Geburt vor der 32. SSW geht durch die Unreife der Organe mit einigen Komorbiditäten einher, die bei Frühgeborenen gehäuft auftreten und zu einem gesteigerten Stoffwechsel führen können. Das häufigste Problem ist hierbei das Atemnotsyndrom (RDS). Dieses ist bedingt durch einen Surfactantmangel in der Lunge, wodurch es zu einem Alveolar-kollaps mit gestörtem Gasaustausch kommt und die Atemarbeit erhöht wird. Daher benötigen die Frühgeborenen häufig eine Atemunterstützung mittels Sauerstoffvorlage, CPAP oder maschineller Beatmung. Weitere häufige Erkrankungen sind die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), der persistierende Ductus arteriosus (PDA), die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), die Frühgeborenenretinopathie (ROP) sowie die nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Durch die Unreife des Immunsystems besteht eine Disposition für Infektionen, insbesondere die nosokomiale Sepsis. Das Auftreten dieser Erkrankungen hängt mit dem Geburtsgewicht zusammen. Es sind insbesondere Neonaten unter 1500 g Geburtsgewicht betroffen. (GORTNER et al., 2012; JESCHKE et al., 2016; SPEER et al., 2019)

Auch die Wärmeregulation ist bei Frühgeborenen noch nicht vollends entwickelt. Durch Wärmeverluste kommt es zu einer Steigerung des Metabolismus zu Gunsten der Wärmeproduktion mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch. (GORTNER et al., 2012)

All die oben genannten Punkte stehen einem anabolen Stoffwechsel und somit einem guten Gedeihen der Frühgeborenen entgegen (FUSCH, SAMIEE-ZAFARGHANDY, 2014). Ehrenkranz et al. konnten zeigen, dass VLBW- und ELBW-Neonaten, die im Verlauf eine chronische Lungenerkrankung, schwere intraventrikuläre Hämorrhagie, nekrotisierende Enterokolitis oder Late-Onset Sepsis entwickelten, erst später ihr Geburtsgewicht wieder erreichten und langsamer an Gewicht zunahmten als die gesunde Vergleichsgruppe. (EHRENKRANZ et al., 1999)

Klevebro et al. konnten in einer Kohortenstudie mit insgesamt 2521 Frühgeborenen eines Gestationsalters von 23 bis 30 SSW einen Zusammenhang zwischen bronchopulmonaler Dysplasie, Frühgeborenenretinopathie sowie nekrotisierender Enterokolitis und langsamerer Wachstumsgeschwindigkeit erkennen. Die BPD sowie ROP waren initial mit einer niedrigeren Wachstumsrate als bei der gesunden Vergleichsgruppe assoziiert, ab der 7. Lebenswoche dann jedoch mit einer höheren Wachstumsrate. Die NEC führte dagegen zu einem langsameren Wachstum über die gesamte Neonatalperiode. Ein Zusammenhang zwischen der intraventrikulären Hämorrhagie (jeden Grades) und der Wachstumsgeschwindigkeit konnte nicht gezeigt werden. (KLEVEBRO et al., 2016)

### **3.2.2 Akkumulation eines Nährstoffdefizits**

Aufgrund der Unreife des Gastrointestinaltraktes muss die enterale Ernährung bei Frühgeborenen langsamer etabliert werden als bei Reifgeborenen. Daher ist in den ersten Lebenstagen bei VLBW- und ELBW-Neonaten in der Regel eine zusätzliche parenterale Ernährung zur Überbrückung notwendig, bis die enterale Ernährung aufgebaut ist. (KOLETZKO, 2014)

Enterale Ernährung ist in dieser Studie nach der ESPGHAN definiert als eine Nahrungsapplikation jenseits des Ösophagus via Sonde oder peroral, während die parenterale Ernährung unter Umgehung des Gastrointestinaltraktes erfolgt. (BRAEGGER et al., 2010)

In verschiedenen Studien in der Vergangenheit wurde festgestellt, dass Frühgeborene in den ersten Lebenstagen und -wochen ein Nährstoffdefizit akkumulieren, welches im Verlauf nicht mehr ausgeglichen wird. Dies entsteht insbesondere durch einen späten Beginn und eine geringe Steigerung der parenteralen und enteralen Ernährung in den ersten Lebenstagen, wodurch der Nährstoffbedarf nicht gedeckt werden kann (CARLSON, ZIEGLER, 1998; EMBLETON et al., 2001; GROVER et al., 2008). Bei der enteralen Nahrungssteigerung können Befürchtungen bezüglich einer Nahrungsunverträglichkeit mit Entwicklung einer NEC eine iatrogene Unterernährung mit langsamerem Wachstum und späterem Wiedererreichen des Geburtsgewichts zur Folge haben. (DUSICK et al., 2003; HAY, 2013; KOLETZKO, 2014)

Dies betrifft besonders solche Kinder, die als klinisch instabil gelten. Ehrenkranz et al. zeigten, dass Neonaten, welche in den ersten 7 Lebenstagen eine mechanische Atemhilfe benötigen, weniger Nahrung erhalten als die weniger kranke Vergleichsgruppe (EHRENKRANZ et al.,

2011). Diese Tatsache wurde auch von Senterre und Rigo in einer Studie mit 102 VLBW-Neonaten beobachtet. Die Untergruppe mit dem niedrigsten Gestationsalter und den meisten Komorbiditäten, wie prolongierte Beatmung oder Sepsis, erhielt eine signifikant geringere Energiezufuhr als der Durchschnitt ( $101 \pm 11$  kcal/kgKG/d verglichen mit  $111 \pm 10$  kcal/kgKG/d). (SENTERRE, RIGO, 2011)

Stoltz et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von ELBW-Neonaten eine niedrigere Energie- und insbesondere Proteinzufuhr mit einer geringeren Gewichtszunahme sowie einem geringeren Kopf- und Längenwachstum korrelieren. (STOLTZ SJÖSTRÖM et al., 2013)

### **3.2.3 Extrauterine Wachstumsretardierung**

In der Folge der beschriebenen Problematik kommt es häufig zu einer extrauterinen Wachstumsretardierung (EUGR). Die EUGR wird in den meisten Studien, welche sich mit diesem Thema befassen, definiert als ein Körpergewicht unterhalb der 10. Perzentile bei einem postmenstruellen Alter von  $36 + 0$  SSW beziehungsweise bei Entlassung (DUSICK et al., 2003; HENRIKSEN et al., 2009). Ein alternativer Ansatz ist die Abnahme des z-Wertes, also der Differenz vom Mittelwert in Einheiten der Standardabweichung, für das Körpergewicht von der Geburt bis zu einem Alter von  $36 + 0$  SSW oder bis zur Entlassung um mehr als 0,8 oder 1, je nach Definition. (ROCHOW et al., 2016; TOZZI et al., 2018) Eine im Jahr 2019 von Rochow et al. publizierte Studie konnte jedoch zeigen, dass die Änderung des z-Wertes bei vielen Frühgeborenen nicht mit der Wachstumsgeschwindigkeit korreliert. Auch bei Frühgeborenen, die ein Gedeihen entlang der 50. Perzentile zeigten, wurden negative z-Werte errechnet. Somit wurde geschlussfolgert, dass der z-Wert keinen adäquaten Parameter zur Beurteilung des Wachstums darstellt. (ROCHOW et al., 2019)

Das Risiko für eine EUGR ist umso größer, je niedriger das Geburtsgewicht ist. Insbesondere die VLBW- und ELBW-Neonaten sind hiervon betroffen. Je nach Studie beträgt die Rate der Frühgeborenen mit EUGR zwischen 50,3 und 78 %, wobei diese Zahlen wie bereits oben erwähnt auf unterschiedlichen Definitionen beruhen. (FENTON et al., 2013; HENRIKSEN et al., 2009; HORBAR et al., 2015; MARTIN et al., 2009)

Die ESPGHAN empfiehlt, die Frühgeborenen zum Entlassungszeitpunkt anhand ihres Gewichts bezogen auf das Gestationsalter und ihres Wachstumsmusters in 4 Klassen einzuteilen. Dabei wird unterschieden zwischen:

- Kindern mit adäquatem Wachstum, welche sich bei Geburt und auch bei Entlassung mit ihrem Körpergewicht über der 10. Perzentile befinden.

- Kindern mit extrauteriner Wachstumsretardierung, welche bei Geburt über der 10. Perzentile lagen, bei Entlassung jedoch ein Gewicht unter der 10. Perzentile haben.
- Kindern mit fehlendem Aufholwachstum, die bei Geburt und bei Entlassung mit ihrem Gewicht unter der 10. Perzentile liegen.
- Kindern mit Aufholwachstum, welche bei Geburt SGA waren, bei Entlassung jedoch ein Körpergewicht über der 10. Perzentile erlangt haben. (ESPGHAN COMMITTEE ON NUTRITION, 2006)

### 3.2.4 Neurologische Entwicklung

Die Wachstumsrate, beziehungsweise die EUGR, ist eng verknüpft mit der neurologischen Entwicklung der Frühgeborenen. Beispielsweise zeigten Ehrenkranz et al. in einer Studie mit 490 Frühgeborenen und einem Geburtsgewicht von 501 bis 1000 g, dass eine niedrigere Wachstumsrate von 12 g/kgKG/d verglichen mit einer Rate von 21,2 g/kgKG/d in der Perinatalperiode zu einer signifikant höheren Inzidenz von neurologischen Beeinträchtigungen in einem korrigierten Alter von 18 bis 22 Monaten führt. Die neurologische Beeinträchtigung wurde definiert als Vorliegen einer infantilen Zerebralparese, einem Ergebnis < 70 Punkte in den Entwicklungstests Bayley Mental Development Index oder Bayley Psychomotor Developmental Index, beidseitigem Hörverlust mit Notwendigkeit einer Hörgerätversorgung oder beidseitiger Blindheit. Der gleiche Zusammenhang konnte für eine langsamere Zunahme des Kopfumfanges in der Perinatalperiode und neurologische Beeinträchtigungen im korrigierten Alter von 18 bis 22 Monaten gezeigt werden. Eine Gewichtszunahme > 18 g/kgKG/d und Kopfumfangszunahme > 0,9 cm/wk<sup>1</sup> wurde mit einem besseren neurologischen Outcome korreliert. Weiter wurde gezeigt, dass die Kinder mit zu niedriger Gewichts- und Kopfumfangszunahme auch beim Follow-up im Kleinkindalter noch signifikant häufiger Körpermaße unterhalb der 10. Perzentile aufweisen. (EHRENKRANZ et al., 2006)

Auch Franz et al. führten in Ulm eine Studie mit 219 VLBW-Neonaten durch, um die Auswirkungen des neonatalen Wachstums auf das neurologische Outcome zu untersuchen. Hierzu wurde eine Follow-up Untersuchung in einem korrigierten Alter von im Median 5,4 Jahren durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass ein Aufholwachstum von Gewicht und Kopfumfang, gemessen an der Zunahme des jeweiligen z-Scores von Geburt bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, mit einem signifikant geringeren Risiko für einen auffälligen neurologischen Untersuchungsbefund wie Dysdiadochokinese, Paresen allgemein, infantile Zerebralparese oder Ataxie sowie einem geringeren Risiko für kognitive Schwächen, gemessen durch

---

<sup>1</sup> wk = Woche

den Mental Processing Composite Score aus der Kaufmann Assessment Battery for Children, einhergeht. Die Kopfumfangszunahme bis zur Krankenhausentlassung war weiterführend ein Prädiktor für die grobmotorischen Fähigkeiten, gemessen durch die Gross Motor Functioning Classification Scale, im korrigierten Alter von 5,4 Jahren. Wichtige Einflussfaktoren wie die schwere IVH sowie die prolongierte mechanische Beatmung und der sozioökonomische Status der Eltern wurden berücksichtigt. Hier persistierte der zu kleine Kopfumfang ebenfalls bis zur Follow-up Untersuchung. Darüber hinaus sank der z-Score für den Kopfumfang sogar noch von  $-1,1$  bei Geburt auf  $-1,4$  bei Entlassung und  $-1,9$  beim Follow-up. (FRANZ et al., 2009)

Cooke et al. konnten ebenso zeigen, dass eine zu geringe Kopfumfangszunahme, insbesondere bis zur Krankenhausentlassung, signifikant häufiger mit motorischen Einschränkungen, gemessen durch den Test of Motor Impairment im Alter von korrigiert 8 Jahren, einhergeht. (COOKE, 2006)

Hack et al. zeigten an einer Gruppe von 249 VLBW-Neonaten, dass ein Kopfumfang mehr als 2 Standardabweichungen unter dem Altersdurchschnitt in einem korrigierten Alter von 8 Monaten auch noch im Schulkindalter von 8 bis 9 Jahren zu neurologischen Beeinträchtigungen, wie einem signifikant niedrigeren IQ, schlechteren kognitiven Fähigkeiten und schlechteren schulischen Leistungen sowie Verhaltensauffälligkeiten, wie beispielsweise Hyperaktivität, führt. (HACK et al., 1991)

Der occipitofrontale Kopfumgang gilt als sinnvoller Parameter zur Abschätzung des intrakraniellen Volumens und somit der Hirngröße. Berücksichtigt werden müssen hierbei jedoch Erkrankungen wie der Hydrocephalus oder raumfordernde intrakranielle Prozesse, zum Beispiel Abszesse oder Hämatome. (BRAY et al., 1969)

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Datenlage eine entscheidende Bedeutung der Gewichts- und insbesondere der Kopfumfangszunahme in der Neonatalperiode für das neurologische Langzeit-Outcome.

### **3.3 Überwachung des Wachstums von Frühgeborenen**

Ziel der Versorgung von Frühgeborenen ist gemäß europäischen Leitlinien ein Gedeihen, welches dem intrauterinen Wachstum entspricht und somit zu einer zufriedenstellenden funktionellen Entwicklung führt. (AGOSTONI et al., 2010)

Die derzeit empfohlenen Wachstumskurven zur Überwachung der Gewichtszunahme beruhen auf Querschnittsanalysen des Geburtsgewichts großer Populationen von Frühgeborenen verschiedener Gestationsalter. Hierdurch soll eine Schätzung des intrauterinen Gewichtsverlaufs möglich sein. Die Perzentilen nach Fenton beruhen auf einer Metaanalyse von Perinatalerhe-

bungen aus Deutschland, Italien, den USA, Schottland, Australien und Kanada und berücksichtigen insgesamt 3.986.456 Geburten (FENTON, KIM, 2013). Voigt et al. haben ebenfalls mittels einer Querschnittsstudie Perzentilwerte entwickelt, welche sich jedoch speziell auf 3.187.920 deutsche neugeborene Einlinge der Jahrgänge 2007 bis 2011 mit einem Gestationsalter von 21 bis 43 SSW beziehen (VOIGT et al., 2014).

Mithilfe dieser Perzentilwerte kann die im Durchschnitt erforderliche tägliche Gewichtszunahme berechnet werden, um ein intrauterines Wachstum zu erreichen. Hierzu existieren verschiedene Berechnungsansätze. (CORMACK et al., 2016)

1. Die Nettogewichtszunahme wird dividiert durch das Zeitintervall der Gewichtszunahme in Tagen und durch das Geburtsgewicht.
2. Die Nettogewichtszunahme wird dividiert durch das Zeitintervall und durch das mittlere Gewicht zwischen Beginn und Ende der Betrachtung.
3. Die Berechnung erfolgt mithilfe des exponentiellen Modells nach Patel.

$$GV = \frac{[1000 \times \ln(\frac{W_n}{W_1})]}{(D_n - D_1)} \quad (\text{PATEL et al., 2009})$$

$GV$  = Wachstumsgeschwindigkeit in g/kgKG/d

$W_1$  = Gewicht zu Beginn des Zeitintervalls in Gramm

$W_n$  = Gewicht am Ende des Zeitintervalls in Gramm

$D_1$  = Alter zu Beginn des Zeitintervalls in Tagen

$D_n$  = Alter am Ende des Zeitintervalls in Tagen

Die Berechnungsmethode nach Patel hat sich als die präziseste für VLBW-Neonaten herausgestellt. (CORMACK et al., 2016; PATEL et al., 2005)

Mit Hilfe dieser Formel und der Perzentilenkurven von Voigt et al. für deutsche Neonaten der 23. bis 36. SSW ergibt sich eine durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit von 17,3 g/kgKG/d, um in diesem Zeitraum ein Gedeihen entlang der 50. Perzentile zu erreichen. (VOIGT et al., 2014)

Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass trotz entsprechender Wachstumsraten ein Gewichtsverlauf leicht unterhalb, jedoch parallel zur Geburtsperzentile, ein physiologischeres Gedeihen darstellen könnte, da es in den ersten Lebenstagen nach der Geburt zu einem obligatorischen und physiologischen Verlust von extrazellulärem Körperwasser im Sinne einer isotonen Dehydratation kommt. Dieser Verlust wird im Verlauf nicht mehr ausgeglichen und auch

ein Aufholwachstum findet in der Regel nicht statt, wodurch ein Zurückbleiben hinter den entsprechenden intrauterinen Wachstumskurven entsteht. Somit hat ein Frühgeborenes bei Entlassung häufig ein niedrigeres Körpergewicht als ein Referenzfetus gleichen Gestationsalters. (BAUER, VERSMOLD, 1989; EHRENKRANZ et al., 1999; ROCHOW et al., 2016)

Beispielsweise zeigten Rochow et al., dass gesunde Frühgeborene nach den physiologischen postnatalen Anpassungsvorgängen auf einer Perzentile gedeihen, welche um einen z-Wert von  $-0,7$  bis  $-0,8$  unterhalb der Geburtsperzentile liegt (ROCHOW et al., 2016). Auch Senterre und Rigo stellten einen Abfall des z-Wertes um  $-0,7$  innerhalb der ersten drei Lebenswochen fest. (SENTERRE, RIGO, 2011)

Ob der Verlust des extrazellulären Wassers in den postnatalen Wachstumskurven berücksichtigt werden sollte oder die Frühgeborenen auf ihre Geburtsperzentile zurückkehren sollten, ist derzeit noch unklar (PEREIRA-DA-SILVA, VIRELLA, 2014; ROCHOW et al., 2016; SENTERRE, RIGO, 2011). Allerdings vermuten Landau et al., dass aufgrund ebendieses Verlusts die extrauterine Wachstumsrate um circa 10 % höher liegen muss, als die intrauterine, um eine identische Gewichtszunahme zu erreichen. Entsprechend würde eine intrauterine Wachstumsrate von 17 g/kgKG/d eine extrauterine Rate von 19 bis 20 g/kgKG/d erfordern. Dies könnte erklären, warum es trotz adäquater postnataler Gewichtszunahme (entsprechend intrauteriner Wachstumsraten) zu einer EUGR kommen kann, wie beispielsweise Martin et al. in ihrer Studie beobachteten. (LANDAU-CRANGLE et al., 2018; MARTIN et al., 2009)

## 4 Ernährung von Frühgeborenen

### 4.1 Nahrung und optimale Nährstoffzusammensetzung

Die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) empfiehlt derzeit für gesunde Frühgeborene eine Nährstoffzufuhr pro kg Körpergewicht pro Tag innerhalb der in Tabelle 1 aufgeführten Grenzwerte. Diese werden regelmäßig anhand der aktuellen Studienlage aktualisiert.

**Tabelle 1**

*Tägliche gewichtsadaptierte Nährstoffzufuhr nach Empfehlung der ESPGHAN*

*(In Anlehnung an AGOSTONI et al., 2010 und Embleton et al., 2023)*

Min–Max, pro kgKG/d	ESPGHAN 2010	ESPGHAN 2022
Flüssigkeit [ml]	135–200	150–180 (135–200)
Energie [kcal]	110–135	115–140 (–160)
Protein [g], Körpergewicht < 1000 g	4,0–4,5	3,5–4,0 (–4,5)
Protein [g], Körpergewicht 1000–1800 g	3,5–4,0	
Fett [g]	4,8–6,6	4,8–8,1
Kohlenhydrate [g]	11,6–13,2	11,0–15,0 (–17,0)

Von Bedeutung ist jedoch nicht nur die Nährstoffkonzentration an sich, sondern auch das Verhältnis der einzelnen Komponenten zueinander. Hier ist insbesondere das Protein zu Energie-Verhältnis zu nennen, da die körpereigene Proteinsynthese energieaufwändig ist. Für VLBW-Neonaten sollte das Verhältnis bei 3,2–3,6 g Protein pro 100 kcal liegen.

Die empfohlene Frühgeborenen-Nahrung ist fortifizierte Muttermilch, was bedeutet, dass die Muttermilch mit Nährstoffen angereichert wird, um die oben genannte Nährstoffzufuhr zu erreichen. Als Alternative oder Ergänzung kann auf Frühgeborene abgestimmte Formelmilch, also industriell hergestellte Säuglingsnahrung, gefüttert werden. (AGOSTONI et al., 2010)

Formula-Nahrung wird in der Regel auf Kuhmilchbasis hergestellt. Die für Frühgeborene empfohlene Formelmilch ist speziell an deren erhöhten Energie- und Nährstoffbedarf angepasst. (GORTNER et al., 2012)

## 4.2 Zusammensetzung der Makronährstoffe in der Muttermilch

Die Muttermilch enthält neben vielen weiteren Inhaltsstoffen die benötigten Makronährstoffe Protein, Kohlenhydrate und Fett.

Molkenprotein und Kasein stellen die Hauptbestandteile des enthaltenen Reinproteins dar, wobei das Molkenprotein einen Anteil von 50–80% ausmacht. Die Proteine stellen eine wichtige Stickstoff- beziehungsweise Aminosäurequelle dar. Außerdem spielen sie eine Rolle für die Verdauung und Resorption anderer Milchbestandteile. Als Beispiele können Lipase, Amylase, Lactoferrin und  $\beta$ -Kasein aufgeführt werden. Des Weiteren ist ein Teil der enthaltenen Proteine entscheidend für die Immunabwehr oder die Entwicklung der Darmflora, wie beispielsweise das sekretorische Immunglobulin A. Insbesondere Lactoferrin und Immunglobulin A sind zum Teil schwer verdaulich, wobei der Verlust an Aminosäuren, der hierdurch entsteht, vermutlich nicht signifikant ist. Die verschiedenen Proteine weisen einen Stickstoffgehalt von 15 bis 24 % auf. Neben dem Reinprotein enthält die Muttermilch jedoch noch andere stickstoffhaltige Verbindungen wie Harnstoff oder freie Aminosäuren, die unter dem Oberbegriff Nicht-Protein-Stickstoff zusammengefasst werden und eine geringere biologische Verwertbarkeit aufweisen. Das Reinprotein und der Nicht-Protein-Stickstoff können insgesamt als Rohprotein bezeichnet werden. Die Fraktion des Nicht-Protein-Stickstoffs in der Muttermilch beträgt circa 20–25 % und ist damit deutlich höher als in der Milch anderer Säugerspezies. Kuhmilch enthält zum Vergleich weniger als 5 % Nicht-Protein-Stickstoff. (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E. V., 2021; HOFFMANN, 2020; LIAO et al., 2011; LONNERDAL, 2003)

Der Reinproteingehalt in der Muttermilch kann entweder direkt gemessen oder aus dem Gesamt-Stickstoffgehalt errechnet werden. Bei letzterer Methode wird in der Regel ein einheitlicher Stickstoffgehalt von 16 % in allen Proteinen angenommen. Der daraus resultierende Umrechnungsfaktor stammt jedoch ursprünglich aus der Kuhmilchindustrie und berücksichtigt nicht den höheren Gehalt von Nicht-Protein-Stickstoffverbindungen in der Muttermilch, weshalb der Reinproteingehalt bei dieser Berechnung überschätzt wird. (LONNERDAL, 2003)

Der hauptsächliche Kohlenhydrat-Bestandteil ist die Laktose, ein Disaccharid. Einen kleineren, aber dennoch beachtlichen Anteil machen Oligosaccharide aus, welche nicht verdaulich sind und eine wichtige Rolle für das kindliche Mikrobiom und die lokale Abwehr von Infektionserregern im Darm spielen. Die Oligosaccharide werden in der Brustdrüse durch Glycosyltransferasen hergestellt, deren An- oder Abwesenheit vom Genstatus der Mutter abhängt. Daher ist die Zusammensetzung und Konzentration der Oligosaccharide in der Milch von Mutter zu Mutter unterschiedlich. Diese beträgt bei Geburt des Kindes zwischen 2,3 und 0,9 g/100 ml und sinkt nach dem ersten Laktationsmonat deutlich ab. (COPPA et al., 2011; GABRIELLI et al., 2011; NEWBURG et al., 2005)

Fett ist der Hauptenergieträger in der Muttermilch und ist für circa 50 % des Energiegehaltes verantwortlich (SPEER et al., 2019). Hier sind insbesondere die Triglyceride zu nennen, welche circa 98 % des Fettanteils ausmachen. Des Weiteren enthält die Muttermilch freie Fettsäuren und fettlösliche Vitamine sowie in geringeren Anteilen Phospholipide und Cholesterol. Die langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren Arachidonsäure und Docosahexaensäure spielen eine wichtige Rolle bei der Synthese von Zellmembranen und somit der Entwicklung von ZNS und Retina. (INNIS, 2011; KOLETZKO et al., 2001; KOLETZKO, 2014) Die enzymatische Fettverdauung ist bei Frühgeborenen noch reduziert, sodass etwa 20–30 % des aufgenommenen Fettes unverdaut mit dem Stuhl ausgeschieden wird. (LINDQUIST, HERNELL, 2010)

Zu beachten ist, dass die Zusammensetzung der Muttermilch inter- und auch intraindividuell variiert (BALLARD, MORROW, 2013).

Während der Laktationsperiode einer Frau nimmt der Proteingehalt in der Muttermilch signifikant ab, während der Fett- und Energiegehalt sowie weniger ausgeprägt auch der Laktosegehalt steigen. Die größten Veränderungen finden dabei in den ersten zwei Wochen nach der Geburt statt. Die Milch in den ersten drei Lebenstagen des Kindes wird Kolostrum genannt. Vom vierten Lebenstag bis zum Ende der zweiten Lebenswoche bezeichnet man die Milch als Übergangsmilch. Die reifere Muttermilch nach der zweiten Lebenswoche bleibt in ihrer Zusammensetzung dann schließlich relativ konstant. (BAUER, GERSS, 2011; GIDREWICZ, FENTON, 2014; SPEER et al., 2019)

Auch im Tagesverlauf ändert sich die Zusammensetzung der Milch. Hiervon sind insbesondere der Fettanteil und Energiegehalt betroffen, welche während dem Tag und dem Abend deutlich höher sind als in der Nacht und den frühen Morgenstunden. Die Protein- und Laktosekonzentration zeigen dagegen keine signifikanten tageszeitlichen Veränderungen. (KENT et al., 2006; KHAN et al., 2013; LUBETZKY et al., 2006)

Zudem variiert die Zusammensetzung während einer einzelnen Stillsitzung. Die zu Beginn des Stillvorgangs exprimierte Milch, auch Vormilch genannt, enthält bedeutend weniger Fett als die zuletzt exprimierte Milch, die sogenannte Hintermilch, in der der Fettgehalt auf das Zweibis Dreifache ansteigen kann. Auch hier ändert sich der Gehalt an Protein und Laktose kaum. (KHAN et al., 2013; SAARELA et al., 2005)

Folglich ist der Fettgehalt insgesamt als der variabelste Anteil in der Muttermilch zu betrachten.

Gidrewicz und Fenton haben eine Metaanalyse durchgeführt, um Durchschnittswerte für die Makronährstoffe in der Muttermilch in den ersten zwölf Wochen nach der Geburt zu ermitteln. In die Analyse wurden insgesamt 26 Studien mit 843 Müttern frühgeborener Kinder inkludiert.

Es wurden nur Studien ausgewählt, in denen die Milchproben über 24 Stunden gesammelt wurden, um die oben genannte Variabilität zu berücksichtigen. (GIDREWICZ, FENTON, 2014)

Die in Tabelle 2 dargestellten Werte sind das Resultat der Metaanalyse.

**Tabelle 2**

*Zusammensetzung der Makronährstoffe in der Muttermilch in den ersten 12 Wochen nach Frühgeburt*

*(In Anlehnung an GIDREWICZ, FENTON, 2014)*

Zeit- raum	Fett		Rohprotein		Reinprotein		Laktose		Oligosaccha- ride [g/100 ml]		Energie*	
	[g/100 ml]		[g/100 ml]		[g/100 ml]		[g/100 ml]		[g/100 ml]		[kcal/100 ml]	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Tag 1–3	2,2	0,9	2,8	1,1	2,7	1,5	5,1	0,7	-	-	49	7
Tag 4–7	3,0	1,2	2,1	0,5	1,7	0,5	6,3	1,1	2,1	0,4	71	9
Woche 2	3,5	1,1	1,9	0,4	1,5	0,4	5,7	0,8	2,1	0,5	71	12
Woche 3–4	3,5	1,0	1,6	0,4	1,4	0,4	6,0	0,5	1,7	0,3	77	8
Woche 5–6	3,2	0,8	1,4	0,3	1,1	0,2	5,8	0,6	-	-	70	5
Woche 7–9	3,3	0,9	1,1	0,2	1,1	0,2	6,3	0,4	-	-	76	8
Woche 10–12	3,7	1,5	1,3	0,3	1,0	0,2	6,8	0,3	-	-	-	-

\*Der Energiegehalt wurde bombenkalorimetrisch bestimmt.

Fusch et al. analysierten insgesamt 543 Milchproben, um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Konzentration der einzelnen Makronährstoffe besteht. Hierzu lagen einerseits Proben vor, welche über eine Zeitspanne von 12 Stunden gesammelt wurden, andererseits Proben von Vor-, Mittel- und Hintermilch aus einer einzigen Laktationssitzung. Es konnte keine Korrelation festgestellt werden. (FUSCH et al., 2015a)

### 4.3 Vergleich Muttermilch mit Formelmilch

Die bioaktiven Inhaltsstoffe der Muttermilch bieten im Vergleich zur Formelmilch einige Vorteile für die Frühgeborenen. Durch die immunprotektiven und antiinflammatorischen Komponenten in der Muttermilch wird das Risiko für eine Infektion oder Late-onset Sepsis signifikant reduziert. (HYLANDER et al., 1998) Der inverse Zusammenhang zwischen Muttermilch-Fütterung und Sepsis-Rate ist hierbei dosisabhängig. (PATEL et al., 2013) Die außerdem enthaltenen trophischen Komponenten, wie zum Beispiel das Wachstumshormon Epidermal Growth Factor, führen zu einer schnelleren Ausreifung des Gastrointestinaltraktes mit besserer Motilität und geringeren Magenresten im Vergleich zu Formelmilch. Dies wird neben der antiinflammatorischen Wirkung und den enthaltenen Oligosacchariden, welche präbiotisch und antiadhäsiv wirken, als ursächlich für die geringere Inzidenz der NEC bei mit Muttermilch gefütterten Neonaten vermutet. (BODE, 2018; KOLETZKO, 2014; SCHANLER et al., 1999) Auch für die Reduktion der NEC-Rate und der Mortalität konnte ein dosisabhängiger Effekt der Muttermilch gezeigt werden. (MEINZEN-DERR et al., 2009; MILLER et al., 2018; SISK et al., 2007)

Weitere positive Effekte der Muttermilch sind im Vergleich zu Formelmilch eine signifikant geringere Inzidenz von BPD (PATEL et al., 2017) und ROP (HYLANDER et al., 2001).

Außerdem ist bekannt, dass die Fütterung von Muttermilch im Vergleich zu Formelmilch das neurologische Langzeit-Outcome verbessert (ANDERSON et al., 1999; BIER et al., 2002) und beispielsweise zu besseren Punktwerten im Bayley Mental Development Index, Psychomotor Development Index und der Behavior Rating Scale im korrigierten Alter von 18 bis 22 Monaten führen kann (VOHR et al., 2006). Auch das kardiovaskuläre Langzeit-Outcome scheint durch die Fütterung von Muttermilch positiv beeinflusst zu werden. Singhal et al. konnten in klinischen Follow-up Studien nach Gabe von Muttermilch in der Postnatalperiode einen niedrigeren Blutdruck (SINGHAL et al., 2001) sowie einen niedrigeren LDL/HDL-Cholesterin-Quotienten (SINGHAL et al., 2004) im Jugendalter feststellen.

Auf der anderen Seite konnten verschiedene Studien zeigen, dass Frühgeborene, welche mit Formelmilch gefüttert werden, ein besseres Längen- und Kopfwachstum und eine schnellere Gewichtszunahme zeigen als mit Muttermilch gefütterte Frühgeborene (BELIAEVA et al., 2014; COLAIZY et al., 2012; O'CONNOR et al., 2003; SCHANLER et al., 1999). Cerasani et al. führten hierzu eine Literaturlanalyse durch und folgerten, dass Muttermilch jedoch trotz schlechterem Wachstum positive Effekte auf die Verteilung der Körperzusammensetzung zugunsten der fettfreien Masse hat. (CERASANI et al., 2020)

## 5 Ernährungsstrategien zur Vermeidung einer EUGR

Die Genese der EUGR ist insgesamt als multifaktoriell zu betrachten. Die Ernährung gilt jedoch als eine wichtige und insbesondere beeinflussbare Ursache, die derzeit Gegenstand der Forschung ist. Vor allem die Muttermilchernährung ist trotz vieler Vorteile in Bezug auf Komorbiditäten häufig mit Wachstumsproblemen behaftet. (HENRIKSEN et al., 2009)

Bereits im Jahr 1998 stellten Carlson und Ziegler mithilfe einer wöchentlichen Berechnung der Energie- und Proteinzufuhr bei 51 muttermilchernährten Frühgeborenen fest, dass insbesondere die empfohlene Proteinzufuhr, aber auch die Energiezufuhr, während der gesamten Frühgeborenenperiode deutlich unterschritten wurde. Die beobachtete Wachstumsrate lag folglich deutlich unter dem intrauterinen Wachstum. Eine Änderung der Ernährungspraktiken und der Nahrungszusammensetzung wurde empfohlen, um ein besseres Wachstum zu erreichen. (CARLSON, ZIEGLER, 1998)

Um eine Optimierung der Muttermilchernährung von Neonaten zu erreichen, gibt es verschiedene Strategien. Zum einen können allgemeine Verbesserungen der parenteralen und enteralen Ernährung gemäß aktueller, evidenzbasierter Empfehlungen vorgenommen werden, die dann standardisiert auf die Majorität der Frühgeborenen angewendet werden können. Beispiele hierfür sind ein früherer Beginn der parenteralen und enteralen Ernährung, eine schnellere Steigerung der Nahrungsmengen, die Anreicherung der Muttermilch mit zusätzlichen Nährstoffen oder eine Erhöhung der maximalen gewichtsadaptierten Nährstoffzufuhr. Zum anderen besteht die Möglichkeit, die Ernährung jedes einzelnen Frühgeborenen durch Berücksichtigung der individuellen Nährstoffzufuhr, der Gewichtszunahme oder anhand des Nährstoffgehalts der verabreichten Nahrung anzupassen. (BELFORT et al., 2020; DUSICK et al., 2003; SENTERRE, RIGO, 2011).

### 5.1 Anreicherung der Muttermilch durch Standard-Fortifizierung

Betrachtet man die üblichen Trinkmengen eines Frühgeborenen von 150–180 ml/kgKG/d, so lässt sich feststellen, dass diese nicht ausreichen, um allein mit Muttermilch den hohen Nährstoffbedarf zu decken. (AGOSTONI et al., 2010; ARSLANOGLU et al., 2019; BROWN et al., 2020)

Um den Bedürfnissen der Frühgeborenen gerecht zu werden, hat man daher vor einigen Jahren begonnen, die Muttermilch mit Nährstoffen anzureichern. Hierfür gibt es verschiedene Arten von Muttermilch-Verstärkern (Fortifier). Zum einen die Mehrkomponenten-Zusätze, welche in der Regel auf Kuhmilch basieren und je nach Hersteller verschiedene Mengen an Protein, Fett, Kohlenhydraten, Energie und Mikronährstoffen enthalten und zum anderen die Einkomponenten-Zusätze, welche nur einen Makronährstoff enthalten. Durch Zugabe von diesen Fortifiern in die Muttermilch kann der Nährstoffgehalt erhöht werden. (ARSLANOGLU et al., 2019)

Eine Metaanalyse von insgesamt 18 Studien und 1456 Frühgeborenen konnte zeigen, dass die Anreicherung (auch bezeichnet als Fortifizierung) der Muttermilch im Vergleich zu unfortifizierte Milch zu einer signifikant höheren Gewichtszunahme mit einer Differenz von 1,76 g/kgKG/d (95 % KI [1,30; 2,22]) führt. Darüber hinaus ließen sich eine um 0,06 cm/wk höhere Kopfumfangszunahme (95 % KI [0,03; 0,08]) und ein um 0,11 cm/wk höheres Längenwachstum (95 % KI [0,08; 0,15]) feststellen, ohne dass gehäuft negative Auswirkungen wie Nahrungsintoleranz oder NEC auftreten. Eine Verbesserung des neurologischen Outcomes im Alter von 18 Monaten konnte nicht gezeigt werden, wobei hierzu nur eine randomisierte kontrollierte Studie aus dem Jahr 1996 vorlag. (BROWN et al., 2020)

Die Standard-Fortifizierung („standard fortification“, im Folgenden SFO) ist die am weitesten verbreitete Methode, da sie eine praktikable und zeitsparende Möglichkeit darstellt, die Muttermilch anzureichern. Hierbei wird pro 100 ml Milch nach Empfehlung des Herstellers eine konstante Menge eines Mehrkomponenten-Zusatzes hinzugefügt. In der Regel wird bei einer Trinkmenge von 50–100 ml/kgKG/d mit der SFO begonnen. Bei der Festlegung der Dosierung wird von den durchschnittlich in der Muttermilch enthaltenen Makronährstoffen ausgegangen. Hierbei wird meist ein Proteingehalt von 1,4–1,5 g/100 ml angenommen, welcher dem durchschnittlichen Proteingehalt in der zweiten bis dritten Lebenswoche entspricht (siehe Tabelle 2). (ARSLANOGLU et al., 2019)

Der tatsächliche Nährstoffgehalt der Muttermilch ist jedoch nicht bekannt und zudem, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, sehr variabel. Arslanoglu et al. führten daher eine Studie durch, um zu prüfen, ob die tatsächliche Nährstoffzufuhr der erwarteten entspricht, indem sie die Makronährstoffe in der Milch in den ersten drei Lebenswochen analysierten, nachdem die SFO durchgeführt wurde. Sie stellten fest, dass der gemessene Proteingehalt mit 1,9–2,0 g/100 ml und somit die Proteinzufuhr mit 2,8–2,9 g/kgKG/d signifikant niedriger war als angenommen und damit deutlich unter den Zielwerten lag. Die Energiezufuhr war dagegen adäquat. (ARSLANOGLU et al., 2009)

Weitere Studien, die sich mit der Problematik beschäftigten, kamen zu der Schlussfolgerung, dass insbesondere aufgrund des abnehmenden Proteingehaltes der Muttermilch nach der dritten Lebenswoche, die angestrebten Zielwerte für die Proteinzufuhr mittels SFO in der Regel nicht erreicht werden können (ARSLANOGLU et al., 2010; RADMACHER et al., 2013; ZIEGLER, 2001). Die zu niedrige Proteinzufuhr gilt jedoch als der hauptsächliche wachstums-limitierende Faktor (ARSLANOGLU et al., 2006; ARSLANOGLU et al., 2010; CARLSON, ZIEGLER, 1998). Dies könnte laut Henriksen et al. erklären, warum es trotz derzeit standardmäßig praktizierter SFO weiterhin bei jedem zweiten Frühgeborenen zu einer EUGR kommt. (HENRIKSEN et al., 2009)

## 5.2 Einsatz von Ernährungsprotokollen

Um den weiterhin hohen Raten an wachstumsretardierten Frühgeborenen unter Muttermilchernährung zu begegnen, werden die Empfehlungen bezüglich ihrer Ernährung stetig überprüft und weiterentwickelt. Eine Möglichkeit ist die Entwicklung neuer Ernährungsprotokolle, die dann im Rahmen von Studien getestet werden. Auch im Hinblick auf das Gedeihen und die Entwicklung der Frühgeborenen konnten hierdurch in der Vergangenheit positive Ergebnisse publiziert werden.

Bereits zwischen dem 5. und 6. Lebenstag konnten Senterre und Rigo im Rahmen einer Studie eine adäquate gewichtsadaptierte Proteinzufuhr und zwischen dem 7. und 8. Lebenstag auch eine ausreichende Energiezufuhr etablieren und so das kumulative Nährstoffdefizit reduzieren (SENTERRE, RIGO, 2011). Brandt et al. empfehlen ebenfalls eine frühzeitige hohe Energiezufuhr bei SGA-Frühgeborenen, um ein Aufholwachstum des Kopfumfanga zu bewirken, welches sie mit einem besseren mittleren IQ und einer besseren neurologischen Entwicklung im Alter von 18 Monaten bis 6 Jahren korrelieren (BRANDT et al., 2003).

Die evidenzbasierten Empfehlungen werden durch Fachgesellschaften wie die ESPGHAN im Expertenkonsens zu Ernährungs-Leitlinien zusammengefasst (AGOSTONI et al., 2010) und regelmäßig aktualisiert (EMBLETON et al., 2023). Anhand dieser Leitlinien können auch die klinikinternen Ernährungsprotokolle optimiert werden, die dann den behandelnden Ärzten als Orientierung bei der Ernährung von Frühgeborenen dienen sollen.

Moltu et al. führten beispielsweise in einer Studie mit 50 VLBW-Neonaten ein neues Ernährungsprogramm ein, welches eine höhere parenterale sowie enterale Protein- und Fettzufuhr beinhaltete und konnten dadurch zeigen, dass eine Steigerung der Nährstoffzufuhr um im Mittel 13 kcal/kgKG/d Energie (von 126 kcal/kgKG/d in der Kontrollgruppe) und um 0,8 g/kgKG/d Protein (von ursprünglich 3,2 g/kgKG/d in der Kontrollgruppe) zu einer perzentilenparallelen Gewichtszunahme von 17,4 g/kgKG/d und einem Aufholwachstum des Kopfumfanga führen kann. (MOLTU et al., 2014) D'Costa et al. etablierten ebenfalls ein standardisiertes enterales Ernährungsprotokoll in ihrer Klinik und erreichten hierdurch eine frühere Initiierung der enteralen Ernährung sowie eine Anreicherung der Muttermilch durch Standard-Fortifizierung bereits bei niedrigerem Körpergewicht der Frühgeborenen. In der Interventionsgruppe konnte die Rate an pulmonalen Komorbiditäten (Bedarf an Atemunterstützung und BPD) signifikant gesenkt werden. Ein Unterschied bei der Gewichtszunahme konnte zwischen den Gruppen jedoch nicht gezeigt werden. (D'COSTA et al., 2022)

### 5.3 Berücksichtigung der individuellen Nährstoffzufuhr und Gewichtszunahme

Neben den allgemeinen, standardisierbaren Verbesserungen der Ernährung werden zunehmend auch individuelle Ansätze bei der Ernährung von Frühgeborenen entwickelt. Das individuelle Wachstum der Frühgeborenen kann bei der Festlegung des Ernährungsregimes als Entscheidungsgrundlage dienen. (RIGO et al., 2001) So kann die Nährstoffzufuhr bei zu geringer Gewichtszunahme innerhalb der empfohlenen Grenzen gesteigert werden. Als Beispiel kann eine lokale Interventionsstudie von Rochow et al. angeführt werden. Ein neues und optimiertes Ernährungsprogramm wurde auf ihrer Frühgeborenen-Intensivstation etabliert. Das Programm umfasste eine höhere parenterale Aminosäuren- und Fettzufuhr von jeweils 3,5 g/kgKG/d, eine frühzeitige enterale Ernährung innerhalb der ersten 6 Lebensstunden sowie eine schnellere enterale Nahrungssteigerung um 20 ml/kgKG/d bis zu einem Nahrungsvolumen von 160 ml/kgKG/d und um weitere 10 ml/kgKG/d bis zu maximal 200 ml/kgKG/d Nahrung. Darüber hinaus wurde die enterale Nahrung anhand der individuellen Wachstumsperzentilen täglich angepasst, um ein Gedeihen entlang der Geburtsperzentile oder im Bereich von einer Standardabweichung unter dieser zu gewährleisten. War das angestrebte Wachstum trotz einer enteralen Einfuhr von 200 ml/kgKG/d und Standard Fortifizierung nicht gegeben, so wurde die Nahrung zusätzlich mit *Nutricia Duocal*, also Fett und Kohlenhydraten, angereichert. Es wurde ein elektronisches Verordnungssystem verwendet. Die Studie ergab ein verbessertes Wachstum mit höherem Gewicht und größerem Kopfumfang in einem postmenstruellen Alter von 36 + 0 SSW als bei der historischen Vergleichsgruppe vor Einführung des Programms. (ROCHOW et al., 2012)

Alternativ können die durchschnittlichen Nährwerte der Muttermilch, welche aus großen Querschnittsstudien bekannt sind (GIDREWICZ, FENTON, 2014), genutzt werden, um die Ernährung zu individualisieren. Unter der Annahme der Durchschnittswerte für die enthaltenen Makronährstoffe kann anhand der gefütterten Milchmengen die individuelle Kalorien- und Nährstoffzufuhr berechnet und mit den Zielwerten verglichen werden. Zielwerte für die erforderliche Nährstoffversorgung von Frühgeborenen wurden unter anderem von der ESPGHAN vorgeschlagen (siehe Tabelle 1). Die Dokumentation der erreichten Energie- und Proteinzufuhr im Vergleich zu den aktuellen Bedürfnissen kann helfen, das kumulative Nährstoffdefizit in den ersten Lebenstagen zu bestimmen, aber auch im Verlauf Defizite aufzudecken und auszugleichen. (RIGO et al., 2001)

Um ein solches Ernährungsmanagement auch in der Praxis umzusetzen, haben einige Kliniken sogenannte Ernährungstherapie-Teams etabliert. Im Englischen werden diese auch als „Nutrition Support Teams“ bezeichnet. Sie bestehen beispielsweise aus ärztlichem Fachpersonal, Pflege- und Ernährungsfachkräften sowie weiteren Berufsgruppen. (SHAN et al., 2009; SNEVE et al., 2008; YOON et al., 2020) Eine neonatologische Intensivstation in den USA

fürhte eine retrospektive Auswertung vor und nach Einführung eines solchen Ernährungstherapie-Teams durch. Diese ergab signifikante Verbesserungen der täglichen Gewichtszunahme, des Entlassungsgewichts und der Kopfumfangszunahme durch die Intervention. (SNEVE et al., 2008) Eine ähnliche Studie wurde auf einer neonatologischen Intensivstation in Südkorea durchgeführt. Um die Qualität der Ernährung zu verbessern wurde ein Team gebildet, welches wöchentlich die Ernährungssituation der Frühgeborenen erfasste und gegebenenfalls Anpassungen vornehmen konnte. Im Falle einer schlechten Gewichtszunahme, einer Unterversorgung mit Energie über die zugeführte Nahrung oder einem Abfall der Gewichts-Perzentile, wurde die individuelle Kalorienzufuhr erhöht. Es konnten ein früherer Beginn der enteralen Ernährung sowie eine höhere Gewichts- und Kopfumfangszunahme festgestellt werden. Im Alter von einem Monat postnatal sowie am errechneten Entbindungstermin lagen weniger Kinder mit ihrem Gewicht unter der 10. Perzentile. (YOON et al., 2020) In einer multi-zentrischen Übersichtsarbeit aus Shanghai wurde die Inzidenz der EUGR auf Intensivstationen mit und ohne Ernährungstherapie-Teams verglichen. Bei Vorhandensein eines solchen Teams betrug die Inzidenz der EUGR im Mittel 44 % und war somit signifikant niedriger als auf Intensivstationen ohne Ernährungstherapie-Team (im Mittel 62,6 %).

Um die schwankende Makronährstoffzusammensetzung in der Muttermilch bei der Kalkulation der individuellen Nährstoffzufuhr zu berücksichtigen besteht seit wenigen Jahren die Möglichkeit, Echtzeit-Muttermilchanalysen durchzuführen. Belfort et al. führten im Rahmen einer Studie bei 37 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 32 Wochen während ihres Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation werktäglich Muttermilchanalysen auf die enthaltenen Makronährstoffe durch. Es erfolgte eine Standard-Fortifizierung der Muttermilch. Zusätzliche Nährstoffsupplemente wurden nach Ermessen des behandelnden Teams bei Flüssigkeitsrestriktion oder geringer Gewichtszunahme verabreicht. Mithilfe der Analyseergebnisse und der dokumentierten parenteralen sowie enteralen Nahrungszufuhr wurde die jeweilige gewichtsadaptierte Nährstoffzufuhr der Frühgeborenen berechnet. Darüber hinaus wurden auftretende Komorbiditäten sowie relevante anthropometrische Daten und die Körperzusammensetzung erfasst. Sie schlussfolgerten aus ihrer Studie, dass die Annahme repräsentativer Durchschnittsnährwerte der Muttermilch in der klinischen Praxis zu fehleranfällig ist, um anhand dessen die Ernährung eines Frühgeborenen festzulegen. Die gewichtsadaptierte Nährstoffzufuhr durch unfortifizierte Milch schwankte interindividuell bei den Studienteilnehmern erheblich. Die Proteinzufuhr lag vor der Supplementierung zwischen 0,88 und 2,43 g/kgKG/d, die Fettzufuhr zwischen 3,19 und 5,82 g/kgKG/d. War der gemessene Nährstoffgehalt der Muttermilch unterdurchschnittlich niedrig, so hatte dies trotz Standard-Fortifizierung eine inadäquate Nährstoffzufuhr zur Folge. Eine höhere Fett- sowie Energiezufuhr korrelierte signifikant mit einem höheren Körpergewicht am errechneten Entbindungstermin,

während eine höhere Proteinzufuhr mit einer größeren Körperlänge korrelierte. (BELFORT et al., 2020)

## **5.4 Individualisierte Fortifizierung**

Die individualisierte Fortifizierung ist als Weiterentwicklung der Standard-Fortifizierung zu betrachten. Die variable Makronährstoffzusammensetzung der Muttermilch wird dabei berücksichtigt. Das Ziel ist die Muttermilch so anzureichern, dass bei der Aufnahme der empfohlenen Trinkmengen mindestens die Proteinzufuhr, möglichst jedoch alle Makronährstoffe im Zielbereich liegen. Dies soll auch garantiert werden, wenn der Proteingehalt der Muttermilch unterdurchschnittlich niedrig ist. (ARSLANOGLU et al., 2019; ARSLANOGLU et al., 2010; DE HALLEUX, RIGO, 2013) Hierzu gibt es im Wesentlichen zwei verschiedene Methoden.

### **5.4.1 Adjustierbare Fortifizierung anhand des Serumharnstoffs**

Bei der adjustierbaren Fortifizierung („adjustable fortification“, kurz AFO) wird die Proteinzufuhr anhand des Serumharnstoffs gesteuert, welcher bei intakter Nierenfunktion einen Marker für den Proteinstoffwechsel darstellt. Hierzu wird in der Regel zweimal wöchentlich der Harnstoff gemessen. Liegt der Serumharnstoff unterhalb des Zielbereichs, so wird zusätzlich zu der festen Dosis des Mehrkomponentenzusatzes Protein nach einem vorgegebenen Schema supplementiert. Ist der Serumharnstoff zu hoch, wird die Dosis des Mehrkomponentenzusatzes in festgelegten Schritten reduziert. (ARSLANOGLU et al., 2019) Vorteile sind, dass durch die AFO das tatsächliche individuelle Proteinbedürfnis anhand der Stoffwechsellage berücksichtigt und eine exzessive Proteinzufuhr vermieden werden kann. Es ist also eine sichere Methode der Muttermilchanreicherung. Kosten- und arbeitsintensive Milchanalysen sind nicht erforderlich (ARSLANOGLU, 2015). Es hat sich gezeigt, dass die AFO im Vergleich zur SFO zu einer höheren Proteinzufuhr mit größerer Gewichtszunahme und schnellerem Kopfwachstum führt. Nachteilig ist, dass bei der AFO nur die Proteinzufuhr, nicht jedoch die Energiezufuhr gesteuert werden kann und somit ein optimales Protein-Energie-Verhältnis nicht gewährleistet werden kann. Außerdem sind regelmäßige Blutentnahmen erforderlich, die sonst möglicherweise nicht indiziert wären. (ALAN et al., 2013; ARSLANOGLU et al., 2006; PICAUD et al., 2016) Auch Optimierungen der Fett- und Kohlenhydratzufuhr sind bei der AFO nicht möglich. Studien lassen jedoch vermuten, dass auch die Nicht-Protein-Energie eine wichtige Rolle bei der Proteinverwertung spielt. Eine kohlenhydratreiche Ernährung kann bei gleicher Protein- und Gesamtenergiezufuhr zu einer höheren Stickstoffretention und höherer Gewichtszunahme führen als eine fettreiche Ernährung. (KASHYAP et al., 2001a; KASHYAP et al., 2001b)

### **5.4.2 Gezielte Fortifizierung anhand von Muttermilchanalysen**

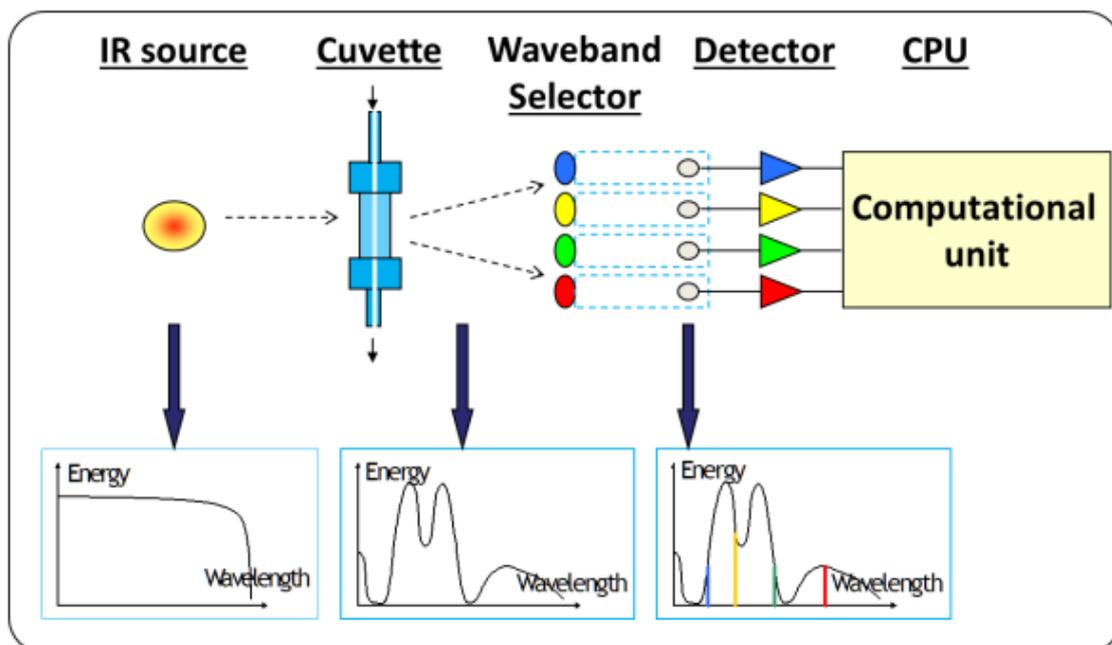
Die gezielte Fortifizierung („target fortification“, kurz TFO) beruht dagegen auf regelmäßigen Echtzeitanalysen der Muttermilch hinsichtlich der enthaltenen Makronährstoffe und Energie.

Anschließend kann die Anreicherung der Muttermilch mit verschiedenen Mehr- oder Einkomponentenzusätzen so erfolgen, dass jeder Makronährstoff im empfohlenen Zielbereich liegt. (ARSLANOGLU et al., 2019) Rochow et al. haben die Durchführbarkeit der TFO klinisch getestet und mit der SFO-Praxis verglichen. Hierzu wurden die individuellen Muttermilchzusammensetzungen zweimal täglich analysiert und anschließend nach Durchführung der SFO die noch fehlenden Makronährstoffe bis zum Zielbereich supplementiert. Bei jeder analysierten Milchprobe waren nach SFO zusätzliche Proteine und Kohlenhydrate notwendig. Die TFO führte zu einer deutlich konstanteren Nährstoffzufuhr. Im Vergleich zeigte sich jedoch keine Verbesserung der Gewichtszunahme durch die TFO, wobei die SFO-Gruppe bedeutend größere Milchvolumina pro Tag erhielt. Nur in der TFO-Gruppe korrelierte die Gewichtszunahme linear mit der Milchzufuhr, in der SFO-Gruppe war die Gewichtszunahme unabhängig davon. Es traten keine unerwünschten Folgen, wie beispielsweise zu hohe Osmolarität der Milch oder Nahrungsunverträglichkeit durch die TFO auf. Pro Milchprobe war für die TFO ein zusätzlicher Arbeitsaufwand von 5 bis 10 Minuten erforderlich. (ROCHOW et al., 2013) In einer weiteren Studie stellten Rochow et al. fest, dass eine Milchanalyse mindestens zweimal pro Woche ausreicht, um im Durchschnitt eine Nährstoffversorgung innerhalb der Zielbereiche zu gewährleisten. (ROCHOW et al., 2015) Morlacchi et al. verglichen ebenfalls in einer Beobachtungsstudie anhand einer kleinen Gruppe Frühgeborener die TFO mit der SFO. Die Muttermilchanalysen wurden zweimal wöchentlich durchgeführt. Bei gleichen Fütterungsvolumina konnte eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit und größere wöchentliche Kopfumfangszunahme in der TFO-Gruppe festgestellt werden. Auch hier trat keine vermehrte metabolische oder gastrointestinale Nahrungsunverträglichkeit auf. (MORLACCHI et al., 2016) McLeod et al. konnten im Gegensatz dazu keine Verbesserung der Gewichtszunahme durch die TFO feststellen. Allerdings führten die Milchanalysen aufgrund unerwartet hoher Proteinkonzentrationen dazu, dass in der Interventionsgruppe weniger Zusätze zur Muttermilch hinzugefügt wurden als in der Kontrollgruppe. Insgesamt lag die Nährstoffzufuhr weder in der SFO- noch in der TFO-Gruppe innerhalb der von der ESPGHAN empfohlenen Zielbereiche. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit lag mit 11,4 und 12,1 g/kgKG/d deutlich unter dem intrauterinen Wachstum. (MCLEOD et al., 2016) Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studie konnte wiederum zeigen, dass die TFO verglichen mit der SFO zu einer verbesserten Wachstumsrate ( $21,2 \pm 2,5$  vs.  $19,3 \pm 2,4$  g/kgKG/d) und einem höheren Gewicht in einem postmenstruellen Alter von 36 + 0 SSW ( $2580 \pm 280$  g vs.  $2210 \pm 300$  g) führen kann. Es wurden dreimal pro Woche Muttermilchanalysen durchgeführt und im Anschluss an die SFO in der Interventionsgruppe alle Makronährstoffe bis zum Zielbereich supplementiert. Die Inzidenz der Nahrungsunverträglichkeit war in der Interventionsgruppe geringer. Der Effekt der TFO war bei unterdurchschnittlichem Proteingehalt in der Muttermilch besonders stark ausgeprägt. (ROCHOW et al., 2021)

## 6 Muttermilchanalyse mithilfe der Infrarot-Transmissionsspektroskopie

### 6.1 Funktionsweise

Die Infrarot-Transmissionsspektroskopie ermöglicht die Durchführung von Echtzeit-Muttermilchanalysen. Die Milchprobe wird in einer Küvette von Infrarotstrahlung einer vorgegebenen Wellenlänge durchdrungen. Die transmittierte Strahlung wird von einem Detektor empfangen. Es wird anhand des detektierten Wellenlängenspektrums berechnet, wie viel Strahlung von Fett, Protein und Kohlenhydraten absorbiert wurde. Der Vorgang ist vereinfacht auf Abbildung 1 dargestellt. Die Absorption ist nach dem Beer-Lambert'schen Gesetz proportional zur jeweiligen Konzentration, welche somit quantitativ gemessen werden kann. Je nach verwendetem Wellenlängenbereich unterscheidet man unter anderem zwischen der Nah-Infrarot-Spektroskopie (780–2500 nm) sowie der Mittel-Infrarot-Spektroskopie (2,5–25  $\mu\text{m}$ ). (ABBAS et al., 2020; MIRIS\_AB, 2016) Diese beiden Methoden werden immer häufiger auf neonatologischen Intensivstationen angewandt, um Muttermilchanalysen durchzuführen, da sie innerhalb weniger Sekunden ein Ergebnis liefern können.



**Abbildung 1**  
Funktionsprinzip der Infrarot-Transmissionsspektroskopie

(MIRIS\_AB, 2016)

## 6.2 Limitierungen

Zu beachten ist, dass die derzeit kommerziell erwerbbaeren Milchanalyse-Geräte urspruenglich für die Kuhmilchindustrie entwickelt wurden. Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung von Kuh- und Muttermilch müssen diese Geräte vor der Verwendung mithilfe von anerkannten Referenzanalyseverfahren spezifisch für Muttermilch validiert und kalibriert werden. Zur Verfügung stehen beispielsweise das Röse-Gottlieb-Verfahren für Fett (ISO 1211:2010-11), das Kjeldahl-Verfahren für Protein (ISO 8968-1:2014) und der Trockenschrank für die Trockenmasse (ISO 6731:2010), aus der sich der Kohlenhydrat-Anteil berechnen lässt. Alternativ kann der Kohlenhydrat-Anteil mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie bestimmt werden. (COPPA et al., 1993)

Vergleicht man die Messergebnisse mit den Referenzmethoden, so lässt sich feststellen, dass mithilfe der Infrarot-Spektroskopie die Fett- und Proteinkonzentration in der Muttermilch akkurat und präzise gemessen werden kann, die Messung der Kohlenhydrat-Konzentration wird jedoch durch die Anwesenheit größerer Mengen von Oligosacchariden in der Muttermilch gestört. Diese sind in Kuhmilch kaum vorhanden. Mit den derzeitigen Messverfahren ist eine Unterscheidung zwischen Laktose und Oligosacchariden noch nicht möglich, da auch in den Oligosacchariden eine Laktose-Gruppe enthalten ist. Somit sind in der ausgegebenen Kohlenhydrat-Konzentration auch unverdauliche Bestandteile enthalten. (BILLARD, 2015; CHOI et al., 2015; FUSCH et al., 2015b; KOTRRI et al., 2016; MIRIS\_AB, 2016)

## 7 Fragestellung und Hypothesen

Bei Durchsicht der aktuellen Studienlage wird klar, dass die Muttermilchernährung bei Frühgeborenen auch heute noch häufig defizitär ist und einen relevanten Faktor für die Entstehung der EUGR darstellt. Die Nährstoffzufuhr ist ohne die Hilfe von Muttermilchanalysen stets mit Unsicherheiten behaftet und kann als „Black Box“ angesehen werden. Es stellt sich die Frage, ob regelmäßige Muttermilchanalysen und somit die Kenntnis der exakten Nährstoffzufuhr Ernährung und Gedeihen von Frühgeborenen optimieren könnten.

Das primäre Ziel der Arbeit ist zu untersuchen, ob wöchentliche Muttermilchanalysen auf Makronährstoffe und somit die Kenntnis der genauen Nährstoffzusammensetzung der Nahrung zu einer besseren Gewichtszunahme (berechnet nach Patel), entsprechend einem uterinen Wachstum, führen können. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob dieses Vorgehen zusätzlich mit einem schnelleren Kopf- und Längenwachstum einhergeht und insgesamt die Anzahl an Frühgeborenen mit einer Wachstumsretardierung verringern kann.

Hieraus lassen sich folgende Fragestellungen und Hypothesen ableiten:

1. Führt die wöchentliche Analyse der Muttermilch auf Makronährstoffe, wodurch Defizite erkannt und ausgeglichen werden können, zu einer Nährstoffzufuhr entsprechend der von der ESPGHAN für Frühgeborene empfohlenen Referenzwerte?
2. Beeinflusst die wöchentliche Analyse der Muttermilch bei partiell muttermilchernährten Frühgeborenen Gewichtszunahme und Outcome?
  - 2.1. Die wöchentliche Muttermilchanalyse bewirkt eine signifikant höhere tägliche Gewichtszunahme pro Kilogramm Körpergewicht.
  - 2.2. Die wöchentliche Muttermilchanalyse bewirkt ein signifikant größeres wöchentliches Wachstum des Kopfumfangs, welches mit dem neurologischen Outcome korreliert.
3. Führt die Strategie der Muttermilchanalyse einmal pro Woche zu einer geringeren Anzahl an Frühgeborenen mit einer EUGR?
  - 3.1. Die wöchentliche Muttermilchanalyse führt zu einer signifikant geringeren Anzahl an Frühgeborenen mit EUGR am Ende der intensivmedizinischen Betreuung.
  - 3.2. Die wöchentliche Muttermilchanalyse führt zu einer signifikant geringeren Anzahl an Frühgeborenen, welche bei Entlassung aus dem Krankenhaus mit ihrem Körpergewicht unter der 10. Perzentile liegen.

- 3.3. Die wöchentliche Muttermilchanalyse führt zu einer signifikant geringeren Anzahl an Frühgeborenen, welche bei Entlassung aus dem Krankenhaus mit ihrem Kopfumfang unter der 10. Perzentile liegen.

## 8 Material und Methodik

### 8.1 Studienpopulation

Die vorliegende prospektive Studie wurde am Klinikum Saarbrücken auf der Kinder-Intensivstation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin durchgeführt. Zuvor erfolgte eine Prüfung und Bewilligung durch die Ethikkommission des Saarlandes (Aktenzeichen 167/14). Eine schriftliche Einwilligung der Mütter in die Muttermilchanalysen lag vor.

Eingeschlossen wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1750 g, welche zwischen dem 01.08.2018 und dem 31.07.2019 am Klinikum Saarbrücken geboren und mindestens 17 Tage lang auf der Kinder-Intensivstation behandelt wurden. In dieser Zeit wurden insgesamt 74 Frühgeborene leichter als 1750 g geboren.

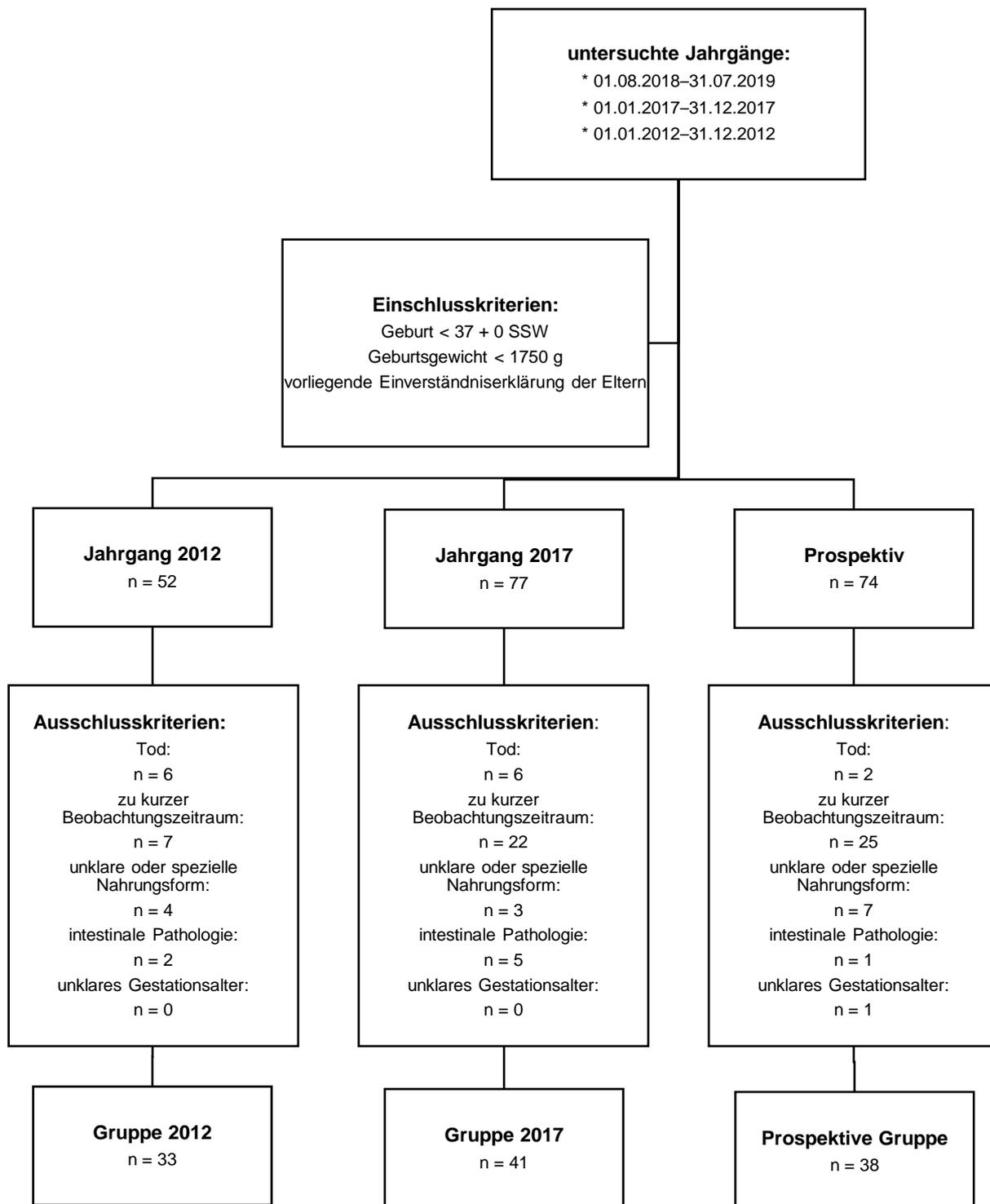
Der Beobachtungszeitraum wurde frühestens am 10. Lebenstag begonnen, um die Einflüsse der postnatalen Adaptationsvorgänge auf die Ernährung und das Wachstum auszublenden, und musste mindestens 7 Tage betragen.

Verglichen wurden die Frühgeborenen mit zwei historischen Vergleichsgruppen aus den Jahrgängen 2012 und 2017. Im Jahr 2012 wurden am Klinikum Saarbrücken insgesamt 52 Frühgeborene mit einem Gewicht unter 1750 g geboren, im Jahr 2017 waren es in Summe 77 Frühchen. Im Jahr 2012 war das Problem EUGR zwar bereits bekannt, es kam jedoch erst in den nachfolgenden Jahren zu einer zunehmenden Fokussierung auf ein EUGR-vermeidendes Wachstum in der Perinatalperiode. Dies zeigt sich auch an der deutlich ansteigenden Zahl an Studien zum Thema EUGR bei Frühgeborenen ab 2013. Im Jahr 2017 war das adäquate Wachstum im Rahmen der Intensivtherapie bereits deutlich mehr von Bedeutung. Die Frühgeborenen wurden alle zwei Tage gewogen und die tägliche Gewichtszunahme berechnet.

Ausschlusskriterien waren Tod, unbekanntes Gestationsalter, Entlassung oder Verlegung innerhalb der ersten 10 Lebenstage, Beobachtungszeitraum kürzer als 7 Tage, nicht eindeutige Dokumentation der erhaltenen Nahrungsart in den Krankenblättern, Erhalt von Spezialnahrung oder Spendermilch sowie Pathologien, welche die intestinale Funktion beeinträchtigen, wie Hohlorganperforation oder NEC  $\geq$  Stadium 2b nach Bell.

Die verbleibenden Frühgeborenen bildeten somit das Kollektiv, wie auf Abbildung 2 visualisiert. In der prospektiven Gruppe wurden Muttermilchanalysen durchgeführt, sofern die Kinder mit Muttermilch ernährt wurden, während in den beiden historischen Vergleichsgruppen diese Intervention nicht erfolgte.

Der Beobachtungszeitraum endete, sobald die Frühgeborenen von der Kinder-Intensivstation verlegt werden konnten oder ein Gestationsalter von 36 + 6 SSW erreichten, je nachdem, welches Kriterium früher eintrat.



**Abbildung 2**  
*Bildung des Kollektivs*

## 8.2 Ernährungsregime am Klinikum Saarbrücken

Die Ernährung der Frühgeborenen am Klinikum Saarbrücken erfolgte entsprechend eines internen Therapiestandards. Am ersten Lebenstag wurde eine parenterale Ernährung mit Glucose (5 g/kgKG/d), Aminosäuren (2 g/kgKG/d) und Fett (1 g/kgKG/d) begonnen, welche im Verlauf sukzessive gesteigert wurde. Begleitend wurde die enterale Ernährung, bevorzugt mit Muttermilch, so früh wie möglich entsprechend des Geburtsgewichts sowie des Gestationsalters initiiert und, sofern vom Kind toleriert, täglich um 20 ml/kgKG/d gesteigert. War Muttermilch nicht oder nicht in ausreichender Menge verfügbar, erfolgte eine zusätzliche oder ausschließliche Ernährung mit der Frühgeborenen-Nahrung *Humana 0-VLB* (Jahre 2017 und 2018/2019) oder *Aptamil Prematil HA* (Jahr 2012). Nach Erreichen eines Gewichts von über 1800 g erfolgte bei erhöhtem Wachstumsbedarf eine Umstellung auf die Nahrung *Aptamil PDF* (Post Discharge Formula).

Ab einer enteralen Nahrungszufuhr von mehr als 50 ml/kgKG/d erfolgte bei allen Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht eine Anreicherung der Muttermilch mit Supplementen. Hierzu wurde im Rahmen einer Standard-Fortifizierung der Mehrkomponentenzusatz *Nestlé BEBA FM85* verwendet. Die initiale Dosis betrug 2 g FM85 pro 100 ml Muttermilch. Alle 2 Tage wurde diese um 2 g/100 ml Muttermilch gesteigert bis zur Zieldosis von maximal 6 g/100 ml Muttermilch. Darüber hinaus erfolgte, falls benötigt, eine gezieltere Anreicherung mit Ein- oder Zweikomponenten-Zusätzen. War die Menge an zugeführtem Eiweiß nicht ausreichend, wurde mithilfe von *Aptamil Eiweiß +* zusätzlich Eiweiß supplementiert. Insbesondere bei den Jahrgängen 2017 und 2018/2019 erfolgte bei unzureichendem Wachstum eine zusätzliche Anreicherung der Nahrung mit dem Kohlenhydrat-Fett-Gemisch *Duocal*. Im Jahr 2012 wurde dieser Zusatz insgesamt nur selten verwendet.

Die nachfolgende Tabelle 3 fasst die Nährwerte aller verwendeten Nahrungsmittel zusammen.

**Tabelle 3**

*Nährwerte der verwendeten Formelnahrungen und Zusätze gemäß Herstellerangaben*

	Humana	Aptamil	Aptamil	Nestlé	Aptamil	Nutricia
Nährstoff pro 100g	0-VLB	Prematil HA	PDF	BEBA FM85	Eiweiß +	Duocal
Energie [kcal]	80	80	75	435	338	492
Fett [g]	4,2	4,0	4,0	18,1	0,1	22,3
Kohlenhydrate [g]	8,3	8,4	7,5	32,4	2,2	72,7
Eiweiß [g]	2,2	2,6	2,1	35,5	24,3	0

### 8.3 Muttermilchanalyse

Die Muttermilch wurde frühestens ab dem 10. Lebenstag analysiert. Anschließend wurden die Analysen wöchentlich mittwochs für alle stationär auf der Kinder-Intensivstation behandelten Frühgeborenen durchgeführt, welche zu diesem Zeitpunkt mit Muttermilch ernährt wurden.

#### 8.3.1 Gewinnung und Lagerung der Muttermilch

Die Muttermilch wurde von den Müttern mithilfe einer Milchpumpe in Fläschchen abgepumpt und mit Datum und Uhrzeit beschriftet. Anschließend erfolgte die Lagerung im Kühlschrank bei 4 bis 6 °C für maximal 48 Stunden. Überschüssige Milch wurde bei –18 bis –20 °C tiefgefroren. Da am Klinikum Saarbrücken keine Poolung<sup>2</sup> der Milch über 24 Stunden erfolgte, sondern die Milch der einzelnen Pumpsitzungen separat in Fläschchen gelagert wurde, erfolgte, soweit möglich, die Analyse einer Probe vom Morgen oder Vormittag (00:00–11:59 Uhr) und einer Probe vom Nachmittag oder Abend (12:00–23:59 Uhr). Die Ergebnisse der beiden Analysen wurden dann gemittelt, um ein möglichst repräsentatives Ergebnis zu erhalten.

#### 8.3.2 Ablauf der Analyse

- Aufwärmphase: Nach dem Einschalten des *Miris HMA* erfolgte eine Aufwärmphase über 30 Minuten bis zum Erreichen der Betriebstemperatur von 40 °C.
- Vorbereitung der Proben: Die Milchproben in den Fläschchen wurden zunächst optisch auf Qualitätsmängel wie Verklumpung oder Aufrahmung geprüft. Anschließend wurde die Milch durch vorsichtiges Schwenken des Fläschchens durchmischt. Mithilfe einer Spritze wurden 3 ml der Milch entnommen und mit Datum und Uhrzeit beschriftet. Nach Abdichtung der Spritze mittels einer Verschlusskappe wurde die entnommene Probe im Wasserbad auf 40 °C erwärmt.
- Reinigung des Messgeräts: Zunächst erfolgte mithilfe einer Spritze die Injektion von 3 x 5 ml der vom Hersteller zur Verfügung gestellten Reinigungsflüssigkeit *Miris CLEANER* und anschließend von 2 x 5 ml destilliertem Wasser in den Einlass. Die Flüssigkeiten wurden zuvor im Wasserbad auf 40 °C erwärmt.
- Vorbereitung des Messgeräts: Der Betriebsmodus Calibration 0 (unhomogenisierte Milch) wurde ausgewählt.
- Durchführung des Nullpunkt-Checks: Nach Injektion von 3 ml der standardisierten Lösung *Miris CHECK* wurde im Analyse-Menü der Unterpunkt „Check“ ausgewählt. Hierdurch erfolgte eine automatische Prüfung der Nullpunkt-Justierung.

---

<sup>2</sup> Poolung: Zusammenfügen der Milch mehrerer Pumpsitzungen einer Mutter in einem Sammelgefäß, meist über 24 Stunden.

Bei Erscheinen der Meldung „No adjustment necessary“ wurde mit dem nächsten Schritt fortgefahren. Bei Erscheinen der Mitteilung „Adjustment necessary“ wurde der Vorgang wiederholt. Bei erneutem Erscheinen dieser Mitteilung wurde der Menüpunkt „Adjust“ ausgewählt und abgewartet, bis die Meldung „New adjustment done“ erschien. Anschließend wurde erneut 1 ml *Miris CHECK* injiziert und „Check“ ausgewählt, sodass „No adjustment necessary“ erschien. Somit war der Nullpunkt optimal eingestellt.

- Kontrolle der internen Kalibrierung: Nun wurde zweimal in Folge eine identische Milchprobe einer Mutter mit ausreichend Milchbildung analysiert. Hierzu wurde zunächst die erwärmte Milch in der Spritze durch vorsichtiges Schwenken unter Vermeidung von Schaumbildung durchmischt. Dann wurden 2,5 ml aus der Spritze in den Einlass injiziert und „Start“ gedrückt. Ein Rest von 0,5 ml wurde in der Spritze auf dem Einlass belassen, um das Eindringen von Luft in die Küvette und somit eine Verfälschung der Messergebnisse zu verhindern. Anschließend wurde die Messung wiederholt. Bei zu großer Abweichung erfolgten nochmals die Reinigung und der Check der Nullpunkteinstellung. Lag die Abweichung im akzeptablen Bereich (siehe Qualitätssicherung) wurde mit dem nächsten Schritt fortgefahren.
- Muttermilchanalysen: Die Muttermilchanalysen wurden nach Durchmischung der Probe und Injektion von 2,5 ml Milch in oben genannter Weise durchgeführt. Nach jeweils 10 Analysen erfolgten eine Reinigung des Gerätes und ein Check der Nullpunkteinstellung, bevor weitere Analysen durchgeführt wurden.
- Reinigung: Nach Beendigung der Analysen wurde das Gerät durch Injektion von 3 x 5 ml *Miris CLEANER* und anschließend von 3 x 5 ml destilliertem Wasser gereinigt. Eine Spritze mit 0,5 ml destilliertem Wasser wurde auf dem Einlass belassen, um das Eindringen von Luft in die Küvette zu verhindern.

### **8.3.3 Analysierte Parameter**

Mit dem *Miris HMA* konnte eine quantitative Analyse der in Tabelle 4 aufgeführten Muttermilchbestandteile mit einer Genauigkeit von  $\pm 12\%$  für Fett und  $\pm 15\%$  für Rohprotein, Reinprotein und Kohlenhydrate erfolgen. Die Parameter wurden mit einer Genauigkeit von einer Dezimalstelle ausgegeben. Auf Basis der Messergebnisse wurden die Parameter Trockenmasse und Energie schließlich durch das Gerät berechnet. Die Trockenmasse wurde dabei auf eine Dezimalstelle gerundet ausgegeben während die Energie auf eine ganze Zahl gerundet wurde.

**Tabelle 4***Parameter der Muttermilchanalyse mit dem Miris HMA**(In Anlehnung an MIRIS\_AB, 2016)*

Parameter	Definition	Einheit	Messbereich
Fett ( <i>F</i> )	Triacylglyceride, Di- und Monoglyceride, freie Fettsäuren, Phospholipide, Sterine	g/100 ml	0,6–5,9
Rohprotein ( <i>CP</i> )	Protein und Nicht-Protein-Stickstoff	g/100 ml	0,8–3
Reinprotein ( <i>TP</i> )	$CP \times 0,8$ d. h. Nicht-Protein-Stickstoff ausgeschlossen	g/100 ml	0,6–2,4
Kohlenhydrate ( <i>CHO</i> )	Laktose, Mono- und Oligosaccharide	g/100 ml	4–8
Trockenmasse ( <i>TS</i> )	$TS = F + CP + CHO + 0,2$ Die additive Konstante 0,2 berücksichtigt die in der Muttermilch enthaltenen Mineralien	g/100 ml	Berechneter Wert
Energie ( <i>E</i> )	$E = 9,25 \times F + 4,40 \times CP + 4,00 \times CHO$	kcal/100 ml	Berechneter Wert

### 8.3.4 Qualitätssicherung

Neben den Muttermilchanalysen wurden zusätzliche Analysen zur Qualitätssicherung etabliert. Nach jedem Start und jeder Reinigung des Gerätes wurde mithilfe der standardisierten Flüssigkeit *Miris CHECK* eine Überprüfung der Nullpunkteinstellung der internen Kalibrierung des Gerätes durchgeführt. Anschließend wurde durch Analyse von zwei identischen Parallelproben Muttermilch die interne Kalibrierung erneut geprüft (siehe Anhang 1). Eine Abweichung von maximal 0,2 g/100 ml für Fett, 0,1 g/100 ml für Protein und 0,3 g/100 ml für Kohlenhydrate wurde akzeptiert. Zwei erfolgreiche Tests waren die Voraussetzung für den Beginn der Muttermilchanalysen.

In Zeitabständen von 4 Wochen wurden Ein- und Auslass des Gerätes demontiert und vorsichtig gereinigt. Anschließend wurde ein Wiederholbarkeitstest zur Kontrolle der Gerätestabilität und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse, also der Retest-Reliabilität, durchgeführt. Hierzu wurden, in Abstimmung mit dem Hersteller, insgesamt mindestens 10 Proben von jeweils 3 ml der Pre-Nahrung *Nutrilon Standaard 1* der Firma Nutricia analysiert und die Standardabweichung der Ergebnisse für Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß berechnet (siehe Anhang 2). Als Zielwert wurde jeweils eine Standardabweichung von maximal 0,05 g/100 ml für Fett und Eiweiß sowie 0,08 g/100 ml für Kohlenhydrate vorgegeben. Alle Standardabweichungen mussten im Referenzbereich liegen bevor weitere Analysen durchgeführt wurden.

### **8.3.5 Verwertung der Analyseergebnisse**

Die Ergebnisse der Muttermilchanalysen wurden einerseits dem behandelnden ärztlichen Team vorgelegt. Hierdurch konnten Muttermilchproben mit unterdurchschnittlichem Nährstoffgehalt aufgedeckt und die Ernährung sowie Anreicherung der Muttermilch mit den jeweiligen Zusätzen optimiert werden. Als Beispiel kann die Zugabe von *Aptamil Eiweiß +* angeführt werden.

Andererseits wurden die Ergebnisse den auf der Kinder-Intensivstation tätigen zertifizierten Still- und Laktationsberaterinnen (IBCLC, „International Board Certified Lactation Consultant“) zur Verfügung gestellt, wodurch diese im Rahmen ihrer Stillberatungen besser auf die individuellen Bedürfnisse der stillenden Mütter eingehen konnten. Eine mögliche Optimierung war, bei ausreichender Milchbildung, das Abtrennen der fettreicheren Hintermilch und das Verwerfen der zuvor exprimierten Vormilch. War hierfür nicht genügend Milch verfügbar, wurden die Mütter beispielsweise in der Gewinnung von 30-Minuten-Milch angeleitet. Hierbei pumpten die Mütter 30 Minuten nach Beendigung der Pumpsitzung erneut Milch ab, wodurch eine kleine Menge sehr fettreicher Milch gewonnen werden konnte. Diese Maßnahmen zur Erhöhung des Fettgehalts der Muttermilch, unter Anleitung der IBCLC, können unter dem Oberbegriff Lactoengineering (LAUWERS, SWISHER, 2011) zusammengefasst werden.

## **8.4 Erhobene Daten**

Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der elektronischen Datenbank SAP sowie der teils archivierten Krankenblätter des stationären Aufenthaltes der Frühgeborenen. Die tabellarische Erfassung erfolgte mithilfe des Programms Microsoft Excel 2013. Es wurden alle relevanten Merkmale bezüglich der Geburt und vorliegender Komorbiditäten sowie zur Beurteilung und Analyse von Ernährung und Gedeihen der Frühgeborenen dokumentiert. Die nachfolgenden Unterkapitel dienen der detaillierten Auflistung der erfassten Daten.

### **8.4.1 Geburt und perinatale Daten**

- Geschlecht
- Mehrlingsschwangerschaft
- Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt
- Small-for-gestational-age (SGA)

### **8.4.2 Komorbiditäten**

- Neugeborenen-Infektion oder Sepsis, definiert nach NEO-KISS (NRZ, 2020)
- Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), eingeteilt nach Papile (PAPILE et al., 1978)
- Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), sonographisch nachgewiesen
- Hydrozephalus, sonographisch nachgewiesen

- Nekrotisierende Enterokolitis (NEC,  $\geq$  Stadium 2a), eingeteilt nach Bell (BELL et al., 1978), isolierte Hohlorganperforation
- Atemnotsyndrom (RDS) mit radiologischem Schweregrad
- Anzahl der Tage mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf sowie nicht-invasiver (CPAP) oder maschineller Beatmung
- Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), definiert nach Bancalari und Jobe (JOBE, BANCALARI, 2001)
- Hämodynamisch relevanter persistierender Ductus arteriosus (PDA) am 10. Lebenstag

#### **8.4.3 Ernährung/Flüssigkeitshaushalt**

- Nahrungsform (überwiegend Muttermilch, überwiegend Formula-Nahrung)
- Parenterale Zufuhr von Glucose, Aminosäuren und Fett
- Parenterale Zufuhr von Energie
- Gefüttertes Gesamtvolumen an Muttermilch und/oder Formula-Nahrung (*Humana 0-VLB, Aptamil Prematil HA, Aptamil PDF*)
- Menge an Supplementen (*Nestlé BEBA FM85, Aptamil Eiweiß +, Nutricia Duocal*)
- Muttermilchanalyse-Ergebnisse bezogen auf Fett, Reinprotein und Kohlenhydrate
- Muttermilchanalyse-Ergebnisse bezüglich Energie
- Erhalt einer Diuretika-Therapie

Die Parameter im Hinblick auf die Ernährung wurden ab Beginn des Beobachtungszeitraums (ab dem ersten Mittwoch nach Erreichen des 10. Lebenstages) täglich bis zum Erreichen eines Gestationsalters von 36 + 6 SSW oder bis zur Verlegung von der Kinder-Intensivstation dokumentiert, die Muttermilchanalyse-Ergebnisse wöchentlich jeden Mittwoch.

#### **8.4.4 Anthropometrische Daten**

- Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt
- Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang zu Beginn des Beobachtungszeitraumes
- Gewicht bei Verlegung von der Kinder-Intensivstation oder Erreichen eines Alters von 36 + 6 SSW (Ende des Beobachtungszeitraums)
- Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Entlassung

Während des Beobachtungszeitraums wurden das Gewicht wöchentlich sowie die Körperlänge und der Kopfumfang alle 3 Wochen dokumentiert. Die Frühgeborenen am Klinikum Saarbrücken wurden, sofern der klinische Zustand es zuließ, jeden zweiten Tag gewogen. Einmal wöchentlich erfolgte die Messung von Körperlänge und Kopfumfang. Lagen an dem jeweiligen Tag keine Messwerte vor, so wurden die Daten linear interpoliert. Da nach der Verlegung von der Kinder-Intensivstation die Messung von Kopfumfang und Körperlänge nur noch

gelegentlich erfolgte, lagen zu diesem Zeitpunkt meist hierfür keine Messwerte vor. Zu allen Messwerten wurden die Perzentilwerte nach Voigt et al. berechnet.

## 8.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden das Programm Excel sowie die Statistiksoftware IBM SPSS v28 verwendet.

Für normalverteilte metrische Daten erfolgte die deskriptive Auswertung mittels Mittelwert und Standardabweichung. Für die deskriptive Analyse ordinalskaliertes oder schief verteilter Variablen wurden der Median und der Interquartilsabstand herangezogen und für nominalskalierte Variablen die Häufigkeiten.

Für statistische Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Das statistische Testen erfolgte überwiegend mittels Kreuztabellen unter Zuhilfenahme des Chi-Quadrat-Tests bei nominalskalierten Variablen, bei metrischen Variablen mithilfe des  $t$ -Tests. Sofern die erwartete Häufigkeit kleiner oder gleich 5 betrug, wurde anstelle des Chi-Quadrat-Tests auf den exakten Test nach Fisher zurückgegriffen. Alternativ wurde für die Vergleiche der zentralen Tendenz der drei Jahrgänge, sofern Varianzgleichheit gegeben war, eine einfaktorische Varianzanalyse bei metrischen und normalverteilten Variablen durchgeführt. Bei verteilungsfreien Variablen kam der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Ergab sich im globalen Vergleich der drei Gruppen ein signifikantes Ergebnis, so erfolgten paarweise Post-hoc-Analysen unter Bonferroni-Korrektur.

Als Maß für die Effektstärke wurde beim  $t$ -Test Cohen's  $d$  angegeben. Dabei entspricht  $d = 0,20$  einem geringen Effekt,  $d = 0,50$  einem mittleren Effekt und  $d = 0,80$  einem starken Effekt nach Cohen. Erfolgte eine Korrelationsanalyse, wurde für mindestens ordinalskalierte, verteilungsfreie Variablen die Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  von Spearman angegeben und gemäß der Einteilung von Cohen bewertet ( $r_s = 0,10$  entspricht einem schwachen Effekt,  $r_s = 0,30$  einem mittleren Effekt und  $r_s = 0,50$  einem starken Effekt). Bei der einfaktorischen Varianzanalyse wurden das partielle Eta-Quadrat sowie Cohen's  $f$  angeführt. Der Effekt wurde anhand von Cohen's  $f$  beurteilt als schwach ( $f = 0,10$ ), mittel ( $f = 0,25$ ) oder stark ( $f = 0,40$ ). (COHEN, 1992)

## 9 Ergebnisse

### 9.1 Gruppeneinteilung

Gemäß der gewählten Jahrgänge konnten die 112 eingeschlossenen Frühgeborenen unterteilt werden in eine prospektive Gruppe, bei der die Muttermilchanalysen durchgeführt wurden, sowie die historischen Vergleichsgruppen Jahrgang 2017 und Jahrgang 2012.

Um die Einflüsse der Muttermilchanalysen auf das Wachstum der Frühgeborenen zu untersuchen, wurden verschiedene Untergruppen gebildet. Zunächst wurde mithilfe der dokumentierten Ernährungs-Parameter für jede Woche der prozentuale Anteil von Muttermilch und Formula-Nahrung an der enteralen Ernährung berechnet. Die Grenze für eine überwiegend muttermilchbasierte Ernährung wurde als ein Muttermilchanteil von mindestens 70 % in der jeweiligen Woche festgelegt. Somit konnte für jeden Jahrgang eine überwiegend muttermilchernährte Untergruppe (Prospektiv\_M, Jahrgang 2017\_M, Jahrgang 2012\_M) sowie eine überwiegend formelmilchernährte Untergruppe (Prospektiv\_F, Jahrgang 2017\_F, Jahrgang 2012\_F) gebildet werden.

Wurde die Nahrung im Verlauf, beispielsweise auf Wunsch der Eltern oder bei nicht ausreichender Milchbildung, von Muttermilch auf überwiegend Formula-Nahrung umgestellt, wurde der Beobachtungszeitraum vorzeitig beendet und das Frühgeborene dennoch nach dem Intention-to-treat-Prinzip in die Auswertung eingeschlossen.

Da in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich der Effekt der Muttermilchanalyse auf das Gedeihen der Frühgeborenen untersucht werden soll, beziehen sich die nachfolgenden Analysen größtenteils auf die Muttermilch-Gruppen.

### 9.2 Status bei Geburt und bei Studienbeginn

Von den 112 eingeschlossenen Frühgeborenen des Gesamtkollektivs waren 50 (44,6 %) männlichen und 62 (55,4 %) weiblichen Geschlechts. Zwischen den Jahrgängen bestanden hinsichtlich der Geschlechtsverteilung keine signifikanten Unterschiede. Das Gestationsalter des Gesamtkollektivs lag im Mittel bei 29,16 ( $\pm$  2,31) SSW (min/max: 22,43/32,43 SSW). 31 (27,68 %) der 112 Frühgeborenen waren Zwillinge. Das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 1134,75 ( $\pm$  292,21) g (min/max: 480/1660 g), die Körperlänge bei 37,7 ( $\pm$  3,4) cm und der Kopfumfang bei 26,7 ( $\pm$  2,2) cm. Zu Studienbeginn waren die Frühgeborenen im Mittel 12 ( $\pm$  1,9) Tage alt.

Die nachfolgenden Tabellen, Tabelle 5 und Tabelle 6, sollen die anthropometrischen Daten für die einzelnen Jahrgänge sowie die Muttermilch-Untergruppen tiefgreifender spezifizieren. Es zeigt sich weder für den Geburtsstatus, noch für den Status zu Beginn des Beobachtungs- beziehungsweise Interventionszeitraums, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

**Tabelle 5**

*Vergleich der anthropometrischen Daten bei Geburt und bei Studienbeginn im Gesamtkollektiv*

Messwert	Jahrgang					
	2012		2017		Prospektiv	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Gestationsalter bei Geburt [SSW]	29,32 <sub>a</sub>	2,55	29,13 <sub>a</sub>	2,31	29,00 <sub>a</sub>	2,12
Geburtsgewicht [g]	1071,33 <sub>a</sub>	340,77	1181,29 <sub>a</sub>	237,20	1139,73 <sub>a</sub>	298,30
Körperlänge bei Geburt [cm]	36,65 <sub>a</sub>	3,70	38,33 <sub>a</sub>	2,58	37,79 <sub>a</sub>	3,76
Kopfumfang bei Geburt [cm]	26,23 <sub>a</sub>	2,56	27,15 <sub>a</sub>	1,88	26,51 <sub>a</sub>	2,06
Postnatales Alter bei Studienbeginn [d]	11,39 <sub>a</sub>	1,82	12,17 <sub>a</sub>	1,55	12,27 <sub>a</sub>	2,23
Gewicht bei T0 [g]	1180,88 <sub>a</sub>	353,71	1297,10 <sub>a</sub>	260,59	1243,47 <sub>a</sub>	343,93
Körperlänge bei T0 [cm]	38,36 <sub>a</sub>	3,72	39,35 <sub>a</sub>	2,76	38,76 <sub>a</sub>	3,23
Kopfumfang bei T0 [cm]	26,49 <sub>a</sub>	2,50	27,17 <sub>a</sub>	1,93	26,70 <sub>a</sub>	2,29

T0 = Beginn des Beobachtungs-/Interventionszeitraumes

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

Ein Geburtsgewicht unter 1000 g (ELBW) hatten im Jahrgang 2012 insgesamt 17 von 33 Neonaten, im Jahrgang 2017 waren es 14 von insgesamt 41 und in der prospektiven Gruppe 15 von 38 Neonaten.

**Tabelle 6***Vergleich der anthropometrischen Daten bei Geburt und bei Studienbeginn in den Muttermilch-Gruppen*

Messwert	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Gestationsalter bei Geburt [SSW]	29,54 <sub>a</sub>	2,88	28,80 <sub>a</sub>	2,61	28,67 <sub>a</sub>	2,22
Geburtsgewicht [g]	1067,33 <sub>a</sub>	364,31	1158,30 <sub>a</sub>	248,59	1117,78 <sub>a</sub>	296,32
Körperlänge bei Geburt [cm]	36,76 <sub>a</sub>	4,06	37,87 <sub>a</sub>	2,52	37,56 <sub>a</sub>	3,97
Kopfumfang bei Geburt [cm]	26,33 <sub>a</sub>	2,63	26,87 <sub>a</sub>	2,04	26,46 <sub>a</sub>	2,15
Postnatales Alter bei Studienbeginn [d]	11,76 <sub>a</sub>	1,87	12,19 <sub>a</sub>	1,55	12,33 <sub>a</sub>	2,35
Gewicht bei T0 [g]	1200,17 <sub>a</sub>	385,74	1262,44 <sub>a</sub>	265,68	1202,11 <sub>a</sub>	333,48
Körperlänge bei T0 [cm]	38,62 <sub>a</sub>	4,05	39,04 <sub>a</sub>	3,02	38,56 <sub>a</sub>	3,26
Kopfumfang bei T0 [cm]	26,69 <sub>a</sub>	2,80	26,89 <sub>a</sub>	2,08	26,50 <sub>a</sub>	2,35

T0 = Beginn des Beobachtungs-/Interventionszeitraumes

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

Die überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen wurden im Mittel nach 28,94 ( $\pm 0,30$ ) SSW geboren. Sie hatten im Jahrgang 2012 ein Geburtsgewicht von 483 bis 1600 g, im Jahrgang 2017 von 575 bis 1490 g und im prospektiven Jahrgang lag das Geburtsgewicht zwischen 480 und 1660 g.

In allen drei überwiegend muttermilchernährten Jahrgängen hatten jeweils 11 Frühgeborene ein extrem niedriges Geburtsgewicht von unter 1000 g.

17 Frühgeborene im Gesamtkollektiv waren definitionsgemäß SGA bei Geburt, hatten also ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile. Die Häufigkeitsverteilung wird in Tabelle 7 dargestellt. Der geringste Anteil an SGA-Neonaten liegt mit 7,9 % in der prospektiven Gruppe vor. Nach Bonferroni-Korrektur ist der Unterschied zwischen den Jahrgängen statistisch jedoch nicht signifikant.

**Tabelle 7**  
Anzahl der SGA-Neonaten im Gesamtkollektiv

SGA	Jahrgang							
	2012		2017		Prospektiv		Gesamt	
	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ
Nein	24 <sub>a</sub>	72,7%	36 <sub>a</sub>	87,8%	35 <sub>a</sub>	92,1%	95	84,8%
Ja	9 <sub>a</sub>	27,3%	5 <sub>a</sub>	12,2%	3 <sub>a</sub>	7,9%	17	15,2%
Gesamt	33	100,0%	41	100,0%	38	100,0%	112	100,0%

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der SGA-Neonaten speziell in den muttermilcher-nährten Untergruppen (siehe Tabelle 8), so zeigt sich ein signifikanter Unterschied im exakten Test nach Fisher. Es befinden sich in der Gruppe Prospektiv\_M mit 3,7 % nach Bonferroni-Korrektur weniger Frühgeborene mit ihrem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile als im Jahrgang 2012\_M mit 33,3 % ( $p = 0,015$ ).

**Tabelle 8**  
Anzahl der SGA-Neonaten in den Muttermilch-Gruppen

SGA	Jahrgang							
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M		Gesamt_M	
	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ
Nein	14 <sub>b</sub>	66,7%	23 <sub>a,b</sub>	85,2%	26 <sub>a</sub>	96,3%	63	84,0%
Ja	7 <sub>b</sub>	33,3%	4 <sub>a,b</sub>	14,8%	1 <sub>a</sub>	3,7%	12	16,0%
Gesamt	21	100,0%	27	100,0%	27	100,0%	75	100,0%

a, b: kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

### 9.3 Komorbiditäten

In allen Kollektiven traten erwartungsgemäß Komplikationen und Komorbiditäten der Frühgeburtlichkeit auf. Im Jahrgang 2012\_M erlitt 1 Frühgeborenes und im prospektiven Jahrgang erlitten 2 Frühgeborene eine NEC, welche konservativ mit Nahrungskarenz behandelt werden konnte. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich lediglich für die Inzidenz der Infektion zwischen den Jahrgängen 2017\_M (22,2 %) und 2012\_M (61,9 %) mit  $p = 0,013$ . Die Häufigkeiten mit denen ein hämodynamisch relevanter PDA, eine neonatale Sepsis, eine relevante respiratorische Erkrankung, eine IVH, ein Hydrocephalus und eine PVL aufgetreten sind unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den überwiegend muttermilchernährten Jahrgängen. Die Tabelle 9 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten aller genannten Komorbiditäten in den überwiegend muttermilchernährten Jahrgängen.

**Tabelle 9**

*Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Komorbiditäten in den Muttermilch-Kollektiven*

Diagnose		Jahrgang							
		2012_M		2017_M		Prospektiv_M		Gesamt_M	
		Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ
PDA	Nein	17 <sub>a</sub>	81,0%	22 <sub>a</sub>	81,5%	16 <sub>a</sub>	59,3%	55	73,3%
	Ja	4 <sub>a</sub>	19,0%	5 <sub>a</sub>	18,5%	11 <sub>a</sub>	40,7%	20	26,7%
Infektion	Nein	6 <sub>b</sub>	28,6%	18 <sub>a</sub>	66,7%	11 <sub>a,b</sub>	40,7%	35	46,7%
	Infektion	13 <sub>b</sub>	61,9%	6 <sub>a</sub>	22,2%	11 <sub>a,b</sub>	40,7%	30	40,0%
	Sepsis	2 <sub>a</sub>	9,5%	3 <sub>a</sub>	11,1%	5 <sub>a</sub>	18,5%	10	13,3%
NEC	Nein	20 <sub>a</sub>	95,2%	27 <sup>1</sup>	100,0%	25 <sub>a</sub>	92,6%	72	96,0%
	Ja	1 <sub>a</sub>	4,8%	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	7,4%	3	4,0%
	(< Stadium 2b)								
RDS	Nein	5 <sub>a</sub>	23,8%	3 <sub>a</sub>	11,1%	4 <sub>a</sub>	14,8%	12	16,0%
	Grad 1–2	9 <sub>a</sub>	42,9%	18 <sub>a</sub>	66,7%	17 <sub>a</sub>	63,0%	44	58,7%
	Grad 3–4	7 <sub>a</sub>	33,3%	6 <sub>a</sub>	22,2%	6 <sub>a</sub>	22,2%	19	25,3%
BPD	Nein	17 <sub>a</sub>	81,0%	25 <sub>a</sub>	92,6%	25 <sub>a</sub>	92,6%	67	89,3%
	Ja	4 <sub>a</sub>	19,0%	2 <sub>a</sub>	7,4%	2 <sub>a</sub>	7,4%	8	10,7%
IVH	Nein	18 <sub>a</sub>	85,7%	23 <sub>a</sub>	85,2%	24 <sub>a</sub>	88,9%	65	86,7%
	Ja	3 <sub>a</sub>	14,3%	4 <sub>a</sub>	14,8%	3 <sub>a</sub>	11,1%	10	13,3%
Hydrocephalus	Nein	21 <sup>1</sup>	100,0%	27 <sup>1</sup>	100,0%	27 <sup>1</sup>	100,0%	75	100,0%
	Ja	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	0	0,0%

PVL	Nein	21 <sup>1</sup>	100,0%	27 <sup>1</sup>	100,0%	25 <sub>a</sub>	92,6%	73	97,3%
	Ja	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	2 <sub>a</sub>	7,4%	2	2,7%

a, b: kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist.

1. Diese Kategorie wird nicht in die Vergleiche einbezogen, da ihr Spaltenanteil 0 oder 1 entspricht.

Auch der Zeitraum der Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffsupplementation oder mechanischen Atemhilfe unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Jahrgängen (vergleiche Tabelle 10).

**Tabelle 10**  
*Zeitraum der Atemunterstützung in den Muttermilch-Gruppen*

Zeitraum	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
Sauerstoffbedarf [d]	6	36	2	5	2	31
Atemhilfe [d]	10	22	19	25	23	35

Darüber hinaus erfolgt eine Untersuchung hinsichtlich der erhaltenen Nahrungsform. Hierbei können keine signifikanten Unterschiede für die Inzidenz der oben genannten Komorbiditäten oder die Dauer der Atemunterstützung zwischen der überwiegend muttermilchernährten und der überwiegend formelmilchernährten Untergruppe festgestellt werden.

## 9.4 Muttermilchanalysen und Nahrungszufuhr

### 9.4.1 Analysierter Nährstoffgehalt der Muttermilch

Insgesamt wurden für die vorliegende Studie in der prospektiven Gruppe 216 Muttermilch-Proben analysiert.

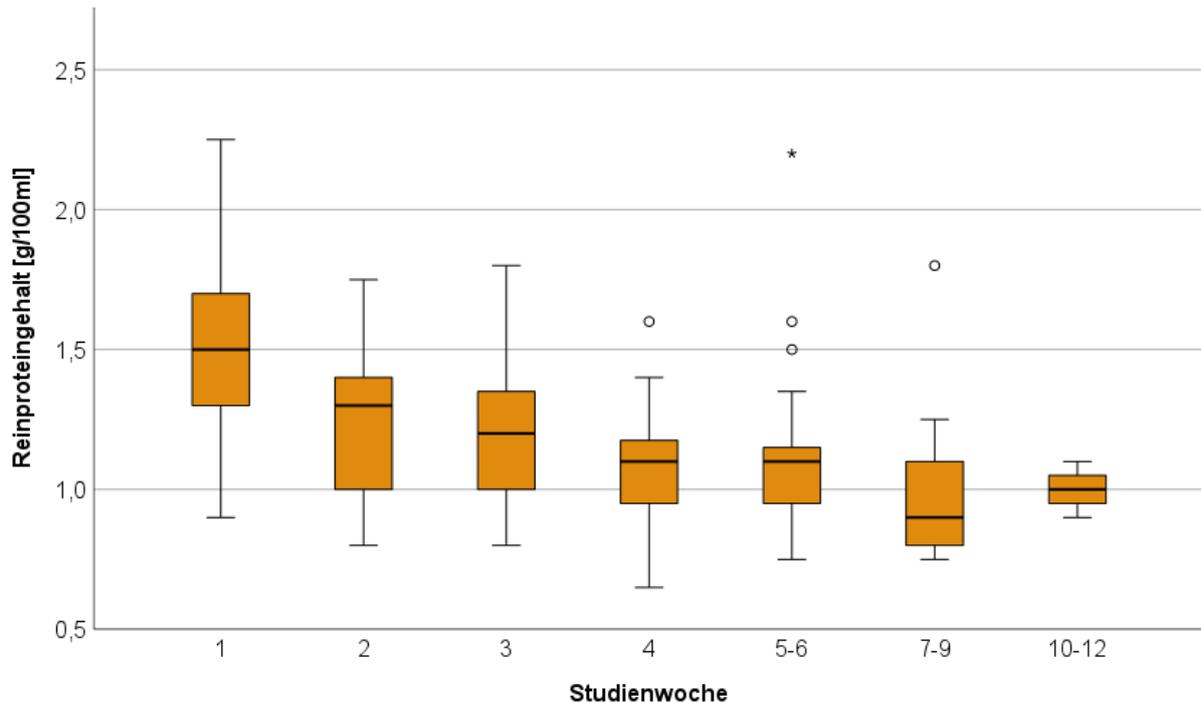
Die nachfolgende Tabelle 11 stellt die mithilfe des Miris HMA wöchentlich gemessene Nährstoffzusammensetzung der Muttermilch in der prospektiven Gruppe dar. Es handelt sich hierbei um die gemittelten Werte aller vorliegenden Ergebnisse für Fett, Protein, Trockenmasse, Kohlenhydrate und Energie in der jeweiligen Studienwoche. Zu beachten ist, dass die Frühgeborenen zum Zeitpunkt der ersten Analyse in Studienwoche 1 im Mittel 12 Tage alt waren und sich somit in der 2. Lebenswoche befanden.

**Tabelle 11**

Veränderung der Makronährstoffzusammensetzung der Muttermilch in der prospektiven Gruppe über den Studienzeitraum

Studien- woche	Fett		Rohprotein		Reinprotein		Trocken- masse		Kohlenhy- drate		Energie	
	[g/100 ml]		[g/100 ml]		[g/100 ml]		[g/100 ml]		[g/100 ml]		[kcal/100 ml]	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
1	4,42	1,13	1,89	0,38	1,51	0,33	14,11	1,17	7,63	0,25	79,50	10,69
2	4,33	1,04	1,57	0,29	1,25	0,24	13,88	1,07	7,77	0,25	78,10	9,66
3	4,02	1,04	1,49	0,31	1,18	0,25	13,61	1,14	7,89	0,59	75,35	9,91
4	4,04	1,30	1,37	0,26	1,09	0,24	13,43	1,49	7,75	0,73	74,50	12,63
5-6	3,84	0,93	1,40	0,36	1,11	0,31	13,35	0,93	7,85	0,20	73,54	7,69
7-9	4,08	0,72	1,23	0,29	0,96	0,24	13,31	0,66	7,85	0,27	74,60	6,47
10-12	4,43	0,48	1,25	0,13	1,00	0,10	13,60	0,44	7,68	0,10	77,33	4,16

Der Reinproteingehalt der Muttermilch ist im zeitlichen Verlauf auf Abbildung 3 zu erkennen.

**Abbildung 3**

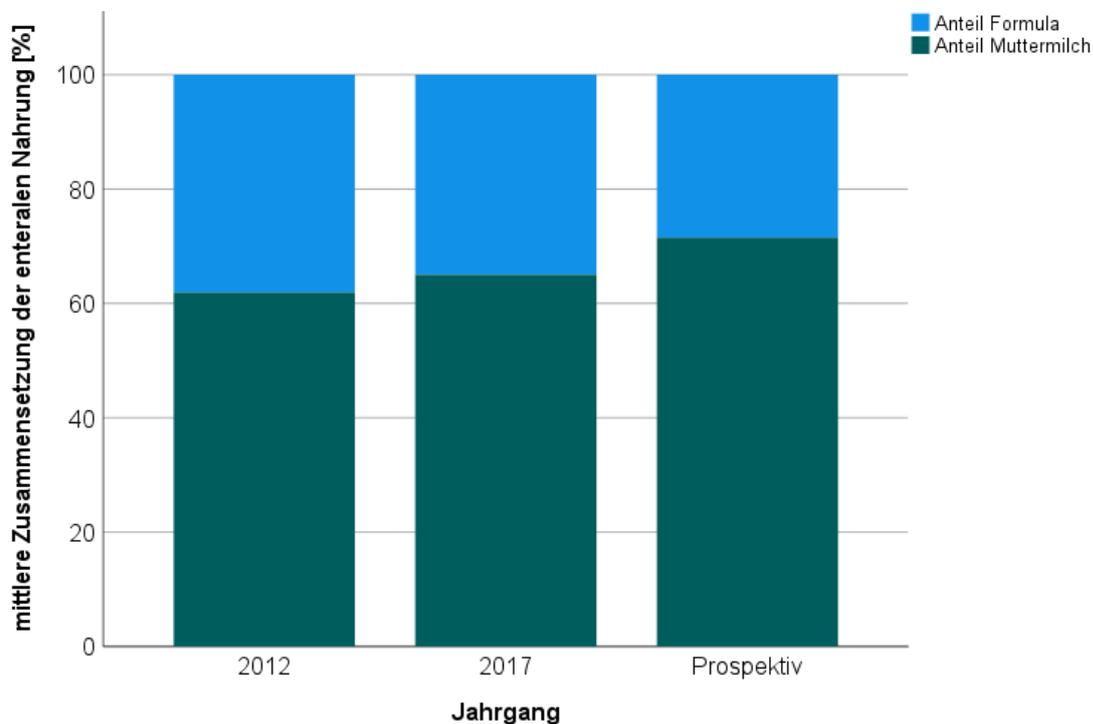
Veränderung des Reinproteingehalts der Muttermilch in der prospektiven Gruppe über den Studienzeitraum

### 9.4.2 Zusammensetzung der verabreichten Nahrung

Die im Studien- beziehungsweise Interventionszeitraum enteral oder oral gefütterte Nahrung setzt sich aus Milchnahrung und Supplementen zusammen. Zunächst werden die Mengenteile sowie die absoluten Mengen der zugeführten Nahrung betrachtet. Anschließend wird darauf aufbauend im nachfolgenden Kapitel 9.4.3 die Nährstoffzufuhr berechnet und zwischen den drei Jahrgängen verglichen.

#### Milchnahrung:

Abbildung 4 zeigt die prozentuale Zusammensetzung der Milchnahrung aus Muttermilch und Formelmilch im Jahrgangvergleich. In der prospektiven Gruppe wurde der höchste Anteil an Muttermilch gefüttert, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.



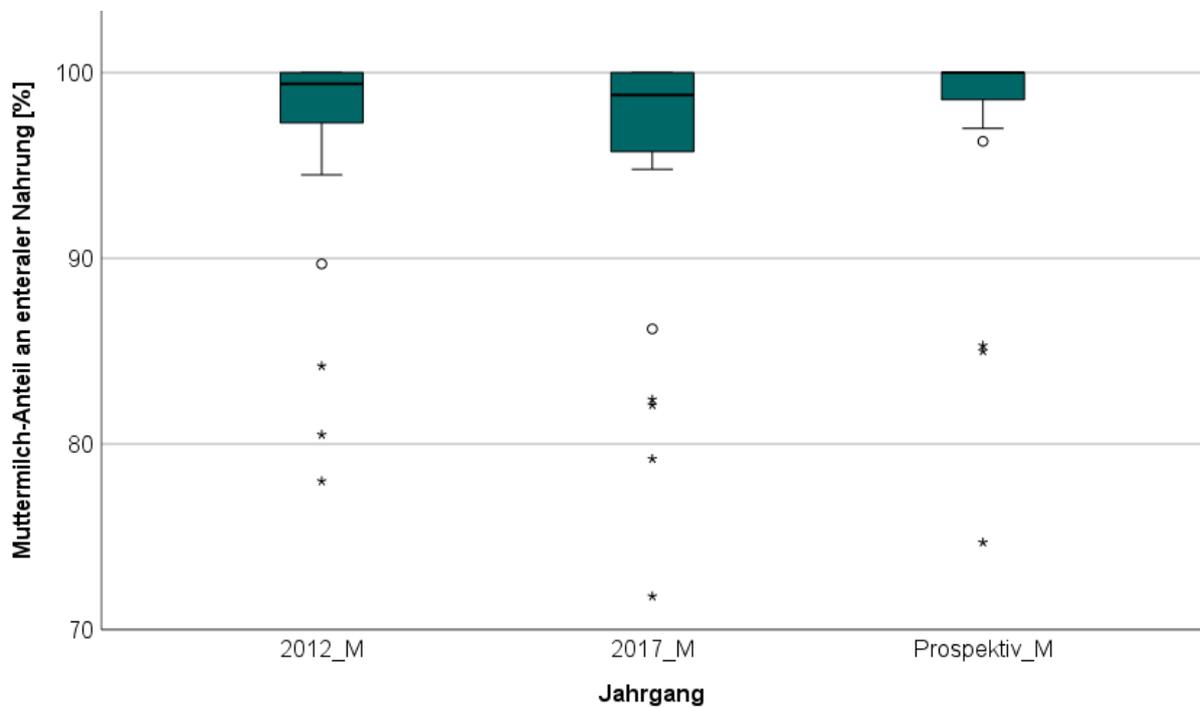
**Abbildung 4**

*Prozentuale Zusammensetzung der enteralen Nahrung aus Muttermilch und Formula im Jahrgangvergleich*

Überwiegend mit Muttermilch ernährt wurden 21 von insgesamt 33 Frühgeborenen im Jahrgang 2012, verglichen mit 27 von 41 Frühgeborenen im Jahrgang 2017 sowie 27 von 38 Frühgeborenen in der prospektiven Gruppe.

Eine ausschließlich muttermilchbasierte Ernährung erhielten in der Gruppe 2012\_M 6 Neonaten, in der Gruppe 2017\_M 8 Neonaten und in der Gruppe Prospektiv\_M 14 Neonaten.

Vergleicht man die täglich gefütterten relativen und absoluten Anteile von Muttermilch und Formelmilch an der Milchnahrung speziell in den überwiegend muttermilchernährten Untergruppen auf Abbildung 5 und in Tabelle 12, so lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Der Muttermilchanteil betrug mindestens 70 %, bis auf wenige Ausreißer erhielten die überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen jedoch im Studienzeitraum zu mehr als 90 % Muttermilch.



**Abbildung 5**  
*Relativer Muttermilchanteil an der Milchnahrung in den überwiegend muttermilchernährten Untergruppen*

**Tabelle 12**  
*Absolute Zusammensetzung der Milchnahrung in den überwiegend muttermilchernährten Untergruppen*

Milchnahrung	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Muttermilch pro Tag [ml]	214,06 <sub>a</sub>	55,99	210,72 <sub>a</sub>	32,04	225,66 <sub>a</sub>	50,54
Formula pro Tag [ml]	8,98 <sub>a</sub>	16,06	10,12 <sub>a</sub>	16,85	6,21 <sub>a</sub>	14,64

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist.

Bezogen auf das Körpergewicht wurden den Frühgeborenen in allen Jahrgängen vergleichbare Mengen Milchnahrung zugeführt. Im Jahrgang 2012\_M erhielten die Frühgeborenen mittlere Volumina von 103,8 ( $\pm$  11,6) ml/kgKG/d, im Jahrgang 2017\_M betrug die Flüssigkeitszufuhr im Mittel 103,1 ( $\pm$  11,7) ml/kgKG/d und in der Prospektiv\_M-Gruppe 102,8 ( $\pm$  10,3) ml/kgKG/d.

#### Supplemente:

Ausnahmslos alle überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen erhielten eine Fortifizierung der Milch mit Supplementen. Im Mittel bekamen die Neonaten während des Studienbeziehungsweise Beobachtungszeitraumes im Jahrgang 2012 pro 100 ml Nahrung 4,15 ( $\pm$  1,75) g *Nestlé BEBA FM85* zugesetzt. Im Jahrgang 2017 erhielten sie 3,78 ( $\pm$  0,38) g/100 ml und im prospektiven Jahrgang 3,74 ( $\pm$  0,52) g/100 ml *FM85*. Der Fortifier *Aptamil Eiweiß +* wurde im Jahrgang 2012 signifikant häufiger eingesetzt. Hier wurden in 100 ml Nahrung im Median 0,14 (IQR 0,52) g, verglichen mit jeweils 0,00 (IQR 0) g im Jahr 2017 und in der prospektiven Gruppe, zugesetzt ( $p < 0,001$ ). Beim Einsatz von *Nutricia Duocal* zeigen sich wiederum keine signifikanten Unterschiede. Im Jahrgang 2012 und der prospektiven Gruppe erhielten die Frühgeborenen median 0,00 (IQR 0) g/100 ml hiervon, im Jahrgang 2017 waren es median 0,00 (IQR 0,17) g/100 ml.

In Tabelle 13 und Tabelle 14 ist nun abschließend aufgeführt, wie viele Makronährstoffe und wie viel Energie der Nahrung jeweils pro 100 ml durch die Fortifizierung in den drei Jahrgängen zugesetzt wurden. Die Betrachtung erfolgt getrennt für die Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht und die Frühgeborenen mit 1000 g oder mehr Geburtsgewicht.

**Tabelle 13**

*Nährstoffanreicherung durch Supplemente bei den muttermilchernährten Frühgeborenen < 1000 g Körpergewicht*

Zugesetzter Nährstoff	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Kohlenhydrate [g/100 ml]	1,94 <sub>a</sub>	0,58	1,79 <sub>a</sub>	0,78	1,55 <sub>a</sub>	0,69
Eiweiß [g/100 ml]	2,00 <sub>a</sub>	0,33	1,37 <sub>b</sub>	0,15	1,38 <sub>b</sub>	0,17
Fett [g/100 ml]	1,03 <sub>a</sub>	0,22	0,86 <sub>a</sub>	0,26	0,79 <sub>a</sub>	0,23
Energie [kcal/100 ml]	25,99 <sub>a</sub>	4,83	20,50 <sub>a,b</sub>	6,03	18,84 <sub>b</sub>	5,12

a, b: kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

**Tabelle 14**

Nährstoffanreicherung durch Supplemente bei den muttermilchernährten Frühgeborenen  $\geq 1000$  g Körpergewicht

Zugesetzter Nährstoff	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Kohlenhydrate [g/100 ml]	0,95 <sub>a</sub>	0,48	1,23 <sub>a</sub>	0,14	1,19 <sub>a</sub>	0,18
Eiweiß [g/100 ml]	1,03 <sub>a</sub>	0,49	1,33 <sub>a</sub>	0,13	1,30 <sub>a</sub>	0,20
Fett [g/100 ml]	0,52 <sub>a</sub>	0,26	0,68 <sub>a</sub>	0,07	0,66 <sub>a</sub>	0,10
Energie [kcal/100 ml]	12,91 <sub>a</sub>	6,25	16,41 <sub>a</sub>	1,74	15,92 <sub>a</sub>	2,41

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

Für Frühgeborene mit einem Gewicht von unter 1000 g zeigt die einfaktorielle Varianzanalyse folgende Unterschiede:

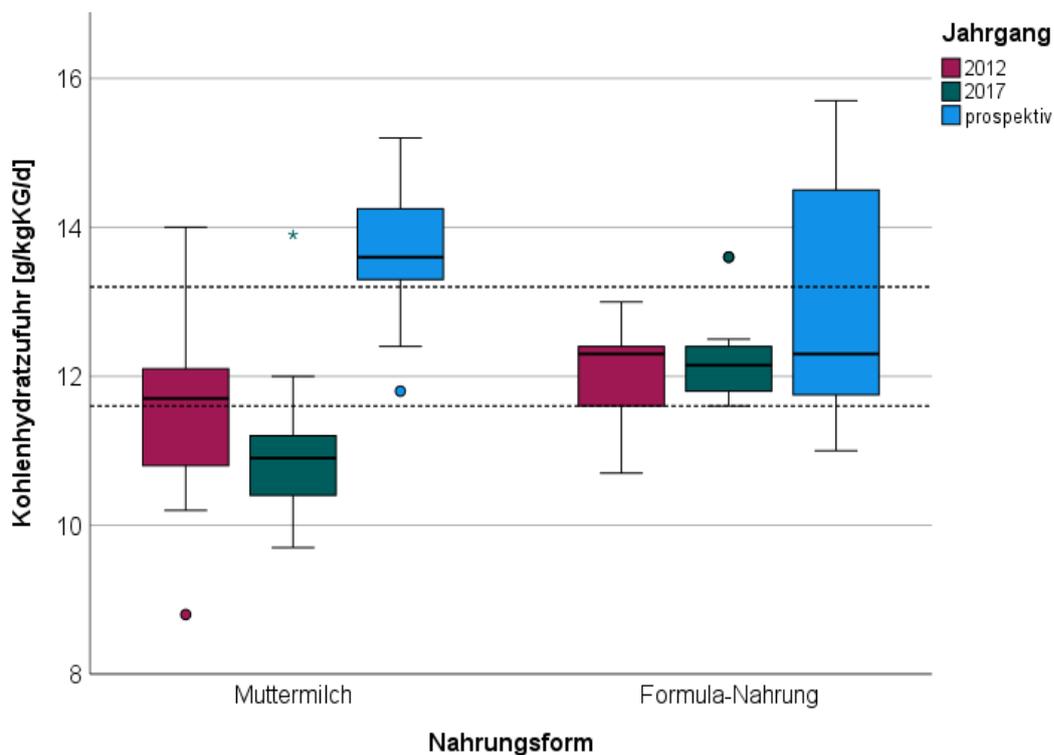
- Die Anreicherung der Muttermilch mit Protein unterscheidet sich signifikant zwischen den drei Jahrgängen ( $F(2,30) = 27,057$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,643$ ,  $n = 33$ ). Die Effektstärke entspricht mit  $f = 1,34$  einem starken Effekt nach Cohen.
- Eine Post-hoc-Analyse ergibt, dass der Muttermilch im Jahrgang 2017 ( $p < 0,001$ ) und in der prospektiven Gruppe ( $p < 0,001$ ) signifikant weniger Protein zugesetzt wurde als im Jahrgang 2012.
- Die Anreicherung der Muttermilch mit Energie unterscheidet sich ebenfalls signifikant zwischen den drei Jahrgängen ( $F(2,30) = 5,381$ ,  $p = 0,010$ ,  $\eta_p^2 = 0,264$ ,  $n = 33$ ). Die Effektstärke entspricht auch hier mit  $f = 0,60$  einem starken Effekt nach Cohen.
- Die Post-hoc-Analyse zeigt eine signifikant schwächere Anreicherung der Muttermilch mit Energie in der prospektiven Gruppe, verglichen mit Jahrgang 2012 ( $p = 0,011$ ). Der Vergleich der Jahrgänge 2017 und 2012 ergibt eine grenzwertige Signifikanz ( $p = 0,068$ ).

Für die Frühgeborenen mit einem Gewicht von 1000 g oder mehr lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der Nährstoffanreicherung feststellen.

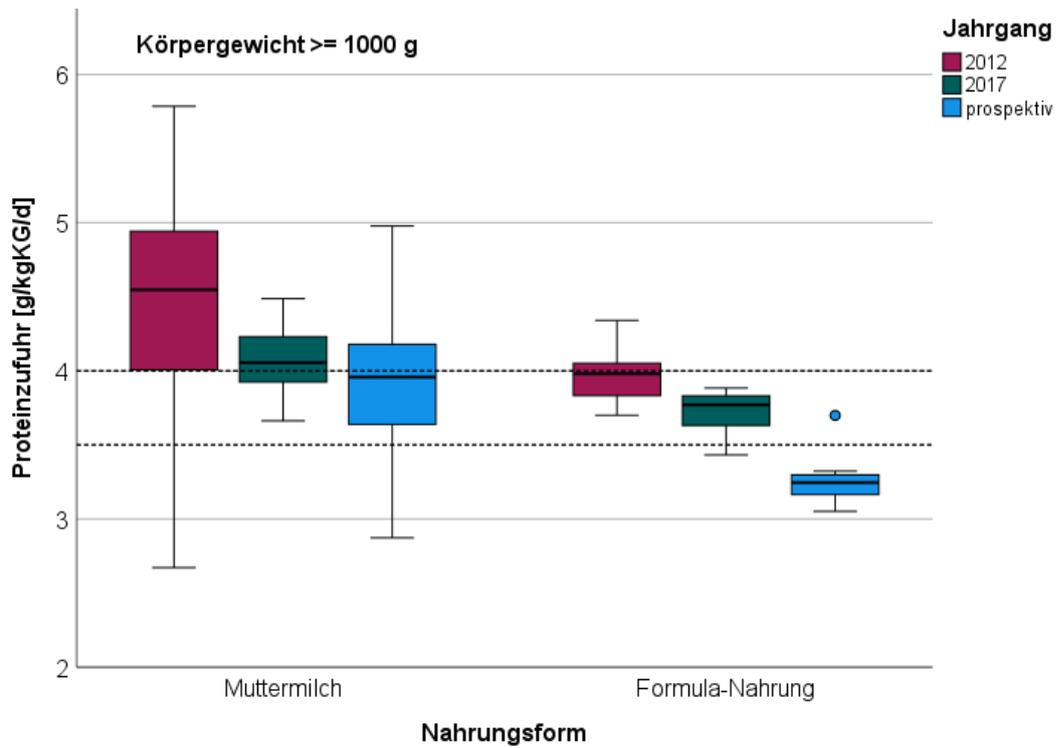
### 9.4.3 Vergleich der Nährstoffzufuhr

Die Boxplots in Abbildung 6 bis Abbildung 10 stellen die erhaltene Nährstoffzufuhr der Frühgeborenen visuell dar. Die Bestimmung dieser erfolgt mithilfe der Herstellerangaben für Formelmilch, Supplemente (siehe Tabelle 3) und parenterale Nahrung sowie der angenommenen Muttermilchzusammensetzung in der jeweiligen Lebenswoche (siehe Tabelle 2). Zur exakteren Berechnung können in der prospektiven Muttermilch-Gruppe die wöchentlichen Muttermilchanalysen herangezogen werden.

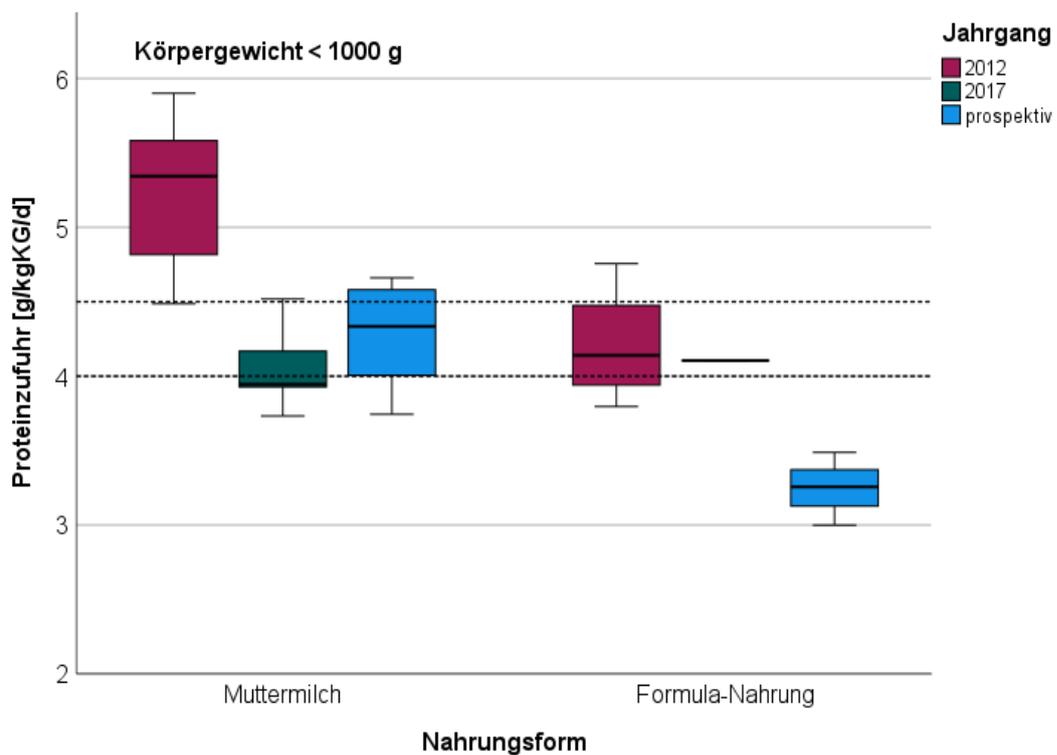
Der Bereich zwischen den gestrichelten Linien entspricht dem von der ESPGHAN empfohlenen Zielbereich. Analog zur ESPGHAN-Empfehlung wird bei der Proteinzufuhr zusätzlich unterschieden in Frühgeborene mit einem Körpergewicht von unter oder über 1000 g.



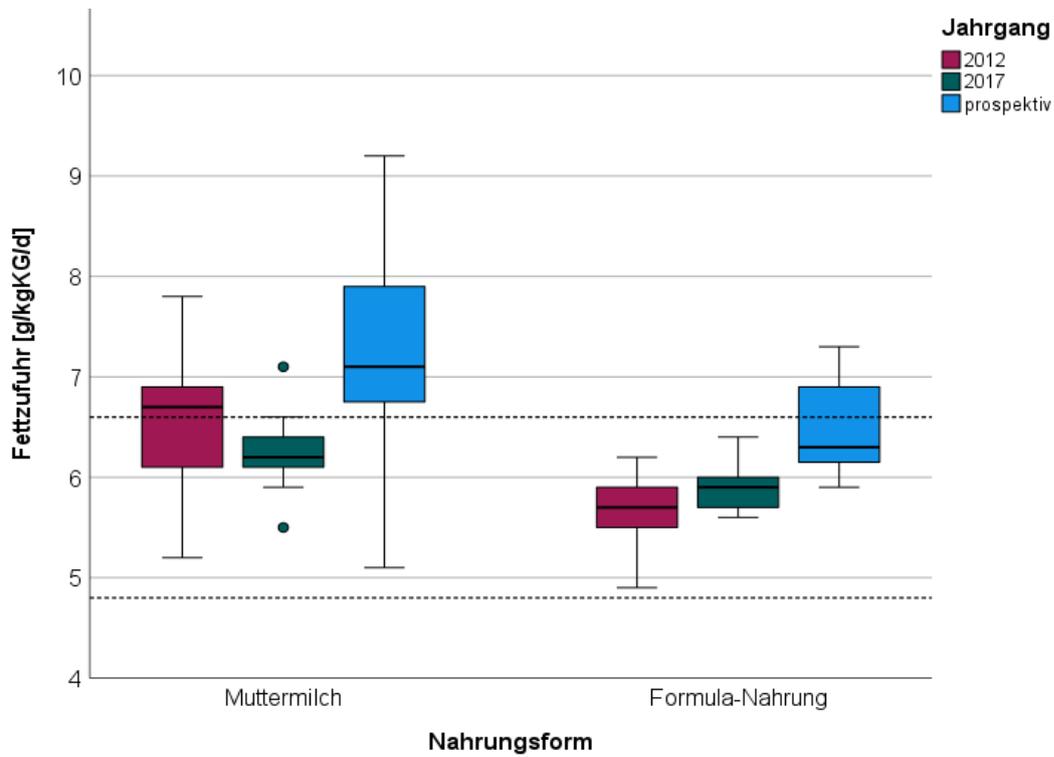
**Abbildung 6**  
Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Kohlenhydratzufuhr im Jahrgangvergleich



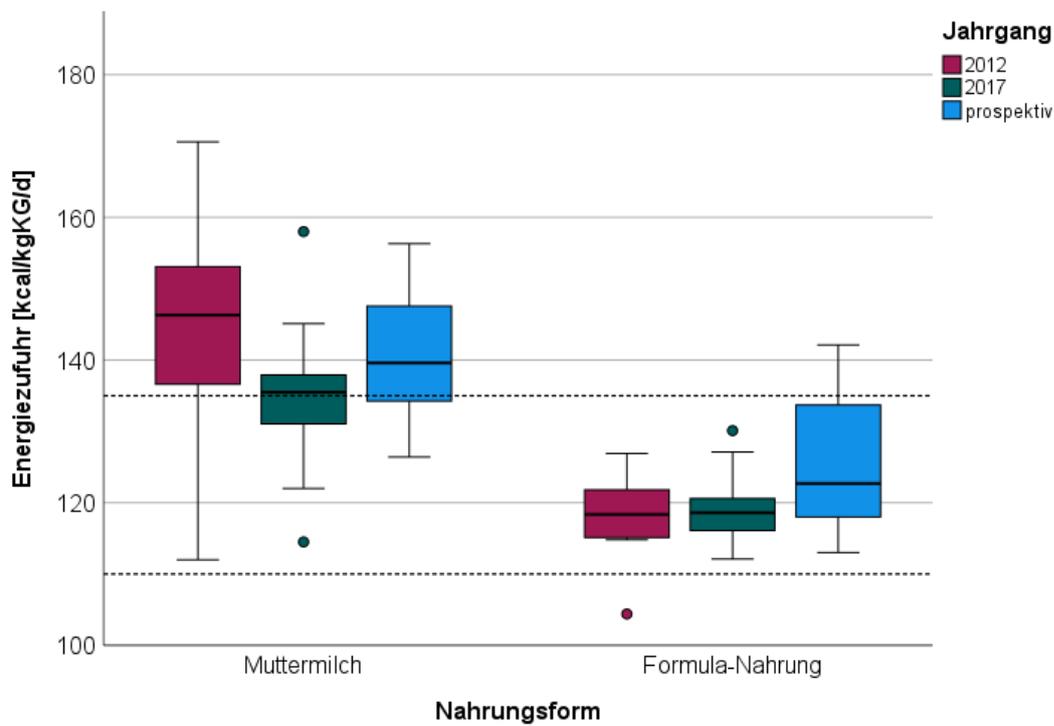
**Abbildung 7**  
 Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Proteinzufuhr bei einem Körpergewicht  $\geq 1000$  g im Jahrgangvergleich



**Abbildung 8**  
 Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Proteinzufuhr bei einem Körpergewicht  $< 1000$  g im Jahrgangvergleich



**Abbildung 9**  
*Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Fettzufuhr im Jahrgangvergleich*



**Abbildung 10**  
*Durchschnittliche tägliche gewichtsadaptierte Energiezufuhr im Jahrgangvergleich*

Die gemittelte tägliche Nährstoffzufuhr bezogen auf das Körpergewicht wird für die Muttermilch-Gruppen nochmals in Tabelle 15 aufgeführt und verglichen.

**Tabelle 15**

*Mittlere tägliche gewichtsadaptierte Nährstoffzufuhr in den Muttermilch-Gruppen*

	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Nährstoffzufuhr						
Kohlenhydrate [g/kgKG/d]	11,58 <sub>b</sub>	1,18	10,98 <sub>b</sub>	0,87	13,70 <sub>a</sub>	0,79
Protein [g/kgKG/d],	5,22 <sub>b</sub>	0,53	4,06 <sub>a</sub>	0,30	4,28 <sub>a</sub>	0,33
Gewicht < 1000 g						
Protein [g/kgKG/d],	4,50 <sub>b</sub>	0,72	4,07 <sub>a</sub>	0,21	3,94 <sub>a</sub>	0,50
Gewicht ≥ 1000 g						
Fett [g/kgKG/d]	6,56 <sub>b</sub>	0,61	6,21 <sub>b</sub>	0,30	7,25 <sub>a</sub>	0,90
Energie [kcal/kg/d]	144,29 <sub>b</sub>	13,17	134,94 <sub>a</sub>	7,89	140,54 <sub>a,b</sub>	8,28

a, b: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

Die gewichtsadaptierte Kohlenhydratzufuhr unterscheidet sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse signifikant im Jahrgangvergleich ( $F(2,72) = 61,997$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,633$ ,  $n = 75$ ). Die Effektstärke entspricht mit  $f = 1,31$  einem starken Effekt nach Cohen. Es zeigt sich in den Post-hoc-Tests eine höhere Kohlenhydratzufuhr in der prospektiven muttermilchernährten Gruppe, verglichen mit den übrigen Jahrgängen (jeweils  $p < 0,001$ ).

Auch für die gewichtsadaptierte Fettzufuhr zeigt die einfaktorielle Varianzanalyse einen signifikanten Unterschied im globalen Vergleich ( $F(2,72) = 7,437$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,326$ ,  $n = 75$ ) mit einem starken Effekt nach Cohen ( $f = 0,70$ ). Die höchste Fettzufuhr erhielten die Frühgeborenen in der prospektiven muttermilchernährten Gruppe, während diese im Jahrgang 2012\_M ( $p = 0,002$ ) und 2017\_M ( $p < 0,001$ ) signifikant niedriger war.

Der Jahrgangvergleich bezüglich der gewichtsadaptierten Proteinzufuhr ergibt ebenfalls Signifikanz, sowohl für Frühgeborene mit einem Körpergewicht unter 1000 g ( $F(2,20) = 14,854$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,636$ ,  $n = 20$ ) als auch für jene mit einem Gewicht von 1000 g oder mehr ( $F(2,72) = 7,904$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,180$ ,  $n = 75$ ). Die Effektstärke lässt sich mit  $f = 1,32$  beziehungsweise  $f = 0,47$  in beiden Fällen einem starken Effekt nach Cohen zuordnen.

Die Post-hoc-Analysen zeigen eine signifikant geringere Proteinzufuhr in beiden Gewichtsklassen nach dem Jahr 2012. Für die Frühgeborenen mit weniger als 1000 g Gewicht ergibt sich  $p < 0,001$  im Vergleich zwischen Jahrgang 2012\_M und 2017\_M sowie  $p = 0,001$  im Vergleich mit der Gruppe Prospektiv\_M. Bei den Frühgeborenen mit einem Gewicht von mindestens 1000 g ergibt sich analog  $p = 0,011$  sowie  $p < 0,001$ . Die Proteinzufuhr unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Jahrgang 2017\_M und der prospektiven muttermilchernährten Gruppe.

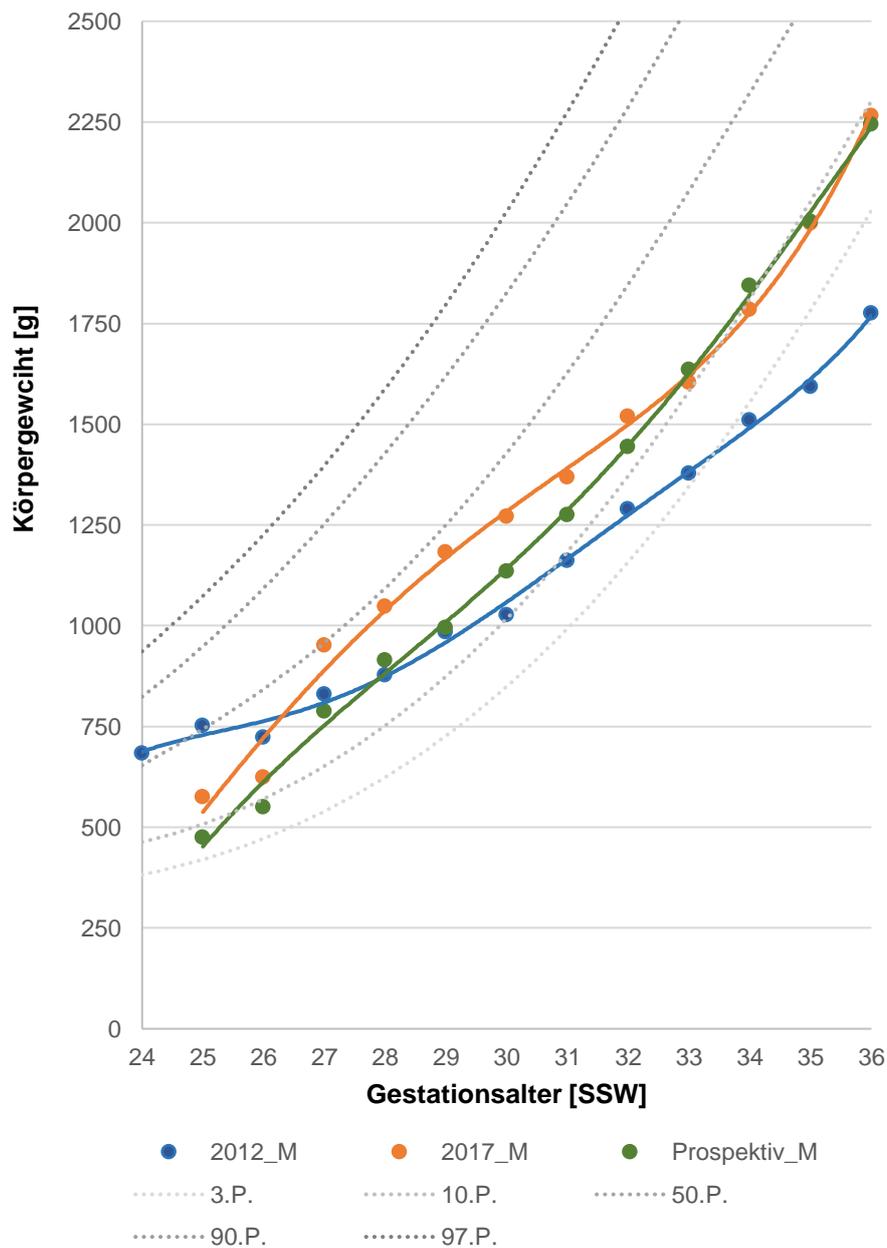
Eine Proteinzufuhr von weniger als 3,5 g/kgKG/d erhielt im Jahrgang 2012\_M 1 Frühgeborenes, im Jahrgang 2017\_M kein Frühgeborenes und in der prospektiven Gruppe war dies bei 3 Frühgeborenen der Fall. Der Unterschied ist nicht signifikant. Auf der anderen Seite erhielten im Jahrgang 2012\_M 11 Frühgeborene eine Proteinzufuhr von mehr als 4,5 g/kgKG/d, während es im Jahrgang 2017\_M und im Jahrgang Prospektiv\_M mit 0 beziehungsweise 2 Frühgeborenen signifikant weniger waren ( $p < 0,001$ ).

Zuletzt erfolgt ein Vergleich der gewichtsadaptierten Energiezufuhr zwischen den Jahrgängen. Auch hier zeigt sich im globalen Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $F(2,72) = 5,607$ ,  $p = 0,005$ ,  $\eta_p^2 = 0,135$ ,  $n = 75$ ) mit einem starken Effekt nach Cohen ( $f = 0,40$ ). In den Post-hoc-Analysen lässt sich lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen Jahrgang 2012\_M und 2017\_M feststellen, wobei die Energiezufuhr im Jahr 2017 niedriger war ( $p = 0,005$ ).

## 9.5 Wachstum und Gedeihen in den Muttermilch-Gruppen

### 9.5.1 Gewichtszunahme

Abbildung 11 zeigt für die drei muttermilchernährten Untergruppen die Entwicklung des mittleren Körpergewichts im Studienzeitraum im Vergleich mit den jeweiligen intrauterinen Referenzperzentilen. Hierzu erfolgt für jeden Jahrgang eine Querschnittsbetrachtung des Körpergewichts in den einzelnen Gestationswochen. Die Perzentilen des intrauterinen Wachstums sind als gepunktete Linien dargestellt.

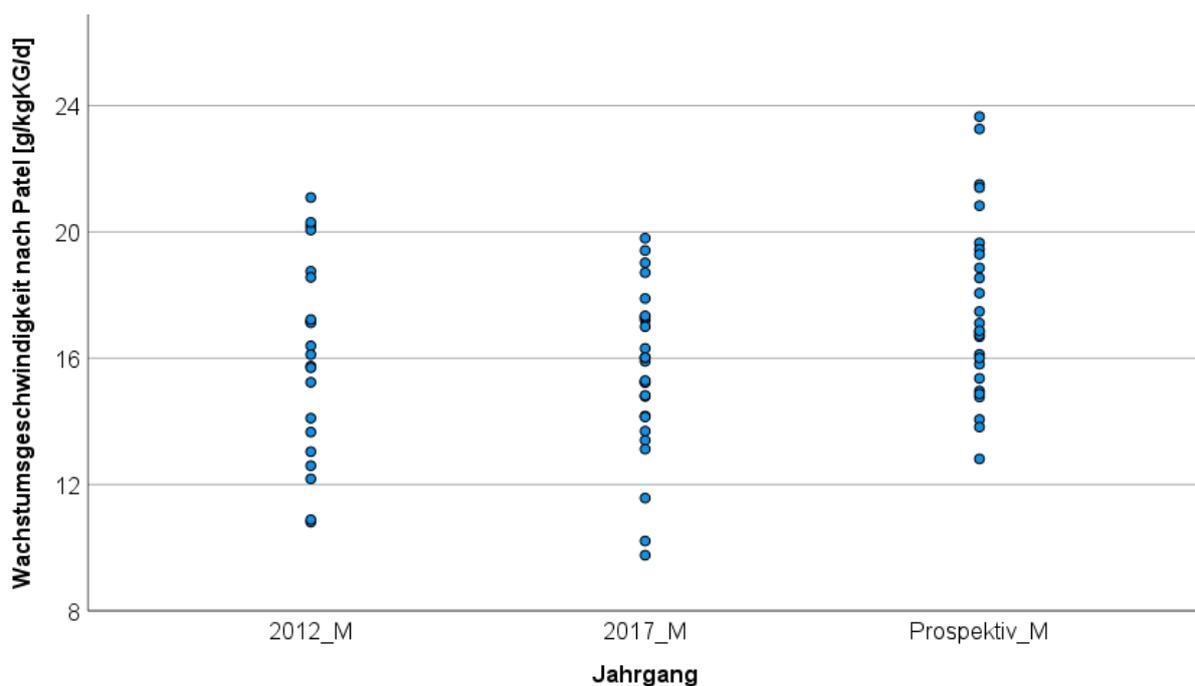


**Abbildung 11**

Wachstumskurve für das mittlere Körpergewicht der überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen im Studienzeitraum bezogen auf das Gestationsalter

Im Alter von 36 SSW liegen die Neonaten der Gruppe 2012\_M überwiegend unter der 3. Perzentile, während die Frühgeborenen aus Gruppe 2017\_M und Prospektiv\_M sich mit zunehmendem Alter jeweils der 10. Perzentile annähern.

Die Wachstumsgeschwindigkeit ist nach Patel für den Zeitraum der Interventions- bzw. Beobachtungsphase berechnet. Bei den überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen ergibt sich eine mittlere Wachstumsgeschwindigkeit von 16,04 ( $\pm 3,12$ ) g/kgKG/d im Jahrgang 2012, von 15,51 ( $\pm 2,61$ ) g/kgKG/d im Jahrgang 2017 und von 17,59 ( $\pm 2,84$ ) g/kgKG/d in der prospektiven Gruppe. Das Streudiagramm in Abbildung 12 zeigt die Spannweite der Werte für die Wachstumsgeschwindigkeit.



**Abbildung 12**

*Wachstumsgeschwindigkeit nach Patel im Gruppenvergleich bei überwiegend Muttermilchernahrung*

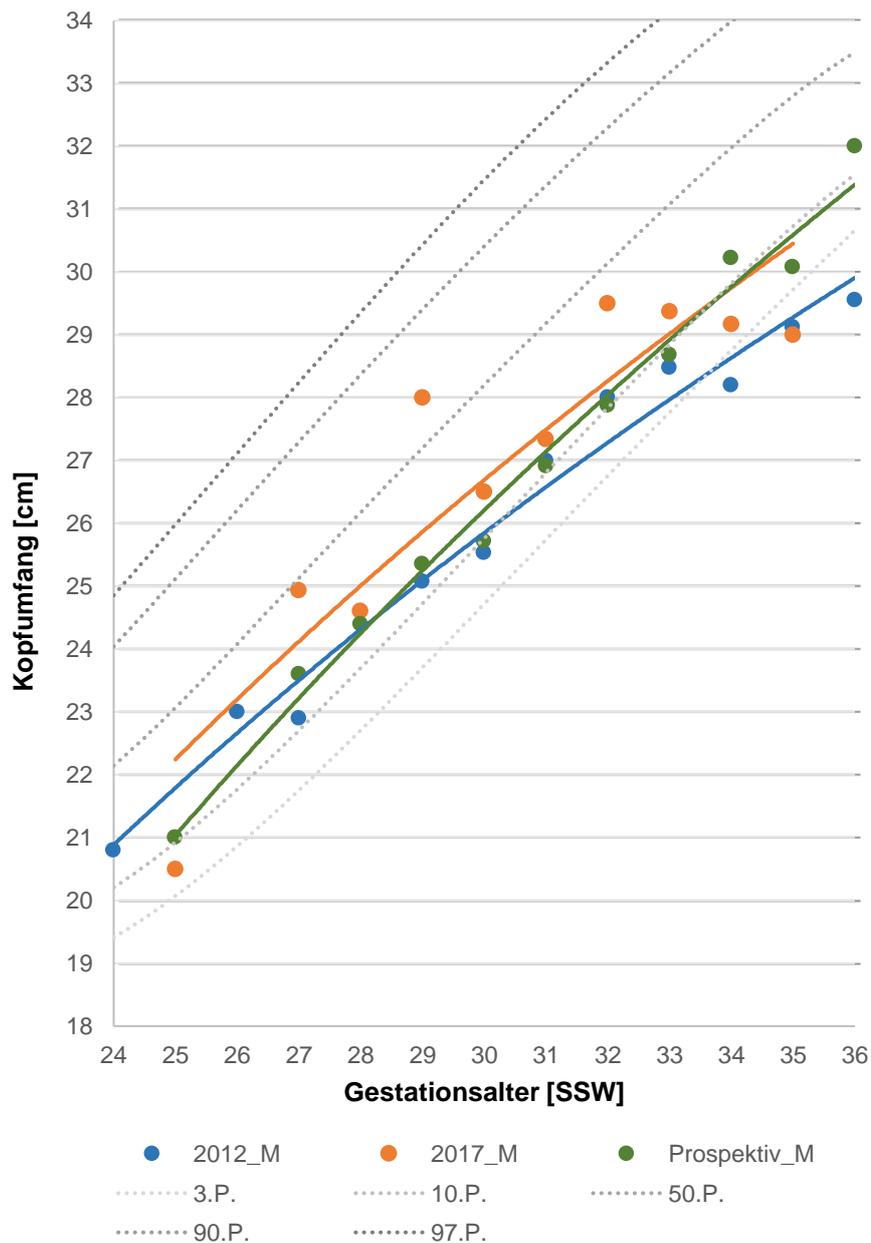
Da Normalverteilung und Varianzgleichheit gemäß Histogramm und dem Levene-Test für die Wachstumsgeschwindigkeit gegeben sind, erfolgt die statistische Analyse mittels einfaktoriel-ler Varianzanalyse. Hier zeigt sich im Gesamtmodell ein signifikanter Unterschied zwischen den Jahrgängen ( $F(2,71) = 3,769$ ,  $p = 0,028$ ,  $\eta_p^2 = 0,096$ ,  $n = 75$ ).

Die Post-hoc-Analyse ergibt nach Bonferroni-Korrektur mit  $p = 0,030$  eine signifikant höhere mittlere Wachstumsgeschwindigkeit in der Prospektiv\_M-Gruppe verglichen mit Jahrgang 2017\_M, für die Mittelwertdifferenz ergibt sich das 95 % KI [0,16; 2,99]. Die Effektstärke entspricht mit  $f = 0,326$  einem mittleren Effekt nach Cohen. Die Jahrgänge Prospektiv\_M und 2012\_M sowie 2017\_M und 2012\_M unterscheiden sich nicht signifikant.

## 9.5.2 Kopf- und Längenwachstum

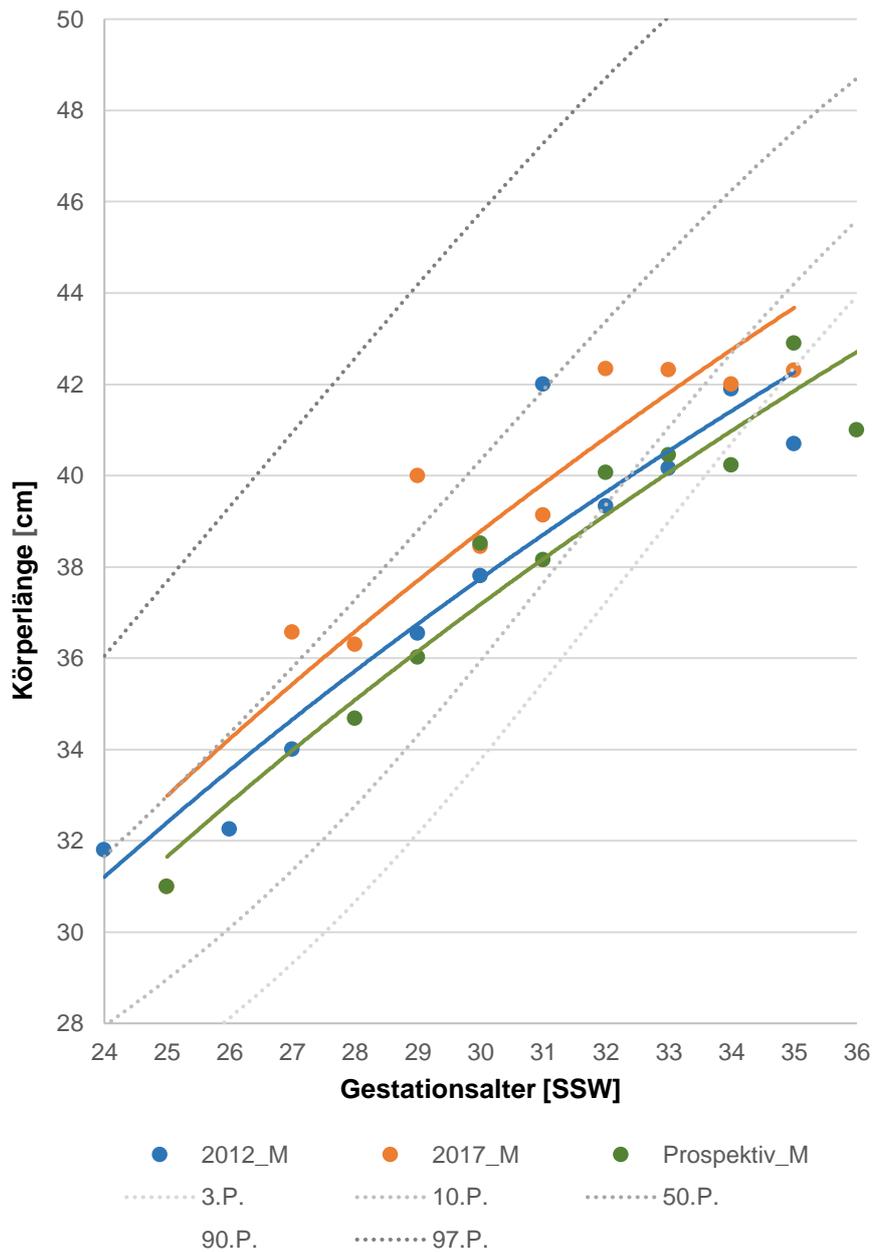
Analog zu Abbildung 11 sind in den nachfolgenden beiden Abbildungen, Abbildung 13 und Abbildung 14, die durchschnittliche Körperlänge sowie der durchschnittliche Kopfumfang im zeitlichen Verlauf des Studienzeitraums dargestellt, jeweils unter Berücksichtigung des aktuellen Gestationsalters und im Vergleich mit den intrauterinen Referenzperzentilen.

Zu beachten ist hierbei, dass aufgrund der maximal wöchentlichen Messung von Kopfumfang und Körperlänge vor einem Gestationsalter von 29 SSW nur wenige Messwerte vorliegen.



**Abbildung 13**

Wachstumskurve für den mittleren Kopfumfang der überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen im Studienzeitraum bezogen auf das Gestationsalter



**Abbildung 14**  
 Wachstumskurve für die mittlere Körperlänge der überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen im Studienzeitraum bezogen auf das Gestationsalter

Hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit von Körperlänge und Kopfumfang können im Studienzeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den muttermilchernährten Gruppen festgestellt werden. Die mittleren wöchentlichen Wachstumsraten sind in Tabelle 16 aufgeführt.

**Tabelle 16***Mittleres wöchentliches Kopf- und Längenwachstum im Studienzeitraum in den muttermilchernährten Gruppen*

Wachstumsparameter	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Mittlere Zunahme des Kopfumfangs [cm/wk]	0,83 <sub>a</sub>	0,18	0,82 <sub>a</sub>	0,24	0,80 <sub>a</sub>	0,28
Mittlere Zunahme der Körperlänge [cm/wk]	1,02 <sub>a</sub>	0,60	1,09 <sub>a</sub>	0,57	0,76 <sub>a</sub>	0,54

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

In Tabelle 17 wird das Wachstum der einzelnen Frühgeborenen jeden Jahrgangs entsprechend der Empfehlung der ESPGHAN anhand des SGA-Status bei Geburt und der Perzentile bei Entlassung in eine Wachstumsklasse eingeteilt.

**Tabelle 17***Klassifikation des Wachstums unter Berücksichtigung des SGA-Status bei Geburt in den Muttermilch-Gruppen**(In Anlehnung an ESPGHAN COMMITTEE ON NUTRITION, 2006)*

Wachstumsklasse	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ
Wachstumsretardierung	10 <sub>a</sub>	47,6%	6 <sub>a</sub>	22,2%	10 <sub>a</sub>	37,0%
Fehlendes Aufholwachstum	7 <sub>b</sub>	33,3%	4 <sub>a,b</sub>	14,8%	1 <sub>a</sub>	3,7%
Aufholwachstum	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%	0 <sup>1</sup>	0,0%
Adäquates Wachstum	4 <sub>b</sub>	19,0%	17 <sub>a</sub>	63,0%	16 <sub>a</sub>	59,3%

a, b: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur

1. Diese Kategorie wird nicht in die Vergleiche einbezogen, da ihr Spaltenanteil gleich Null oder 1 ist.

Wachstumsretardierung: Gewicht > 10. P. bei Geburt, EUGR bei Verlegung

fehlendes Aufholwachstum: SGA bei Geburt, EUGR bei Verlegung

Aufholwachstum: SGA bei Geburt, Gewicht > 10. P. bei Verlegung

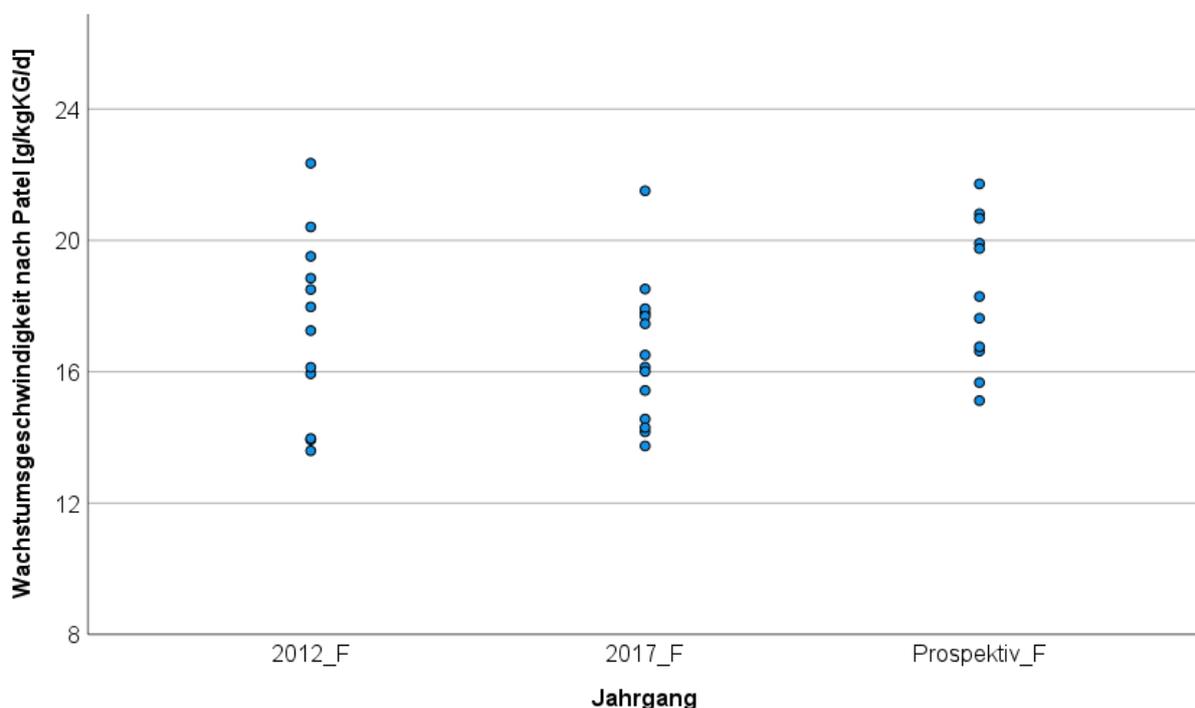
adäquates Wachstum: Gewicht stets > 10. P.

Es zeigt sich im exakten Test nach Fisher ein signifikanter Unterschied zwischen den Jahrgängen ( $p = 0,004$ ). Die Rate an Frühgeborenen mit adäquatem Wachstum, also einem Gedeihen stets über der 10. Perzentile ist in den Jahrgängen nach 2012 signifikant um das Dreifache gestiegen. Ein Vergleich mit Jahrgang 2017\_M ergibt  $p = 0,005$  und im Vergleich mit Jahrgang Prospektiv\_M beträgt  $p = 0,007$ . Zwischen Jahrgang 2017\_M und der prospektiven Muttermilch-Gruppe lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. In keinem Fall kam es zu einem Aufholwachstum von einem SGA-Status bei Geburt zu einem Gewicht über der 10. Perzentile bei Entlassung. Bei allen SGA-Neonaten lag auch bei Verlegung noch eine EUGR vor. Im prospektiven Jahrgang war der Anteil der Neonaten, die bei Geburt SGA waren, insgesamt jedoch am geringsten. Die Anzahl der Frühgeborenen mit einer Wachstumsretardierung gemäß dieser Definition unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

## 9.6 Wachstum und Gedeihen in den Formula-Gruppen

### 9.6.1 Gewichtszunahme

Die Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit nach Patel ergibt im Beobachtungszeitraum für die überwiegend formelmilchernährten Frühgeborenen eine mittlere Gewichtszunahme von  $17,37 (\pm 2,76)$  g/kgKG/d im Jahrgang 2012, von  $16,55 (\pm 2,12)$  g/kgKG/d im Jahrgang 2017 und von  $18,23 (\pm 2,24)$  g/kgKG/d in der prospektiven Gruppe. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Formula-Gruppen der verschiedenen Jahrgänge. Abbildung 15 stellt erneut die Streuung der Werte dar.



**Abbildung 15**

Wachstumsgeschwindigkeit nach Patel im Gruppenvergleich bei überwiegend Formelmilchernahrung

### **9.6.2 Kopf- und Längenwachstum**

In den überwiegend formelmilchernährten Untergruppen wuchs der Kopfumfang im Mittel um 0,86 ( $\pm 0,16$ ) cm pro Woche im Jahrgang 2012, um 1,00 ( $\pm 0,24$ ) cm pro Woche im Jahrgang 2017 und um 0,97 ( $\pm 0,19$ ) cm pro Woche im prospektiven Jahrgang.

Die mittlere wöchentliche Zunahme der Körperlänge betrug im Jahrgang 2012 1,23 ( $\pm 0,48$ ) cm, verglichen mit 0,89 ( $\pm 0,37$ ) cm im Jahrgang 2017 und 1,33 ( $\pm 0,38$ ) cm in der prospektiven Gruppe. Die Differenzen waren nicht signifikant.

### **9.7 Korrelation zwischen Nährstoffzufuhr und Gewichtszunahme**

Nach Spearman zeigt sich nur in der prospektiven muttermilchernährten Gruppe eine signifikante positive Korrelation zwischen der täglichen gewichtsadaptierten Proteinzufuhr und der Wachstumsgeschwindigkeit nach Patel ( $r_s = 0,494$ ,  $p = 0,009$ ,  $n = 27$ ). Dabei handelt es sich nach Cohen um einen tendenziell starken Effekt.

Die tägliche Fett- und Kohlenhydratzufuhr und die Wachstumsgeschwindigkeit korrelieren dagegen weder in den überwiegend muttermilch- noch in den überwiegend formelmilchernährten Gruppen miteinander.

### **9.8 Status bei Studienende und bei Entlassung**

Die Interventions- beziehungsweise Beobachtungsphase dauerte bei überwiegender Muttermilchernahrung median 22 (IQR 29) Tage (min/max: 7/84 Tage).

Bei Studienende hatten die überwiegend muttermilchernährten Frühgeborenen ein mittleres Gestationsalter von 34,59 ( $\pm 1,77$ ) SSW (min/max: 28,71/36,86 SSW). Mit ihrem Gewicht lagen die Frühgeborenen bei Studienende im Jahrgang 2012\_M zwischen 1095 und 2090 g, im Jahrgang 2017\_M zwischen 1370 und 2915 g und im Jahrgang Prospektiv\_M zwischen 1415 und 2840 g. Zu diesem Zeitpunkt konnte in der prospektiven Gruppe das höchste mittlere Körpergewicht ermittelt werden, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Auch bei der Entlassung, welche im Median nach 55 (IQR 30) Tagen (min/max: 12/163 Tage) erfolgte, konnten keine signifikanten Unterschiede der Körpermaße festgestellt werden.

Tabelle 18 fasst die anthropometrischen Daten für die muttermilchernährten Frühgeborenen am Ende des Studienzeitraums sowie bei Entlassung zusammen.

**Tabelle 18**  
Vergleich der anthropometrischen Daten bei Studienende und bei Entlassung in den Muttermilch-Gruppen

Messwert	Jahrgang					
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Gestationsalter bei Studienende [SSW]	35,14 <sub>a</sub>	1,48	33,92 <sub>a</sub>	2,09	34,83 <sub>a</sub>	1,45
Gewicht bei Studienende [g]	1739,83 <sub>a</sub>	232,75	1815,52 <sub>a</sub>	361,98	1966,93 <sub>a</sub>	385,63
Gestationsalter bei Entlassung [SSW]	44,29 <sub>a</sub>	9,11	48,70 <sub>a</sub>	11,51	46,95 <sub>a</sub>	4,13
Gewicht bei Entlassung [g]	2380,24 <sub>a</sub>	440,63	2436,48 <sub>a</sub>	412,47	2456,92 <sub>a</sub>	420,28
Körperlänge bei Entlassung [cm]	44,71 <sub>a</sub>	2,55	45,49 <sub>a</sub>	2,08	45,60 <sub>a</sub>	2,30
Kopfumfang bei Entlassung [cm]	32,14 <sub>a</sub>	1,52	32,33 <sub>a</sub>	1,37	32,66 <sub>a</sub>	1,48

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

Der Status der formelmilchernährten Neonaten am Ende der Studie beziehungsweise bei Entlassung ist in Tabelle 19 präsentiert.

**Tabelle 19**  
Vergleich der anthropometrischen Daten bei Studienende und bei Entlassung in den Formula-Gruppen

Messwert	Jahrgang					
	2012_F		2017_F		Prospektiv_F	
	Mittel	SD	Mittel	SD	Mittel	SD
Gestationsalter bei Studienende [SSW]	35,38 <sub>a</sub>	1,89	34,76 <sub>a</sub>	1,17	35,51 <sub>a</sub>	1,16
Gewicht bei Studienende [g]	2028,96 <sub>a</sub>	195,07	1963,39 <sub>a</sub>	210,55	2136,75 <sub>a</sub>	331,56

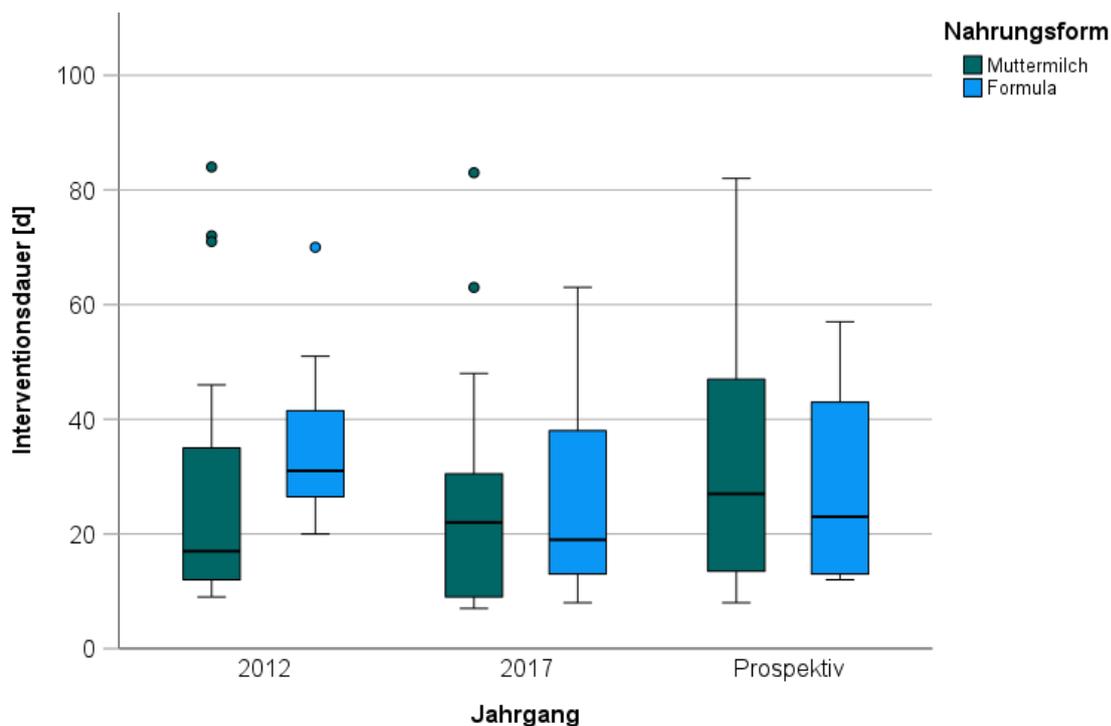
Gestationsalter bei Entlassung [SSW]	38,61 <sub>a</sub>	1,71	37,71 <sub>a</sub>	1,63	37,94 <sub>a</sub>	2,19
Gewicht bei Entlassung [g]	2636,25 <sub>a</sub>	333,69	2523,93 <sub>a</sub>	249,52	2595,00 <sub>a</sub>	348,46
Körperlänge bei Entlassung [cm]	46,71 <sub>a</sub>	2,04	46,44 <sub>a</sub>	1,35	46,44 <sub>a</sub>	2,26
Kopfumfang bei Entlassung [cm]	32,64 <sub>a</sub>	1,48	32,89 <sub>a</sub>	1,20	32,70 <sub>a</sub>	1,30

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

Bei den überwiegend formelmilchernährten Frühgeborenen dauerte die Beobachtungsphase median 26,5 (IQR 24) Tage (min/max: 8/70 Tage). Am Ende der Beobachtungsphase finden sich keine signifikanten Differenzen bei den Körpermaßen im Jahrgangsvergleich

Die Entlassung erfolgte hier im Median nach 56,5 (IQR 30) Tagen (min/max: 33/108 Tage).

Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Dauer des Beobachtungs- beziehungsweise Interventionszeitraumes in den jeweiligen Untergruppen.



**Abbildung 16**  
Dauer der Interventions-/Beobachtungsphase im Gruppenvergleich

## 9.9 Extraterine Wachstumsretardierung

### 9.9.1 EUGR bei Muttermilchernährung

Nun wird die Anzahl an Neonaten, welche am Ende des Beobachtungs- bzw. Interventionszeitraums eine extraterine Wachstumsretardierung aufweisen, untersucht. EUGR wird hierbei definiert als ein Körpergewicht unterhalb der 10. Perzentile zum Betrachtungszeitpunkt.

Die EUGR-Rate unterscheidet sich zwischen den muttermilchernährten Jahrgängen mit  $\chi^2(2) = 10,777$ ,  $p = 0,005$ ,  $n = 75$ ,  $Cramers V = 0,379$ .

Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der EUGR-Rate nach 2012 (siehe Tabelle 20). Im Jahrgang 2012 kam es noch bei 81 % der muttermilchernährten Frühgeborenen zu einer EUGR. 2017 reduzierte sich die Rate auf 37 % ( $p = 0,007$ ). In der prospektiven Gruppe trat bei 40,7 % der Frühgeborenen eine extraterine Wachstumsretardierung auf. Auch hier ist die Rate signifikant niedriger als im Jahrgang 2012 ( $p = 0,015$ ). Zwischen dem Jahrgang 2017 und der Muttermilchanalyse-Gruppe bestehen jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz.

**Tabelle 20**  
Inzidenz der EUGR bei Studienende in den Muttermilch-Gruppen

EUGR	Jahrgang							
	2012_M		2017_M		Prospektiv_M		Gesamt_M	
	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ
Nein	4 <sub>b</sub>	19,0%	17 <sub>a</sub>	63,0%	16 <sub>a</sub>	59,3%	37	49,3%
Ja	17 <sub>b</sub>	81,0%	10 <sub>a</sub>	37,0%	11 <sub>a</sub>	40,7%	38	50,7%

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur

Unter der 3. Perzentile lagen im Jahrgang 2012\_M am Ende des Studienzeitraums insgesamt 8 Frühgeborene. Dies waren signifikant mehr als im Jahrgang 2017\_M ( $p = 0,007$  nach Fisher). Im Jahrgang 2017\_M lag zu diesem Zeitpunkt 1 Frühgeborenes unter der 3. Perzentile und im Jahrgang Prospektiv\_M waren es 4 Frühgeborene. Jahrgang 2017\_M und Prospektiv\_M unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich der Häufigkeit.

Der Anteil der Frühgeborenen, welche mit ihrem Gewicht beziehungsweise Kopfumfang bei Entlassung unter der 10. Perzentile liegen, ist in der prospektiven Muttermilch-Gruppe mit 50 und 37 % jeweils am geringsten. Im überwiegend muttermilchernährten Jahrgang 2017 waren bei Entlassung jeweils 55,6 % der Frühgeborenen bezogen auf ihr Körpergewicht und auf den Kopfumfang wachstumsretardiert. 2012 lag die Rate an muttermilchernährten Frühgeborenen mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile zum Entlassungszeitpunkt bei 76,2 %. Einen Kopfumfang unter der 10. Perzentile hatten in diesem Jahrgang 57,1 % der Frühgeborenen mit überwiegend Muttermilchernahrung. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant, wie auch in Tabelle 21 ersichtlich ist.

**Tabelle 21**

*EUGR für Gewicht und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Entlassung in den Muttermilch-Gruppen*

Messwert		Jahrgang					
		2012_M		2017_M		Prospektiv_M	
		Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ
Gewicht	Nein	5 <sub>a</sub>	23,8%	12 <sub>a</sub>	44,4%	13 <sub>a</sub>	50,0%
< 10. P.	Ja	16 <sub>a</sub>	76,2%	15 <sub>a</sub>	55,6%	13 <sub>a</sub>	50,0%
Kopfumfang	Nein	9 <sub>a</sub>	42,9%	12 <sub>a</sub>	44,4%	17 <sub>a</sub>	63,0%
< 10. P.	Ja	12 <sub>a</sub>	57,1%	15 <sub>a</sub>	55,6%	10 <sub>a</sub>	37,0%

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

### 9.9.2 EUGR bei Formula-Ernährung

Die Rate an extrauteriner Wachstumsretardierung im Beobachtungszeitraum blieb in den formelmilchernährten Untergruppen über die Jahre ungefähr konstant und ist in Tabelle 22 aufgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen den Jahrgängen zeigen sich entsprechend nicht.

**Tabelle 22**

*Inzidenz der EUGR bei Studienende in den Formula-Gruppen*

EUGR	Jahrgang							
	2012_F		2017_F		Prospektiv_F		Gesamt_F	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nein	6 <sub>b</sub>	50,0%	9 <sub>a</sub>	64,3%	6 <sub>a</sub>	60,0%	21	58,3%
Ja	6 <sub>b</sub>	50,0%	5 <sub>a</sub>	35,7%	4 <sub>a</sub>	40,0%	15	41,7%

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur

Gleiches gilt auch für die Wachstumsretardierung bei Entlassung (siehe Tabelle 23). Zu diesem Zeitpunkt sind 40 % der Frühgeborenen in der prospektiven Gruppe bezüglich ihres Körpergewichts und 30 % bezogen auf ihren Kopfumfang wachstumsretardiert. Es zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 23**

*EUGR für Gewicht und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Entlassung in den Formula-Gruppen*

Messwert		Jahrgang					
		2012_F		2017_F		Prospektiv_F	
		Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ	Anzahl	Relativ
Gewicht	Nein	6 <sub>a</sub>	50,0%	6 <sub>a</sub>	42,9%	6 <sub>a</sub>	60,0%
	< 10. P.	6 <sub>a</sub>	50,0%	8 <sub>a</sub>	57,1%	4 <sub>a</sub>	40,0%
Kopfumfang	Nein	6 <sub>a</sub>	50,0%	10 <sub>a</sub>	71,4%	7 <sub>a</sub>	70,0%
	< 10. P.	6 <sub>a</sub>	50,0%	4 <sub>a</sub>	28,6%	3 <sub>a</sub>	30,0%

a: kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilgruppen nach Bonferroni-Korrektur, sofern das Subskript identisch ist

## **10 Diskussion**

### **10.1 Studienpopulation und Fragestellung**

Die vorliegende Studie untersucht die Vorteile der Analyse der Muttermilch auf Makronährstoffe für Frühgeborene. Ziel ist es, ein besseres Gedeihen und somit die Verringerung der Anzahl an Neonaten mit einer extrauterinen Wachstumsretardierung zu erreichen, indem der wahre Nährstoffgehalt der Muttermilch dem behandelnden Team bei der Ernährungsplanung bekannt ist. So können Nährstoffdefizite erkannt und reduziert werden.

Zum Vergleich werden zwei retrospektive Jahrgänge herangezogen. Im Jahrgang 2012 lag insgesamt noch wenig Fokus auf einem EUGR-vermeidenden Wachstum. 2017 wurde das Wachstum der Frühgeborenen am Klinikum Saarbrücken bereits engmaschiger durch Gewichtskontrollen alle zwei Tage und Berechnung der Gewichtszunahme überwacht, es wurden jedoch keine Muttermilchanalysen durchgeführt.

Um die Einflüsse durch die physiologische Gewichtsabnahme von Neonaten in den ersten Lebenstagen und die Schwierigkeiten beim enteralen Nahrungsaufbau in dieser Patientengruppe auszublenden, beginnt der Beobachtungszeitraum jeweils frühestens am 10. Lebens- tag. Ab diesem Zeitpunkt kann angenommen werden, dass die Frühgeborenen sich in der Regel bereits in der Phase des stabilen Wachstums befinden.

Bezüglich der Anthropometrie lassen sich zu Beginn der Studie keine relevanten strukturellen Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Lediglich der Anteil an SGA-Neonaten ist im prospektiven muttermilchernährten Jahrgang mit 3,7 % im Vergleich zu 14,8 % (Jahrgang 2017) beziehungsweise 33,3 % (Jahrgang 2021) signifikant geringer. Der Einfluss auf die Berechnung der Gewichtszunahme kann jedoch als eher gering gewertet werden, da ein Aufholwachstum in den retrospektiven Jahrgängen anhand der Studienlage eher nicht zu erwarten (ROCHOW et al., 2016) und auch in dieser Studie in keinem Fall aufgetreten ist.

Auch die Inzidenz von Komorbiditäten betreffend zeigt sich ausschließlich ein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Infektionen zwischen dem prospektiven Jahrgang und 2017, sodass insgesamt eine strukturelle Ähnlichkeit der drei untersuchten Gruppen angenommen werden kann.

### **10.2 Nährstoffanalyse der Muttermilch**

Die Muttermilchanalyse erfolgte einmal wöchentlich. Um die tageszeitabhängigen intraindividuellen Schwankungen im Nährstoffgehalt der Muttermilch zu berücksichtigen, wurde stets eine Probe aus der ersten Tageshälfte und eine Probe aus der zweiten Tageshälfte analysiert und das Ergebnis gemittelt. Hierfür wurden 6 ml Muttermilch benötigt, die anschließend verworfen werden mussten. Auf weitere Analysen wurde bewusst verzichtet, um die Menge der

für Analysezwecke verwendeten Muttermilch, bei ohnehin häufiger Notwendigkeit des Zufütterns mit Formula-Nahrung, gering zu halten.

Vergleicht man die analysierten Nährwerte in der vorliegenden Studie mit der Metaanalyse von Gidrewicz und Fenton (Tabelle 2), so zeigt sich erwartungsgemäß ein Abfall der Reinproteinkonzentration in der Muttermilch über die Zeit von 1,5 g/100 ml in Studienwoche 1 bis auf 1,0 g/100 ml nach 6 Wochen. Dies ist auch auf Abbildung 3 ersichtlich.

Im Mittel liegt die Reinproteinkonzentration im Studienzeitraum bei 1,21 g/100 ml und somit nahe an der von Gidrewicz und Fenton ermittelten Konzentration von 1,23 g/100 ml. Hieraus lässt sich ableiten, dass die in der vorliegenden Studie untersuchte Population keinen unterdurchschnittlichen Proteingehalt der Muttermilch aufweist. In vorausgegangenen Studien konnte jedoch bisher gezeigt werden, dass gerade Kinder mit unterdurchschnittlichem Proteingehalt der Muttermilch besonders von der Analyse und gezielten Anreicherung der Milch profitieren. (ARSLANOGLU et al., 2009; ROCHOW et al., 2021)

Der mittlere Fettgehalt liegt dagegen mit 4,16 g/100 ml im gesamten Studienzeitraum signifikant über dem Erwartungswert von 3,41 g/100 ml nach Gidrewicz und Fentons Studie. Die mittlere Differenz beträgt 0,75 g/100 ml, 95 % KI [0,58; 0,92],  $p < 0,001$ ,  $d = 0,73$ . Eine mögliche Erklärung ist das praktizierte Lactoengineering durch die Still- und Laktationsberaterinnen am Klinikum Saarbrücken. Durch das Abtrennen der Hintermilch und Verwerfen der Vormilch oder die Gewinnung von 30-Minuten-Milch können die Mütter den Fettgehalt in der letztendlich gefütterten Muttermilch erhöhen und somit überdurchschnittliche Werte erzielen.

Auch der im Studienzeitraum gemessene Kohlenhydratgehalt liegt im Mittel um 0,85 g/100 ml höher als in der Metaanalyse, 95 % KI [0,78; 0,91],  $p < 0,001$ ,  $d = 2,23$ . Dies ist vermutlich durch die Ungenauigkeit der angewandten Messmethode zu erklären. Die Infrarot-Spektroskopie kann bisher nicht zuverlässig zwischen der enthaltenen Laktose und Oligosacchariden in der Muttermilch unterscheiden. Somit wird der verdauliche Kohlenhydratanteil in der Muttermilch durch die Analyse mittels *Miris HMA* überschätzt, der wahre Wert ist als geringer einzuordnen. Der Einfluss nimmt im Zeitverlauf der Studie ab, da die Oligosaccharid-Konzentration in der Muttermilch nach dem ersten Lebensmonat deutlich sinkt. (COPPA et al., 2011; GABRIELLI et al., 2011; NEWBURG et al., 2005)

Aus den im Mittel höheren Fett- und Kohlenhydratkonzentrationen ergibt sich auch ein signifikant höherer Energiegehalt von im Mittel 76,33 kcal/100 ml, verglichen mit 73,86 kcal/100 ml,  $p = 0,001$ ,  $d = 0,259$ , entsprechend einem kleinen Effekt nach Cohen.

### 10.3 Nährstoffzufuhr durch Milch und Supplemente

Durch die regelmäßigen Muttermilchanalysen und die tagesgenaue, detaillierte Dokumentation der gefütterten Mengen an Mutter- beziehungsweise Formula-Milch und der zugesetzten Supplemente, ist es in der prospektiven Studiengruppe möglich, eine sehr genaue Berechnung der zugeführten Nährstoffe durchzuführen und diese mit den empfohlenen Referenzbereichen der ESPGHAN abzugleichen. In den beiden retrospektiven Jahrgängen wird eine Nährstoffzusammensetzung der Muttermilch angenommen, welche auf Querschnittstudien basiert (siehe Tabelle 2), wie es aktuell auch meist in der Praxis üblich ist.

Zusammenfassend lässt sich in der vorliegenden Studie feststellen und auch Tabelle 15 entnehmen, dass die mittlere Kohlenhydratzufuhr bei den muttermilchernährten Neonaten in der prospektiven Gruppe mit  $13,7 \pm 0,79$  g/kgKG/d oberhalb des von der ESPGHAN im Jahr 2010 empfohlenen Referenzbereichs liegt. In den beiden Jahrgängen 2012\_M und 2017\_M liegt die Kohlenhydratzufuhr im Mittel unterhalb der empfohlenen Menge und ist signifikant niedriger als in der prospektiven Gruppe. Beachtet werden muss hier jedoch die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Berechnung aufgrund der Anwesenheit von Oligosacchariden in der Milch, wie weiter oben bereits erläutert. Die neue ESPGHAN-Empfehlung aus dem Jahr 2022 revidiert den vorherigen Referenzbereich und empfiehlt eine Kohlenhydratzufuhr zwischen 11,0 und 15,0 g/kgKG/d, wonach die Zufuhr auch im Jahrgang 2012\_M noch innerhalb der empfohlenen Grenzen liegt. (AGOSTONI et al., 2010; EMBLETON et al., 2023)

Die mittlere Proteinzufuhr entspricht für ELBW- und VLBW-Neonaten nur im prospektiven Jahrgang und der Gruppe 2017\_M der ESPGHAN-Empfehlung, im Jahrgang 2012\_M ist diese mit  $5,2 \pm 0,53$  g/kgKG/d beziehungsweise  $4,5 \pm 0,72$  g/kgKG/d nach der ESPGHAN 2010 zu hoch und auch signifikant höher als in den übrigen Jahrgängen. Somit lässt sich im Jahrgang 2012\_M eine Überversorgung mit Protein bei jedem zweiten Frühgeborenen feststellen. Dies betraf insbesondere die ELBW-Neonaten, welche im Jahrgang 2012 signifikant mehr Protein supplementiert bekamen, als in den übrigen Jahrgängen. Die aktuelle Studienlage zu einer Proteinzufuhr oberhalb der gängigen Empfehlungen ist dünn. Akute negative Auswirkungen wie vermehrte metabolische Unverträglichkeit traten bisher nach aktuellem Kenntnisstand nicht auf, dennoch wird eine solch hohe Proteinzufuhr vorerst nur im Rahmen von Studien empfohlen. (AGOSTONI et al., 2010; KASHYAP, 2007; ROCHOW et al., 2021) Auch die aktualisierte ESPGHAN-Empfehlung aus dem Jahr 2022 sieht eine Proteinzufuhr von 3,5 bis 4,0 g/kgKG/d vor. Bei langsamem Wachstum und suffizienter Versorgung mit den übrigen Nährstoffen kann jedoch die Proteinzufuhr laut ESPGHAN 2022 bis auf 4,5 g/kgKG/d erhöht werden. Eine höhere Proteinzufuhr ist weiterhin nicht empfohlen. (EMBLETON et al., 2023)

Auf der anderen Seite konnte vor allem für die ELBW-Neonaten in der prospektiven Muttermilch-Gruppe eine Optimierung der Proteinzufuhr innerhalb der empfohlenen Referenzwerte erreicht werden (vergleiche Abbildung 8).

Die mittlere Fettzufuhr dagegen ist in der prospektiven Gruppe signifikant am höchsten und liegt auch oberhalb des 2010 empfohlenen Referenzbereichs. Dies war zum damaligen Zeitpunkt laut ESPGHAN lediglich für Frühgeborene mit Notwendigkeit einer Flüssigkeits- oder Nahrungsrestriktion empfohlen. (AGOSTONI et al., 2010) Die aktuelle Studienlage führte die ESPGHAN jedoch im Jahr 2022 zu einer Anpassung der empfohlenen Grenzwerte, wonach die Fettzufuhr in allen drei Jahrgängen der Empfehlung entspricht. Sogar eine Fettzufuhr von mehr als 8,1 g/kgKG/d wird als wahrscheinlich sicher eingestuft. (EMBLETON et al., 2023)

Die Energiezufuhr befindet sich im Mittel in allen drei untersuchten Gruppen am oberen Cut-off beziehungsweise leicht oberhalb des 2010 empfohlenen Referenzbereichs und ist in Jahrgang 2012\_M am höchsten. Nach der Revision der ESPGHAN-Empfehlungen wurde der Referenzbereich für die Energiezufuhr jedoch ebenfalls nach oben korrigiert, sodass auch die Energiezufuhr in allen drei Jahrgängen mit der aktuellen Empfehlung vereinbar ist. (AGOSTONI et al., 2010; EMBLETON et al., 2023)

Erwähnenswert ist ebenfalls, dass die verstärkte Auseinandersetzung im klinischen Alltag mit der Zusammensetzung der Muttermilch und der Muttermilchernährung allgemein im prospektiven Jahrgang scheinbar dazu geführt hat, dass weniger Fokus auf den formelmilchernährten Neonaten lag. Diese waren in der prospektiven Gruppe alle, bis auf eine Ausnahme, trotz bekannter Nährstoffzusammensetzung der Formelmilch, mit Protein unterversorgt (Abbildung 7, Abbildung 8), während dies in den vorangegangenen Jahrgängen nicht der Fall war. Die Muttermilchanalyse stellt einen aktuell aufstrebenden Trend in der Neonatologie dar und könnte durch ebendiese Tatsache zu einem verstärkten Interesse des Teams an der Muttermilchernährung und deren Optimierung geführt haben. Auch Cardoso et al. vermuten, dass die kürzlich erfolgte Etablierung von Muttermilchanalysen in ihrer Klinik im Rahmen einer aktuell laufenden Studie zu einer Steigerung der Motivation des medizinischen Teams bei der Planung der Muttermilchernährung von Frühgeborenen führen wird. Sie rechnen damit, dass bereits die gesteigerte Motivation des Teams das Outcome der muttermilchernährten Frühgeborenen verbessern wird, selbst wenn nicht alle Nährstoffe nach der Analyse im empfohlenen Zielbereich des ESPGHAN liegen werden. (CARDOSO et al., 2021) Auch in der vorliegenden Studie könne dies ein möglicher Erklärungsansatz für die neu aufgetretenen Defizite in der Proteinversorgung formelmilchernährter Frühgeborener sein.

## 10.4 Wachstum der Frühgeborenen

Betrachtet man das Gedeihen der Frühgeborenen – zunächst für vorwiegend Muttermilchernährung – in den verschiedenen Jahrgängen, so zeigt sich visuell anhand der Perzentilenkurven, dass die Frühgeborenen im Jahrgang 2012\_M im Mittel ein deutlich nach unten perzentilenschneidendes Wachstum von Gewicht und Kopfumfang aufweisen und schließlich, im Alter von 36 Gestationswochen, im Mittel unter der 3. Perzentile liegen. Der Perzentilwert für das mittlere Gewicht in Jahrgang 2017\_M zeigt zunächst sogar eine steigende Tendenz, fällt bis zu einem Gestationsalter von 36 SSW dann jedoch noch unter den Ausgangswert und liegt schließlich leicht unter der 10. Perzentile. Die Frühgeborenen in Jahrgang Prospektiv\_M gedeihen währenddessen annähernd perzentilenparallel, liegen jedoch letztendlich weiterhin im Mittel knapp unter der 10. Perzentile.

Die Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit nach Patel ergibt, dass die empfohlene Wachstumsrate von 17,3 g/kgKG/d entsprechend dem intrauterinen Wachstum im Durchschnitt bei den muttermilchernährten Frühgeborenen in der prospektiven Gruppe erreicht werden konnte. Mit 17,59 g/kgKG/d ist diese in der Prospektiv\_M-Gruppe signifikant höher als im Jahrgang 2017\_M, in dem diese nur bei 15,51 g/kgKG/d liegt. Dies könnte auf die optimalere Proteinzufuhr sowie die signifikant höhere Fett- und Kohlenhydratzufuhr in der prospektiven Muttermilch-Gruppe zurückzuführen sein. Nur in der prospektiven Gruppe kann eine positive Korrelation von Proteinzufuhr und Wachstumsgeschwindigkeit ermittelt werden. Ein signifikanter Unterschied zum Jahrgang 2012\_M zeigt sich bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeit nicht. Hier liegt die Wachstumsgeschwindigkeit bei 16,04 g/kgKG/d. Zu beachten ist jedoch die außerordentlich hohe Proteinzufuhr in diesem Jahrgang. Die erhöhte Proteinzufuhr führt nach aktuellem Kenntnisstand nicht zu einer weiteren Optimierung des Wachstums. Eine lineare Korrelation mit der Gewichtszunahme konnte bisher nur bis zu einer Proteinzufuhr von maximal 4,5 g/kgKG/d nachgewiesen werden. (AGOSTONI et al., 2010) Das ungünstige Nährstoffverhältnis könnte in diesem Jahrgang zu einer vermehrten Akkumulation von Fettmasse geführt haben. Durch mehrere Studien diesbezüglich ist bereits bekannt, dass eine übermäßige Proteinzufuhr über die Modulation der IGF-1-Ausschüttung mit einem verstärkten adipogenen Potenzial behaftet ist (KOLETZKO et al., 2013; SOCHA et al., 2011). Das EU-weite *Early Nutrition Programming Project* (EARNEST) publizierte unter anderem eine Metaanalyse, in der gezeigt wurde, dass eine höhere Proteinzufuhr im ersten Lebensjahr mit einem höheren Risiko für Adipositas im Jugendalter assoziiert ist (KOLETZKO et al., 2011; KOLETZKO et al., 2012).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass bei den muttermilchernährten Frühgeborenen die Rate an extrauteriner Wachstumsretardierung seit der engmaschigeren Überwachung des Wachs-

tums ab 2017 deutlich reduziert werden konnte. Bei Studienende, also zum Zeitpunkt der Verlegung von der neonatologischen Intensivstation, lag die EUGR-Rate in der prospektiven Gruppe bei 40,7 % und somit sogar leicht unterhalb der in anderen Studien berichteten Raten von 50,3–78 % (HENRIKSEN et al., 2009; HORBAR et al., 2015). Bis zur Entlassung stieg die EUGR-Rate jedoch letztendlich auf 50 % an. Eine signifikante Verbesserung im Vergleich mit Jahrgang 2017 konnte bezüglich der EUGR durch die Muttermilchanalysen nicht erreicht werden. Dennoch konnte bei Studienende in der prospektiven Gruppe das höchste Körpergewicht gemessen werden, wenn auch der Unterschied nicht signifikant war.

Bezüglich Kopf- und Längenwachstum kann in dieser Studie durch die Muttermilchanalysen keine relevante Veränderung erzielt werden. In allen muttermilchernährten Gruppen wuchs der Kopfumfang um circa 0,8 cm pro Woche. Das Längenwachstum kann insbesondere für das neurologische Outcome als am wenigsten relevant eingestuft werden. Auch dieses unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Bei den überwiegend formelmilchernährten Gruppen lässt sich weder für Gewichtszunahme, Kopf- und Längenwachstum, noch für die Inzidenz der extrauterinen Wachstumsretardierung eine signifikante Veränderung über die Jahre feststellen.

Interessant ist auch der Vergleich zwischen Muttermilch und Formula-Nahrung in den einzelnen Jahrgängen. In keinem der drei Jahrgänge lässt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Gewichtszunahme im Studienzeitraum zwischen überwiegend muttermilchernährten und überwiegend formelmilchernährten Frühgeborenen feststellen. Auch die Zunahme von Kopfumfang und Körperlänge unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Nahrungsformen. Bezüglich des Gewichts am Ende des Beobachtungszeitraumes ergibt ein *t*-Test jedoch, dass dieses im Jahrgang 2012\_F signifikant höher ist als in 2012\_M ( $T(35) = -1,23$ ;  $p = 0,001$ ;  $d = 1,31$ ), während zu Beginn der Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich des Körpergewichts besteht. Die mittlere Gewichtsdiﬀerenz bei Studienende beträgt 289,1 g, 95 % KI [126,7; 451,6]. Dies könnte zum einen mit der damals längeren Verweildauer auf der neonatologischen Intensivstation der formelmilchernährten Frühgeborenen zusammenhängen, wobei sich das Gestationsalter in beiden Gruppen bei Studienende nicht relevant unterscheidet. Dennoch spricht diese Feststellung zum anderen auch für ein gewisses Optimierungspotential bei der Muttermilchernahrung zum damaligen Zeitpunkt, da durch die Formelmilchernahrung ein besseres Verlegungsgewicht erzielt werden konnte. Bei Entlassung ist die Diﬀerenz des Körpergewichts zwischen 2012\_F und 2012\_M nicht mehr signifikant ( $T(31) = -1,74$ ;  $p = 0,091$ ). Im prospektiven Jahrgang besteht dagegen zu keinem der beiden Zeitpunkte eine signifikante Gewichtsdiﬀerenz zwischen den muttermilch- und den formelmilchernährten

Frühgeborenen. Zu beachten ist jedoch, dass die gewichtsadaptierte Proteinzufuhr in der Gruppe Prospektiv\_F unterhalb der empfohlenen Referenzwerte lag.

Betrachtet man die Inzidenz der EUGR, so lassen sich weitere Unterschiede feststellen. Im Jahrgang 2012 zeigt sich beim Vergleich der EUGR-Rate zwischen den beiden Nahrungsformen eine Rate von 50 % bei überwiegend Formelmilchernahrung und von 81 % bei überwiegend Muttermilchernahrung. Der Unterschied ist grenzwertig signifikant ( $p = 0,063$ ). In den übrigen Jahrgängen unterscheidet sich die Häufigkeit einer EUGR beim Vergleich der Muttermilchernahrung mit Formelmilchernahrung nicht. Auch die Verbesserung bezüglich der EUGR-Inzidenz im Zeitverlauf, wie in den muttermilchernährten Jahrgängen, bleibt in den formelmilchernährten Gruppen aus. Bei überwiegend Formelmilchernahrung lag die EUGR-Rate jedoch bereits 2012 in einem niedrigen Bereich, wenn man die Zahlen aus dieser Studie mit der Literatur vergleicht. Somit zeigt sich auch hier ein Optimierungspotenzial bei der Muttermilchernahrung bezüglich des Gedeihens im Jahr 2012.

Da die signifikante Erhöhung der Wachstumsrate bei den muttermilchernährten Frühgeborenen jedoch erst in der Gruppe Prospektiv\_M eingetreten ist, scheint diese Optimierung des Wachstums allerdings nicht alleine auf den Verbesserungen in der Frühgeborenen-Versorgung und der vermehrten Aufmerksamkeit für ein EUGR-vermeidendes Gedeihen zu beruhen. Da alle Frühgeborenen unter den gleichen Voraussetzungen, auf der gleichen neonatologischen Intensivstation und mit den gleichen internen Ernährungsstandards betreut wurden, könnte dies für einen positiven Effekt der Muttermilchanalysen sprechen.

## 10.5 Fazit

Durch die vermehrte Aufmerksamkeit für das Thema der extrauterinen Wachstumsretardierung und die engmaschige Überwachung des Wachstums der Frühgeborenen konnte seit 2012 die Rate an muttermilchernährten Frühgeborenen mit adäquatem Wachstum verdreifacht und die Inzidenz der EUGR gesenkt werden.

Die zusätzlichen regelmäßigen Muttermilchanalysen konnten darüber hinaus im Hinblick auf den primären Endpunkt zu einer signifikant schnelleren Gewichtszunahme im prospektiven Jahrgang führen. Die erreichte Wachstumsrate entspricht einem intrauterinen Wachstum bei zugleich adäquater Proteinzufuhr. Die sekundären Endpunkte betreffend, kommt die vorliegende Studie zu einem anderen Ergebnis. Weitere Fortschritte bezüglich der EUGR-Rate konnten durch die zusätzliche Muttermilchanalyse nicht gezeigt werden. Auch bei Kopf- und Längenwachstum kam es zu keiner signifikanten Verbesserung. Das Entlassungsgewicht war in der prospektiven Muttermilch-Gruppe höher, jedoch nicht statistisch signifikant.

Kritisch zu betrachten ist die insgesamt geringe Fallzahl in den einzelnen Gruppen. Da die Ernährung und insbesondere das Gedeihen von Frühgeborenen von vielen Einflussfaktoren,

wie beispielsweise Komorbiditäten und SGA-Status, abhängt und darüber hinaus ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum erforderlich ist, mussten im Schnitt circa 40% der am Klinikum Saarbrücken geborenen Neonaten aus der Studie ausgeschlossen werden. Zudem ist die Etablierung einer ausschließlich muttermilchbasierten Ernährung bei Frühgeborenen häufig mit Schwierigkeiten verbunden, sodass regelmäßig Formula-Nahrung zugefüttert werden muss. Die Muttermilchanalysen wurden nur einmal wöchentlich durchgeführt, um ein adäquates Kosten-Nutzen-Verhältnis bezüglich Muttermilch-Verbrauch und Zeitaufwand zu erzielen. Eventuelle Schwankungen in der Nährstoffversorgung aufgrund der intraindividuellen Variabilität der Muttermilchzusammensetzung wurden hingenommen. Als letzter Punkt kann das Fehlen einer Handlungsanweisung für das Vorgehen nach Muttermilchanalyse aufgeführt werden. Durch die fehlende Standardisierung kann es im klinischen Alltag beispielsweise durch unterschiedliche Zusammensetzung des ärztlichen Teams dazu kommen, dass trotz Nährstoffanalyse der Muttermilch zu wenig Supplement zugesetzt wird und Frühgeborene unterversorgt sind. Allgemeingültige Schlussfolgerungen aus dieser Studie zu ziehen, ist daher schwierig.

Positiv hervorzuheben ist jedoch die detaillierte und täglich durchgeführte Dokumentation der Nährstoffzufuhr durch Milch, Supplemente und parenterale Ernährung für jedes Frühgeborene im Rahmen der Studie, wie es in den bisherigen Studien zu diesem Thema selten der Fall ist. Hierdurch kann eine umfassende und präzise Betrachtung von Nährstoffzufuhr und Gewichtszunahme für jedes einzelne Frühgeborene erfolgen. Die wöchentlichen Muttermilchanalysen haben den Vorteil, dass das behandelnde Team sich nicht auf die angenommene durchschnittliche Nährstoffzusammensetzung der Muttermilch verlassen muss. Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass der Unterschied zwischen angenommener und tatsächlicher Nährstoffzusammensetzung der Muttermilch klinisch relevant ist. Werden Muttermilchanalysen durchgeführt und anschließend Berechnungen der exakten Nährstoffzufuhr angestellt, so finden sich aufgrund der Variabilität der Muttermilchzusammensetzung in allen bisher publizierten Studien Fälle von unterdurchschnittlichem Nährstoffgehalt und somit auch inadäquater Nährstoffzufuhr trotz Standard-Fortifizierung. (ARSLANOGLU et al., 2009; BELFORT et al., 2020; DE HALLEUX et al., 2007; MACEDO et al., 2018) Die intra- und interindividuelle Dynamik in der Muttermilchzusammensetzung kann durch die Echtzeit-Muttermilchanalysen bei der Ernährungsplanung berücksichtigt werden, was das Risiko für eine Unterernährung reduziert.

Insgesamt scheint die Muttermilchanalyse auf Makronährstoffe ein probates Mittel zu sein, um Verbesserungen in der Ernährung von Frühgeborenen zu erzielen. Aktuell gibt es nur wenige Studien, die sich mit dieser aufstrebenden Thematik auseinandersetzen. Die wenigen verfügbaren Daten zeigen bisher unterschiedliche Ergebnisse. Morlacchi et al. und Rochow et al.

führten in einer Studie zwei- bis dreimal wöchentlich Muttermilchanalysen durch und kombinierten diese mit einer gezielten Anreicherung der Muttermilch (TFO), wodurch es zu einer signifikant verbesserten Gewichtszunahme kam. (MORLACCHI et al., 2016; ROCHOW et al., 2021) McLeod et al. dagegen konnten durch die Nährstoffanalyse der Muttermilch keine signifikante Verbesserung der Gewichtszunahme erreichen, allerdings lag die Nährstoffzufuhr trotz der Analysen nicht im empfohlenen Zielbereich. (MCLEOD et al., 2016). Auch Rochow et al. konnten in einer älteren Studie keine bessere Gewichtszunahme erzielen, wobei in der Interventionsgruppe geringere Milchvolumina gefüttert wurden. (ROCHOW et al., 2013)

In der klinischen Praxis ist eine Umsetzung der Muttermilchanalyse bisher kaum erfolgt, wenn auch Interesse in den Kliniken zu verzeichnen ist. Eine Umfrage Ende 2020 zur Durchführung von Muttermilchanalysen und zur Fortifizierung der Muttermilch auf neonatologischen Intensivstationen in den USA ergab, dass zu diesem Zeitpunkt lediglich in 10 % (absolut 11/110) der Kliniken, welche sich an der Umfrage beteiligten, Muttermilchanalysen im klinischen Kontext durchgeführt wurden. 20 Kliniken erwogen die Anschaffung eines Muttermilchanalyse-Gerätes. In 25 % der Kliniken, die bereits Analysen durchführten, lag eine klinikinterne Handlungsanweisung zur Muttermilchanalyse vor. Die Muttermilchanalysen erfolgten überwiegend bei Bedarf. Zwei Kliniken führten regelmäßig Muttermilchanalysen mindestens einmal wöchentlich durch. In keiner Klinik erfolgte eine individualisierte Fortifizierung. Einkomponenten-Zusätze waren jedoch in 98,2 % der Kliniken vorhanden. Der Einsatz dieser erfolgte jedoch eher anhand der klinischen Einschätzung der Ernährungssituation als anhand von Muttermilchanalysen. Als Barrieren für die praktische Umsetzung von Muttermilchanalysen und individualisierter Fortifizierung in der Praxis wurden die hohen Anschaffungskosten der Geräte, der Personalaufwand, die Festlegung einer Zielgruppe sowie die Häufigkeit der Muttermilchanalysen und die Gewinnung einer repräsentativen Milchprobe für die Analyse genannt. (RAMEY et al., 2021)

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Muttermilchanalyse mithilfe der Infrarot-Transmissionsspektroskopie praxistauglich ist und einfach in den Arbeitsalltag integriert werden kann. Für die Analyse einer Milchprobe betrug der Arbeitsaufwand maximal 5 Minuten. Hinzu kam ein Aufwand von insgesamt 10 Minuten für die Vor- und Nachbereitung eines Analysedurchgangs sowie einmal monatlich von circa 30 Minuten zur Demontage mit Reinigung des Gerätes und zur Qualitätssicherung. Als Zielgruppe wurden alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1750 g definiert, was in dieser Studie je nach Jahrgang zwischen 52 und 77 Neonaten pro Jahr entsprach. Um eine repräsentative Milchprobe zu erhalten, erfolgten stets die Analyse einer Probe aus der ersten und einer Probe aus der zweiten Tageshälfte und anschließend die Mittelung der Ergebnisse. Alternativ hätten die Mütter auch darin angeleitet werden können, die Milch aller Pumpsitzungen innerhalb von 24 Stunden in

einem einzigen Gefäß zu sammeln, sodass nur eine Milchprobe analysiert werden müsste. In dieser Studie wurde die Anpassung der Ernährung anhand der Analyseergebnisse dem behandelnden Team überlassen. Eine interne Leitlinie mit Handlungsempfehlungen lag nicht vor.

Um den Erkenntnisgewinn durch die Durchführung von Muttermilchanalysen in der Klinik noch effizienter zu nutzen, sollten diese daher mit einer internen Leitlinie bezüglich der Supplementation der Muttermilch nach Analyseergebnis verknüpft werden, um personalabhängige Schwankungen der Nährstoffzufuhr und das daraus resultierende Risiko einer Nährstoffunterversorgung zu vermeiden. Auch ist es sinnvoll, Einkomponentenzusätze für die Supplementation der Muttermilch zu nutzen, um Über- oder Unterversorgung mit einzelnen Nährstoffen zu vermeiden. Einkomponentenzusätze sind in den meisten Kliniken schon heute verfügbar, werden allerdings bislang meist nach Ermessen des Teams eingesetzt und nicht im Rahmen einer gezielten Fortifizierung.

Weitere Studien zur praktischen Umsetzung der Muttermilchanalysen im klinischen Kontext sind erforderlich. Auch randomisierte, kontrollierte und vor allem multizentrische Studien sind darüber hinaus notwendig, um die Verbesserungen des Gedeihens von Frühgeborenen, die durch Muttermilchanalyse möglich sind, weiter zu untersuchen und die bisherigen Ergebnisse zu bestätigen. Zudem sollte ein Fokus auf der Körperzusammensetzung, insbesondere der Zunahme an fettfreier Masse liegen. Um weitere Aussagen über die neurologische Entwicklung und metabolische Langzeitfolgen treffen zu können, werden Follow-up-Untersuchungen in den nächsten Jahren erforderlich sein.



## Bibliographie

1. Abbas O, Pissard A, Baeten V (2020). 3 - Near-infrared, mid-infrared, and Raman spectroscopy. In *Chemical Analysis of Food (Second Edition)*, Pico Y, ed. (Academic Press), pp. 77-134.
2. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellof M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE, Nutrition ECo (2010) Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50:85-91
3. Alan S, Atasay B, Cakir U, Yildiz D, Kilic A, Kahvecioglu D, Erdeve O, Arsan S (2013) An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: adjustable protein fortification of human milk. *Early Hum Dev* 89:1017-1023
4. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT (1999) Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 70:525-535
5. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE (2006) Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 26:614-621
6. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE (2009) Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol* 29:489-492
7. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, The Wapm Working Group On N (2010) Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations. *J Perinat Med* 38:233-238
8. Arslanoglu S (2015) IV. Individualized Fortification of Human Milk: Adjustable Fortification. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 61 Suppl 1:S4-5
9. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, Bertino E, Gaya A, Gebauer C, Grovslie A, Moro GE, Weaver G, Wesolowska AM, Picaud JC (2019) Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr* 7:76
10. Ballard O, Morrow AL (2013) Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 60:49-74
11. Bauer J, Gerss J (2011) Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 30:215-220
12. Bauer K, Versmold H (1989) Postnatal weight loss in preterm neonates less than 1,500 g is due to isotonic dehydration of the extracellular volume. *Acta Paediatr Scand Suppl* 360:37-42
13. Belfort M, Cherkerzian S, Bell K, Soldateli B, Cordova Ramos E, Palmer C, Steele T, Pepin H, Ellard D, Drouin K, Inder T (2020) Macronutrient Intake from Human Milk, Infant Growth, and Body Composition at Term Equivalent Age: A Longitudinal Study of Hospitalized Very Preterm Infants. *Nutrients* 12
14. Beliaeva IA, Namazova-Baranova LS, Tarzian É O, Skvortsova VA, Boldakova IA (2014) [Peculiarities of physical growth and body composition of preterm infants, received different types of feeding, at the discharge from hospital]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*:71-80
15. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 187:1-7
16. Bier JA, Oliver T, Ferguson AE, Vohr BR (2002) Human milk improves cognitive and motor development of premature infants during infancy. *J Hum Lact* 18:361-367
17. Billard HS, L.; Desnots, E.; Sochard, A.; Boscher, C.; Riaublanc, A.; Alexandre-Gouabau, M.-C.; Boquien; C.-Y. (2015) Calibration Adjustment of the Mid-infrared Analyzer for an Accurate Determination of the Macronutrient Composition of Human Milk. *J Hum Lact* 32:19-27

18. Bode L (2018) Human Milk Oligosaccharides in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis: A Journey From in vitro and in vivo Models to Mother-Infant Cohort Studies. *Front Pediatr* 6:385
19. Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolacek S, Koletzko B, Koletzko S, Mihatsch W, Moreno L, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J, Nutrition ECo (2010) Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51:110-122
20. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ (2003) Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 142:463-468
21. Bray PF, Shields WD, Wolcott GJ, Madsen JA (1969) Occipitofrontal head circumference--an accurate measure of intracranial volume. *J Pediatr* 75:303-305
22. Brown JV, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W (2020) Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*
23. Bundesinstitut fuer Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2010). ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020 (Köln)
24. Cardoso M, Virella D, Macedo I, Silva D, Pereira-da-Silva L (2021) Customized Human Milk Fortification Based on Measured Human Milk Composition to Improve the Quality of Growth in Very Preterm Infants: A Mixed-Cohort Study Protocol. *Int J Environ Res Public Health* 18
25. Carlson SJ, Ziegler EE (1998) Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J Perinatol* 18:252-258
26. Cerasani J, Ceroni F, De Cosmi V, Mazzocchi A, Mornioli D, Roggero P, Mosca F, Agostoni C, Gianni ML (2020) Human Milk Feeding and Preterm Infants' Growth and Body Composition: A Literature Review. *Nutrients* 12
27. Choi A, Fusch G, Rochow N, Sheikh N, Fusch C (2015) Establishment of micromethods for macronutrient contents analysis in breast milk. *Maternal and Child Nutrition* 11:761-772
28. Cohen J (1992) Statistical Power Analysis. *Curr Dir Psychol Sci* 1:98-101
29. Colaizy TT, Carlson S, Saftlas AF, Morriss FH, Jr. (2012) Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 12:124
30. Cooke RW (2006) Are there critical periods for brain growth in children born preterm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91:F17-20
31. Coppa GV, Gabrielli O, Pierani P, Catassi C, Carlucci A, Giorgi PL (1993) Changes in carbohydrate composition in human milk over 4 months of lactation. *Pediatrics* 91:637-641
32. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, Santoro L, Soldi S, Carlucci A, Bertino E, Morelli L (2011) Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53:80-87
33. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Jr., Bloomfield FH (2016) Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res* 79:810-820
34. D'Costa R, Fucile S PhD OT, Dickson BR, Gallipoli A, Dow Ke Md F (2022) Benefits of a Standardized Enteral Feeding Protocol on the Nutrition and Health Outcomes of Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Can J Diet Pract Res* 83:147-150
35. de Halleux V, Close A, Stalport S, Studzinski F, Habibi F, Rigo J (2007) [Advantages of individualized fortification of human milk for preterm infants]. *Arch Pediatr* 14 Suppl 1:S5-10
36. de Halleux V, Rigo J (2013) Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 98:529S-535S
37. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2021) Ausgewählte Fragen und Antworten zu Protein und unentbehrlichen Aminosäuren.

38. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA (2003) Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 27:302-310
39. 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* 104:280-289
40. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK (2006) Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 117:1253-1261
41. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de Pipaon MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Koglmeyer J, de Koning B, Norsa L, Verduci E, Domellof M (2023) Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 76:248-268
42. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ (2001) Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 107:270-273
43. ESPGHAN Committee on Nutrition (2006) Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42:596-603
44. Fenton TR, Kim JH (2013) A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 13:59
45. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R (2013) Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr* 13:92
46. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Steinmacher J (2009) Intrauterine, Early Neonatal, and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support. *Pediatrics* 123:e101-e109
47. Fusch C, Samiee-Zafarghandy S (2014) Promoting healthy growth and nutrition in preterm infants: a challenge for clinicians and researchers. *Clin Biochem* 47:711-713
48. Fusch G, Mitra S, Rochow N, Fusch C (2015a) Target fortification of breast milk: levels of fat, protein or lactose are not related. *Acta Paediatr* 104:38-42
49. Fusch G, Rochow N, Choi A, Fusch S, Poeschl S, Ubah AO, Lee SY, Raja P, Fusch C (2015b) Rapid measurement of macronutrients in breast milk: How reliable are infrared milk analyzers? *Clin Nutr* 34:465-476
50. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, Giuliani F, Bertino E, Fabris C, Coppa GV (2011) Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics* 128:e1520-1531
51. Gidrewicz DA, Fenton TR (2014) A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr* 14:216
52. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P (2012) *Duale Reihe Pädiatrie, Vol 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. (Stuttgart, Thieme).*
53. Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda V (2008) Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: urgent need to modify practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32:140-144
54. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E (1991) Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 325:231-237
55. Hay WW, Jr. (2013) Aggressive Nutrition of the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep* 1
56. Henriksen C, Westerberg AC, Ronnestad A, Nakstad B, Veierod MB, Drevon CA, Iversen PO (2009) Growth and nutrient intake among very-low-birth-weight infants fed fortified human milk during hospitalisation. *Br J Nutr* 102:1179-1186
57. Hoffmann GFL, M.J.; Spranger, J.; Zepp, F.; Berner, R. (2020) *Pädiatrie : Grundlagen und Praxis, Vol 5. Auflage (Berlin, Heidelberg, Springer).*

58. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, Buzas JS, Bertino E, Gagliardi L, Bellu R (2015) Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics* 136:e84-92
59. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R (1998) Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 102:E38
60. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R (2001) Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 21:356-362
61. Innis SM (2011) Dietary triacylglycerol structure and its role in infant nutrition. *Adv Nutr* 2:275-283
62. Jeschke E, Biermann A, Gunster C, Bohler T, Heller G, Hummler HD, Buhner C, Routine Data-Based Quality Improvement P (2016) Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. *Front Pediatr* 4:23
63. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723-1729
64. Kashyap S, Ohira-Kist K, Abildskov K, Towers HM, Sahni R, Ramakrishnan R, Schulze K (2001a) Effects of quality of energy intake on growth and metabolic response of enterally fed low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 50:390-397
65. Kashyap S, Towers HM, Sahni R, Ohira-Kist K, Abildskov K, Schulze KF (2001b) Effects of quality of energy on substrate oxidation in enterally fed, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 74:374-380
66. Kashyap S (2007) Enteral intake for very low birth weight infants: what should the composition be? *Semin Perinatol* 31:74-82
67. Kent JC, Mitoulas LR, Cregan MD, Ramsay DT, Doherty DA, Hartmann PE (2006) Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day. *Pediatrics* 117:e387-395
68. Khan S, Hepworth AR, Prime DK, Lai CT, Trengove NJ, Hartmann PE (2013) Variation in fat, lactose, and protein composition in breast milk over 24 hours: associations with infant feeding patterns. *J Hum Lact* 29:81-89
69. Klevebro S, Lundgren P, Hammar U, Smith LE, Bottai M, Domellof M, Lofqvist C, Hallberg B, Hellstrom A (2016) Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. *BMJ Open* 6:e012872
70. Koletzko B, Rodriguez-Palmero M, Demmelmair H, Fidler N, Jensen R, Sauerwald T (2001) Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum Dev* 65 Suppl:S3-S18
71. Koletzko B, Brands B, Demmelmair H (2011) The Early Nutrition Programming Project (EARNEST): 5 y of successful multidisciplinary collaborative research. *Am J Clin Nutr* 94:1749s-1753s
72. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H (2012) Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc* 71:371-378
73. Koletzko B, Beyer J, Brands B, Demmelmair H, Grote V, Haile G, Gruszfeld D, Rzehak P, Socha P, Weber M (2013) Early influences of nutrition on postnatal growth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 71:11-27
74. Koletzko BP, B.; Uauy, R. (2014) *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines* (Basel, Karger).
75. Kotri G, Fusch G, Kwan C, Choi D, Choi A, Al Kafi N, Rochow N, Fusch C (2016) Validation of Correction Algorithms for Near-IR Analysis of Human Milk in an Independent Sample Set-Effect of Pasteurization. *Nutrients* 8
76. Landau-Crangle E, Rochow N, Fenton TR, Liu K, Ali A, So HY, Fusch G, Marrin ML, Fusch C (2018) Individualized Postnatal Growth Trajectories for Preterm Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*
77. Lauwers J, Swisher A (2011) *Counseling the Nursing Mother: A Lactation Consultant's Guide, Vol 5. Ausgabe* (Sudbury, Jones & Bartlett Learning).
78. Liao Y, Alvarado R, Phinney B, Lönnerdal B (2011) Proteomic characterization of human milk whey proteins during a twelve-month lactation period. *J Proteome Res* 10:1746-1754

79. Lindquist S, Hernell O (2010) Lipid digestion and absorption in early life: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13:314-320
80. Lonnerdal B (2003) Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 77:1537S-1543S
81. Lubetzky R, Littner Y, Mimouni FB, Dollberg S, Mandel D (2006) Circadian variations in fat content of expressed breast milk from mothers of preterm infants. *J Am Coll Nutr* 25:151-154
82. Macedo I, Pereira-da-Silva L, Cardoso M (2018) The fortification method relying on assumed human milk composition overestimates the actual energy and macronutrient intakes in very preterm infants. *Matern Health Neonatol Perinatol* 4:22
83. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, McCormick MC, Leviton A (2009) Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 124:649-657
84. McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, Nathan E, Geddes D, Simmer K (2016) Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 115:431-439
85. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF (2009) Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 29:57-62
86. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M, Suganuma H, Middleton PF, Makrides M, Collins CT (2018) A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients* 10
87. Miris\_AB (2016) *Miris HMA™ Benutzerhandbuch* (Uppsala).
88. Moltu SJ, Blakstad EW, Strommen K, Almaas AN, Nakstad B, Ronnestad A, Braekke K, Veierod MB, Drevon CA, Iversen PO, Westerberg AC (2014) Enhanced feeding and diminished postnatal growth failure in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58:344-351
89. Morlacchi L, Mallardi D, Gianni ML, Roggero P, Amato O, Piemontese P, Consonni D, Mosca F (2016) Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study. *J Transl Med* 14:195
90. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL (2005) HUMAN MILK GLYCANS PROTECT INFANTS AGAINST ENTERIC PATHOGENS. *Annu Rev Nutr* 25:37-58
91. NRZ (2020). *NEO-KISS Protokoll - Surveillance von nosokomialen Infektionen, multiresistenten Erregern und Antibiotika-Anwendungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g* (Berlin)
92. O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, Connor SL, Fitzgerald K, Groh-Wargo S, Hartmann EE, Janowsky J, Lucas A, Margeson D, Mena P, Neuringer M, Ross G, Singer L, Stephenson T, Szabo J, Zemon V (2003) Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37:437-446
93. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92:529-534
94. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Kimura RE (2005) Accuracy of methods for calculating postnatal growth velocity for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 116:1466-1473
95. Patel AL, Engstrom JL, Meier PP, Jegier BJ, Kimura RE (2009) Calculating postnatal growth velocity in very low birth weight (VLBW) premature infants. *J Perinatol* 29:618-622
96. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, Fogg LF, Jegier BJ, Bigger HR, Meier PP (2013) Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *J Perinatol* 33:514-519
97. Patel AL, Johnson TJ, Robin B, Bigger HR, Buchanan A, Christian E, Nandhan V, Shroff A, Schoeny M, Engstrom JL, Meier PP (2017) Influence of own mother's milk on

- bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 102:F256-f261
98. Pereira-da-Silva L, Virella D (2014) Is intrauterine growth appropriate to monitor postnatal growth of preterm neonates? *BMC Pediatr* 14:14
  99. Picaud JC, Houeto N, Buffin R, Loys CM, Godbert I, Hays S (2016) Additional Protein Fortification Is Necessary in Extremely Low-Birth-Weight Infants Fed Human Milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 63:103-105
  100. Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH (2013) Individualizing fortification of human milk using real time human milk analysis. *J Neonatal Perinatal Med* 6:319-323
  101. Ramey SR, Merlino Barr S, Moore KA, Groh-Wargo S (2021) Exploring Innovations in Human Milk Analysis in the Neonatal Intensive Care Unit: A Survey of the United States. *Frontiers in Nutrition* 8
  102. Rigo J, de Curtis M, Pieltain C (2001) Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. *Semin Neonatol* 6:383-391
  103. Rochow N, Fusch G, Muhlinghaus A, Niesytto C, Straube S, Utzig N, Fusch C (2012) A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clin Nutr* 31:124-131
  104. Rochow N, Fusch G, Choi A, Chessell L, Elliott L, McDonald K, Kuiper E, Purcha M, Turner S, Chan E, Xia MY, Fusch C (2013) Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr* 163:1001-1007
  105. Rochow N, Fusch G, Zapanta B, Ali A, Barui S, Fusch C (2015) Target Fortification of Breast Milk: How Often Should Milk Analysis Be Done? *Nutrients* 7:2297-2310
  106. Rochow N, Raja P, Liu K, Fenton T, Landau-Crangle E, Gottler S, Jahn A, Lee S, Seigel S, Campbell D, Heckmann M, Poschl J, Fusch C (2016) Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res* 79:870-879
  107. Rochow N, Landau-Crangle E, So HY, Pelc A, Fusch G, Däbritz J, Göpel W, Fusch C (2019) Z-score differences based on cross-sectional growth charts do not reflect the growth rate of very low birth weight infants. *PLoS One* 14:e0216048
  108. Rochow N, Fusch G, Ali A, Bhatia A, So HY, Iskander R, Chessell L, El Helou S, Fusch C (2021) Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr* 40:54-63
  109. Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M (2005) Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr* 94:1176-1181
  110. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C (1999) Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 103:1150-1157
  111. Senterre T, Rigo J (2011) Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53:536-542
  112. Shan HM, Cai W, Cao Y, Fang BH, Feng Y (2009) Extrauterine growth retardation in premature infants in Shanghai: a multicenter retrospective review. *Eur J Pediatr* 168:1055-1059
  113. Singhal A, Cole TJ, Lucas A (2001) Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 357:413-419
  114. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A (2004) Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 363:1571-1578
  115. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM (2007) Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 27:428-433
  116. Sneve J, Kattelman K, Ren C, Stevens DC (2008) Implementation of a multidisciplinary team that includes a registered dietitian in a neonatal intensive care unit improved nutrition outcomes. *Nutr Clin Pract* 23:630-634
  117. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, Subías JE, Scaglioni S, Verduci E, Dain E, Langhendries JP, Perrin E, Koletzko B (2011) Milk

- protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 94:1776s-1784s
118. Speer C, Gahr M, Dötsch J (2019) Pädiatrie, Vol 5., vollständig überarbeitete Auflage (Berlin; Heidelberg, Springer).
  119. Stoltz Sjöström E, Öhlund I, Ahlsson F, Engström E, Fellman V, Hellström A, Källén K, Norman M, Olhager E, Serenius F, Domellöf M (2013) Nutrient intakes independently affect growth in extremely preterm infants: results from a population-based study. *Acta Paediatr* 102:1067-1074
  120. Tozzi MG, Moscuza F, Michelucci A, Lorenzoni F, Cosini C, Ciantelli M, Ghirri P (2018) ExtraUterine Growth Restriction (EUGR) in Preterm Infants: Growth Patterns, Nutrition, and Epigenetic Markers. A Pilot Study. *Front Pediatr* 6:408
  121. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, Poole WK (2006) Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 118:e115-123
  122. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, 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* 218:210-217
  123. Yoon SJ, Lim JH, Lee SM, Kim SJ, Lee SK, Lee SM (2020) Effect of Nutritional Intervention by the Nutrition Support Team on Postnatal Growth in Preterm Infants. *J Clin Nutr* 12:26-33
  124. Ziegler EE (2001) Breast-milk fortification. *Acta Paediatr* 90:720-723



## Anhang

### Anhang 1: Qualitätssicherung durch wöchentliche Kontrolle von Parallelproben

Datum	Fett [g/100 ml]	Rohprotein [g/100 ml]	Reinprotein [g/100 ml]	Trocken- masse [g/100 ml]	Kohlen- hydrate [g/100 ml]	Energie [kcal/100 ml]	
01.08.2018	3,0	1,7	1,4	12,9	8,0	67	Messung 1
	3,0	1,8	1,4	12,9	8,0	67	Messung 2
08.08.2018	3,8	1,8	1,4	13,2	7,4	73	Messung 1
	4	1,8	1,5	13,6	7,5	75	Messung 2
15.08.2018	4,3	1,7	1,3	13,9	7,7	78	Messung 1
	4,3	1,7	1,4	13,9	7,7	78	Messung 2
22.08.2018	4,4	2,1	1,7	13,8	7,1	79	Messung 1
	4,5	2,1	1,7	14	7,2	80	Messung 2
29.08.2018	3,9	1,2	0,9	12,9	7,7	72	Messung 1
	4	1,2	1	13,3	7,9	74	Messung 2
05.09.2018	4,1	1,7	1,4	14	8	78	Messung 1
	4,2	1,8	1,4	14,1	8	78	Messung 2
12.09.2018	3,7	1,6	1,3	12,9	7,4	71	Messung 1
	3,7	1,6	1,3	12,9	7,4	71	Messung 2
19.09.2018	3,7	2,1	1,7	13,5	7,5	74	Messung 1
	3,8	2,1	1,7	13,5	7,5	74	Messung 2
26.09.2018	3,6	1,5	1,2	13,1	7,8	71	Messung 1
	3,7	1,6	1,3	13,4	7,9	73	Messung 2
03.10.2018	4,5	1,6	1,3	14,1	7,8	80	Messung 1
	4,5	1,6	1,3	14,2	7,9	81	Messung 2
10.10.2018	3,1	1,0	0,8	12,3	8,0	65	Messung 1
	3,2	1,1	0,9	12,5	8	66	Messung 2
17.10.2018	3,8	1,2	0,9	13,2	8,1	73	Messung 1
	3,9	1,1	0,9	13,5	8,2	74	Messung 2
24.10.2018	4,9	1,1	0,9	13,7	7,5	80	Messung 1
	4,9	1,1	0,9	13,7	7,5	80	Messung 2
31.10.2018	2,9	1,7	1,4	12,3	7,6	64	Messung 1
	2,9	1,7	1,4	12,5	7,7	65	Messung 2

07.11.2018	4,5	1,9	1,5	13,8	7,2	79	Messung 1
	4,6	1,9	1,5	14	7,3	80	Messung 2
14.11.2018	5,3	1,1	0,8	14,0	7,5	84	Messung 1
	5,4	1,1	0,8	14,2	7,5	85	Messung 2
21.11.2018	4,5	1,4	1,1	13,7	7,7	78	Messung 1
	4,6	1,4	1,1	13,9	7,8	79	Messung 2
28.11.2018	6	1,3	1	15	7,4	91	Messung 1
	6,2	1,4	1,1	15,4	7,6	94	Messung 2
05.12.2018	2,7	1,3	1	12,1	8	62	Messung 1
	2,7	1,3	1	12,3	8,1	63	Messung 2
12.12.2018	4,9	1	0,8	13,8	7,7	80	Messung 1
	4,9	1,1	0,8	13,9	7,8	81	Messung 2
19.12.2018	1,8	1,5	1,2	11	7,4	53	Messung 1
	1,8	1,5	1,2	11,1	7,5	54	Messung 2
27.12.2018	2,2	1,1	0,9	11,7	8,1	58	Messung 1
	2,3	1,2	0,9	11,8	8,1	59	Messung 2
02.01.2019	3,8	1,6	1,3	13,3	7,7	73	Messung 1
	3,6	1,6	1,3	13,1	7,7	71	Messung 2
09.01.2019	5,1	1,7	1,3	14,5	7,5	85	Messung 1
	5,3	1,7	1,4	14,8	7,6	87	Messung 2
16.01.2019	5,1	1,5	1,2	14,5	7,8	84	Messung 1
	5	1,5	1,2	14,5	7,8	84	Messung 2
23.01.2019	5,6	1,6	1,3	15,2	7,7	90	Messung 1
	5,7	1,7	1,3	15,3	7,8	91	Messung 2
30.01.2019	5,1	1,5	1,2	14,4	7,5	84	Messung 1
	5,2	1,5	1,2	14,4	7,5	85	Messung 2
06.02.2019	5,4	1,5	1,1	14,9	7,9	88	Messung 1
	5,3	1,4	1,1	14,8	7,9	87	Messung 2
13.02.2019	4,9	1,4	1,1	14,2	7,8	82	Messung 1
	4,9	1,3	1	14,2	7,8	82	Messung 2
20.02.2019	4	1,2	0,9	13,3	7,9	74	Messung 1
	4,1	1,2	0,9	13,4	7,9	75	Messung 2

27.02.2019	5,5	1,0	0,8	14,6	7,8	87	Messung 1
	5,7	1	0,8	14,7	7,8	88	Messung 2
06.03.2019	5,6	1,9	1,5	15,2	7,5	90	Messung 1
	5,5	1,9	1,5	15,1	7,4	89	Messung 2
13.03.2019	6	1,8	1,4	15,4	7,4	93	Messung 1
	6,1	1,8	1,4	15,6	7,5	94	Messung 2
20.03.2019	3,5	1,3	1,0	12,9	7,8	70	Messung 1
	3,6	1,3	1	13	7,9	71	Messung 2
27.03.2019	3,2	1,1	0,9	12,5	8,0	67	Messung 1
	3,2	1,1	0,9	12,6	8,0	67	Messung 2
03.04.2019	4,1	0,9	0,7	13,1	7,8	73	Messung 1
	4	0,9	0,7	12,9	7,8	72	Messung 2
10.04.2019	3,1	1,0	0,7	12,1	7,8	64	Messung 1
	3,3	1	0,8	12,3	7,9	66	Messung 2
17.04.2019	4,2	1,7	1,3	13,6	7,6	76	Messung 1
	4,3	1,7	1,3	13,8	7,7	77	Messung 2
24.04.2019	4,8	1,6	1,3	14,4	7,8	83	Messung 1
	4,9	1,7	1,3	14,6	7,9	84	Messung 2
01.05.2019	2,5	2,2	1,8	12,5	7,6	63	Messung 1
	2,5	2,2	1,8	12,6	7,6	64	Messung 2
08.05.2019	6	1,2	0,9	15	7,6	91	Messung 1
	6	1,2	1	15,1	7,7	92	Messung 2
15.05.2019	4,4	1,8	1,4	13,9	7,5	78	Messung 1
	4,6	1,8	1,4	14,2	7,7	81	Messung 2
22.05.2019	6,3	1,1	0,9	15,3	7,6	94	Messung 1
	6,4	1,1	0,9	15,4	7,7	95	Messung 2
29.05.2019	5,5	2,3	1,9	15,1	7,2	89	Messung 1
	5,6	2,3	1,9	15,5	7,4	91	Messung 2
05.06.2019	1,8	2,4	2	12	7,5	58	Messung 1
	1,8	2,5	2	12,1	7,6	58	Messung 2

12.06.2019	3,0	1,1	0,8	12,5	8,2	65	Messung 1
	3	1,1	0,8	12,6	8,3	66	Messung 2
19.06.2019	keine Muttermilch-Proben vorhanden						
26.06.2019	7	2,4	2	16,9	7,2	104	Messung 1
	7,1	2,5	2	17,1	7,3	106	Messung 2
03.07.2019	6,6	1,7	1,4	15,7	7,2	97	Messung 1
	6,6	1,7	1,4	16,1	7,5	99	Messung 2
10.07.2019	5,3	1,3	1,0	14,8	7,9	87	Messung 1
	5,4	1,3	1	15	8	88	Messung 2
17.07.2019	4,5	1,3	1,0	13,9	7,9	79	Messung 1
	4,5	1,3	1	14	8	79	Messung 2
24.07.2019	4,3	1,7	1,4	14,1	7,9	79	Messung 1
	4,4	1,7	1,4	14,2	7,9	80	Messung 2
31.07.2019	5,2	1,3	1,0	14,8	8,1	86	Messung 1
	5,1	1,2	1	14,7	8,2	86	Messung 2

---

## Anhang 2: Qualitätssicherung durch Kontrolle der Test-Retest-Reliabilität mit Wiederholbarkeitstests

Datum	Fett [g/100 ml]	Rohprotein [g/100 ml]	Kohlenhydrate [g/100 ml]	Reinprotein [g/100 ml]
5.07.2018	3,5	1,4	7,6	1,1
	3,4	1,3	7,6	1,0
	3,5	1,3	7,6	1,0
	3,5	1,3	7,5	1,0
	3,5	1,3	7,4	1,0
	3,5	1,3	7,6	1,0
	3,5	1,3	7,5	1,0
	3,5	1,3	7,6	1,1
	3,5	1,3	7,5	1,0
	3,5	1,3	7,6	1,1
SD	0,032	0,032	0,071	0,048
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

01.08.2018	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,8	1,0
	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,6	0,9
	3,4	1,2	7,6	0,9
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,5	1,2	7,9	1,0
	3,4	1,2	7,8	0,9
	3,4	1,2	7,7	0,9
	3,4	1,2	7,6	0,9
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,9	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,7	0,9
	3,5	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,6	0,9
3,4	1,2	7,8	0,9	
SD	0,033	0	0,106	0,051
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

Kommentar: Zielwerte nicht erfüllt, Probe weist makroskopisch Qualitätsmängel auf. Wiederholung des Tests mit neuer Probe.

04.08.2018	3,4	1,3	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,6	0,9
	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,5	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,7	0,9
	3,4	1,2	7,8	1,0

	3,5	1,3	7,7	1,0
	3,5	1,2	7,6	1,0
SD	0,048	0,042	0,071	0,042
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

29.08.2018	3,4	1,3	7,5	1,0
	3,4	1,3	7,6	1,0
	3,5	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,5	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,5	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,6	1,0
SD	0,042	0,052	0,079	0
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

Kommentar: *Miris HMA* ab 05.09.2018 zur Wartung, Verwendung eines Leihgerätes. Erneuter Wiederholbarkeitstest erforderlich.

05.09.2018	3,6	1,5	7,2	1,2
	3,7	1,5	7,2	1,2
	3,7	1,5	7,2	1,2
	3,7	1,5	7,2	1,2
	3,6	1,5	7,3	1,2
	3,7	1,5	7,3	1,2
	3,7	1,5	7,3	1,2
	3,7	1,5	7,3	1,2
	3,7	1,5	7,3	1,2
	3,7	1,5	7,3	1,2
SD	0,042	0	0,052	0
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

Kommentar: 19.09.2018 Wartung des *Miris HMA* abgeschlossen, erneuter Wiederholbarkeitstest.

19.09.2018	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,8	1,0
	3,4	1,3	7,8	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,8	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,9	1,0
SD	0	0,042	0,071	0

Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
17.10.2018	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
SD	0	0,032	0,042	0
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
14.11.2018	3,4	1,3	7,6	1,0
	3,4	1,3	7,6	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,6	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,6	1,0
	3,4	1,3	7,6	1,0
	3,4	1,2	7,7	1,0
SD	0	0,042	0,052	0
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
12.12.2018	3,5	1,3	7,8	1,0
	3,4	1,3	7,8	1,0
	3,5	1,3	7,8	1,1
	3,4	1,3	7,8	1,0
	3,5	1,3	7,7	1,0
	3,4	1,3	7,8	1,0
	3,5	1,3	7,7	1,0
	3,5	1,3	7,7	1,0
	3,5	1,3	7,8	1,0
	3,5	1,3	7,8	1,0
SD	0,048	0	0,048	0,032
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
09.01.2019	3,4	1,3	8,0	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,0
	3,3	1,3	7,9	1,0
	3,4	1,3	8,0	1,0
	3,4	1,3	7,9	1,0
	3,4	1,3	7,9	1,0

	3,4	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,0	1,0
	3,4	1,3	8,0	1,1
	3,4	1,3	7,9	1,0
SD	0,032	0	0,079	0,032
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

06.02.2019	3,4	1,3	8,0	1,1
	3,4	1,4	8,1	1,1
	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,4	1,4	8,1	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,4	1,4	8,1	1,1
	3,4	1,4	8,1	1,1
	3,4	1,4	8,1	1,1
SD	0	0,052	0,042	0
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

Kommentar: Zielwerte nicht erfüllt, Wiederholung des Tests mit neuer Probe.

11.02.2019	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,4	1,3	8,0	1,1
	3,4	1,3	8,0	1,1
	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,4	1,3	8,0	1,1
	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,4	1,4	8,0	1,1
SD	0	0,048	0	0
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

06.03.2019	3,4	1,4	8,1	1,1
	3,4	1,4	8,1	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,0
SD	0	0,042	0	0,052
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

03.04.2019	3,3	1,3	8,0	1,0
	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,1
	3,4	1,4	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,3	8,1	1,1
SD	0,042	0,042	0,042	0,052
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
01.05.2019	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,2	1,3	8,2	1,0
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,4	1,4	8,0	1,1
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,3	1,3	8,2	1,0
SD	0,047	0,032	0,057	0,032
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
29.05.2019	3,4	1,3	8,2	1,1
	3,3	1,4	8,2	1,1
	3,3	1,3	8,1	1,1
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,3	1,3	8,2	1,1
	3,3	1,3	8,1	1,0
	3,3	1,3	8,2	1,0
	3,3	1,3	8,1	1,1
	3,3	1,3	8,1	1,1
	3,3	1,3	8,2	1,1
SD	0,032	0,032	0,053	0,048
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
26.06.2019	3,3	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,4	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,4	1,1
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0

	3,4	1,3	8,4	1,0
	3,4	1,3	8,4	1,0
	3,4	1,3	8,4	1,0
SD	0,032	0	0,053	0,032
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
24.07.2019	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,3	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,4	1,0
	3,4	1,3	8,4	1,0
	3,4	1,3	8,4	1,0
	3,4	1,4	8,4	1,1
	3,4	1,3	8,4	1,0
	3,4	1,4	8,5	1,1
	3,4	1,3	8,5	1,0
	3,4	1,3	8,4	1,0
SD	0,032	0,042	0,067	0,042
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05
21.08.2019	3,3	1,3	8,2	1,0
	3,3	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,3	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
	3,4	1,3	8,3	1,0
SD	0,048	0	0,032	0
Zielwert für SD	< 0,05	< 0,05	< 0,08	< 0,05

## Danksagung

Nach Abschluss meiner Dissertationsschrift kann ich rückblickend sagen, dass mir einige Menschen in der Erstellungsphase hilfreich und unterstützend zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt Herrn Professor Möller. Zum einen für die Bereitstellung eines so interessanten Themas. Zum anderen dafür, dass er mir mit seiner außergewöhnlichen wissenschaftlichen Intellektualität stets inspirierend und beratend zur Seite stand und somit maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Außerdem möchte ich Herrn Professor Zemlin danken für die unkomplizierte Kooperation, die diese Promotion erst ermöglicht hat.

Ein weiteres Dankeschön gebührt Eva Vogelgesang für die Anleitung im Umgang mit der Muttermilch und dem *Miris HMA*. Ihre Begeisterung für das Stillen und die Muttermilchernährung ist außergewöhnlich.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinem Partner danken, die mich während meinem gesamten Medizinstudium und auch im Erstellungsprozess dieser Arbeit stets unterstützt und motiviert haben.

## **Curriculum Vitae**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

