

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Christian P. Speer

**Variabilität im Energiegehalt von Frauenmilch:
Eine bombenkalorimetrische Untersuchung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anemone Cornelia Buss

aus Nürnberg

Würzburg, April 2010

Referent: Prof. Dr. med. Dominique Singer

Koreferent: Prof. Dr. med. Johannes Dietl

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ernährung von Frühgeborenen	1
1.1.1	Historische Entwicklung	1
1.1.2	Aktueller Stand.....	2
1.2	Muttermilch	3
1.2.1	Physiologie der laktierenden Mamma	3
1.2.2	Zusammensetzung der Muttermilch	5
1.3	Künstliche Säuglingsnahrung.....	7
1.3.1	Frauenmilchsupplement.....	7
1.3.2	Frühgeborenenernährung	7
1.4	Bombenkalorimetrie	8
1.4.1	Grundlagen der Verbrennungskalorimetrie	8
1.4.2	Aufbau eines Bombenkalorimeters	8
1.5	Problemstellung und Ziel der Arbeit	10
2	Material und Methoden	12
2.1	Patientenauswahl und Probengewinnung	12
2.2	Lyophilisation	13
2.3	Bombenkalorimetrie	14
2.4	Datenauswertung	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Patientendaten	18
3.2	Wassergehalt der Muttermilch	18
3.3	Energiegehalt der Trockenmasse	20
3.4	Wachstumsverläufe.....	23
4	Diskussion	25
4.1	Methodenkritik.....	25
4.2	Vergleich der Messwerte mit Literaturdaten	28

4.2.1	Wassergehalt der Muttermilch	28
4.2.2	Energiegehalt der Trockenmasse	29
4.2.3	Gesamtenergiegehalt der Muttermilch	30
4.2.4	Beziehung zwischen Wasser- und Energiegehalt	33
4.3	Konsequenzen für die Frühgeborenenernährung	37
4.3.1	Vergleich zwischen angenommener und tatsächlicher Energiezufuhr.....	37
4.3.2	Beziehungen zum Wachstum	40
4.4	Schlussfolgerungen.....	42
5	Zusammenfassung	44
6	Literaturverzeichnis	46
7	Tabellarischer Anhang	53

Verzeichnis der Abbildungen

<u>Abb. 1</u>	Zelluläre Mechanismen der Milchsynthese und -sekretion.....	5
<u>Abb. 2</u>	Schematischer Aufbau eines Bombenkalorimeters.....	9
<u>Abb. 3</u>	Typischer Gewichtsverlauf eines Frühgeborenen im Vergleich zu den intrauterinen Perzentilen.....	10
<u>Abb. 4</u>	Isoperiboles Bombenkalorimeter Parr 1266.....	15
<u>Abb. 5</u>	Mittelwert und Schwankungsbreite des Wassergehaltes der Muttermilch	19
<u>Abb. 6</u>	Mittelwert und Schwankungsbreite des Energiegehaltes der Trockenmasse.....	21
<u>Abb. 7</u>	Korrelation zwischen Energiegehalt der Trockenmasse und Wassergehalt der Muttermilch.....	34
<u>Abb. 8</u>	Vergleich zwischen angenommener und tatsächlicher Energiezufuhr über die Muttermilch	37
<u>Abb. 9</u>	Vergleich zwischen tatsächlicher Energiezufuhr über die Muttermilch und theoretischer Energiezufuhr über Formula-Nahrung.....	39
<u>Abb. 10</u>	Postnataler Verlauf der kindlichen Körpergewichte.....	40

Verzeichnis der Tabellen

<u>Tab. 1</u>	Zusammensetzung der Muttermilch	6
<u>Tab. 2</u>	Wassergehalt der Muttermilch, geordnet nach Laktationsstadien	19
<u>Tab. 3</u>	Wassergehalt der Muttermilch, unterschieden nach FG/NG	20
<u>Tab. 4</u>	Wassergehalt der Milch, unterschieden nach Einlings-/ Mehrlingsmüttern	20
<u>Tab. 5</u>	Energiegehalt der Trockenmasse, geordnet nach Laktationsstadien	22
<u>Tab. 6</u>	Energiegehalt der Trockenmasse, unterschieden nach FG/NG	22
<u>Tab. 7</u>	Energiegehalt der Trockenmasse, unterschieden nach Einlings-/Mehrlingsmüttern.....	23
<u>Tab. 8</u>	Gewichtszunahme und angenommene Energiezufuhr (über Muttermilch) bei Frühgeborenen in den unterschiedlichen Laktationsstadien	24
<u>Tab. 9</u>	Gemessener und errechneter Energiegehalt der Muttermilch.....	31

Verzeichnis der Abkürzungen

d	Tag
ELBW	extremely low birth weight
FG	Frühgeborenes
FMS	Frauenmilchsupplement
g	Gramm
J	Joule
kcal	Kilokalorie
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
l	Liter
J	Joule
LBW	low birth weight
LT	Lebenstag
LW	Lebenswoche
MJ	Megajoule
ml	Milliliter
MM	Muttermilch
NG	Neugeborenes
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TM	Trockenmasse
VLBW	very low birth weight

1 Einleitung

1.1 Ernährung von Frühgeborenen

1.1.1 Historische Entwicklung

Die Ernährung von Frühgeborenen war in der Geschichte vielen Wandlungen unterworfen.

Zu Anfang des 20. Jahrhunderts galt Muttermilch als Nahrung der Wahl für Frühgeborene und wurde sehr bald nach der Geburt angeboten. Zu verdanken war diese Ernährungsstrategie vor allem der Lehre Stephane Taniers (1828-1897) und seines bekannteren Schülers Pierre Boudin (1846-1907) am Hôpital Maternité in Paris (Greer, 2001). Noch im Jahr 1922 bezeichnete Julius Hess Frauenmilch – sei sie von der eigenen Mutter oder einer anderen Frau – als notwendig für das Frühgeborene (Hess, 1922).

Dagegen setzte sich in den 1940er und 1950er Jahren die Auffassung durch, dass eine bis zu dreitägige Flüssigkeitskarenz nach der Geburt physiologisch sei und toleriert würde (Hansen und Smith, 1953). Berichte aus dieser Zeit zeugen von Fällen starken Gewichtsverlustes (>20% des Geburtsgewichtes), Hyperosmolarität und Hyperbilirubinämie (Greer, 2001). Eine andere Empfehlung in den 40er Jahren war die Ernährung Frühgeborener mit halbentrahmter und Dextromaltose-angereicherter Kuhmilch, da Studien gezeigt hatten, dass Frühgeborene mit dieser Mischung eine bessere Gewichtszunahme erzielten (Powers, 1948).

Erst in den 1960er Jahren wurden die Flüssigkeitsrestriktion und der verzögerte Ernährungsbeginn nach der Geburt überdacht (Greer, 2001). Es wurde erkannt, dass verspätete Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr mit einer Verzögerung der neurologischen Entwicklung einherging (Davies, 1968). Besorgnis erregten Hybernatriämien und schwere Gewichtsverluste (Hansen und Smith, 1953) sowie Hypoglykämien und Hyperbilirubinämien (Beard et al, 1966) unter

verspäteter Ernährung, weshalb seither wieder eine frühe Flüssigkeits- bzw. Nahrungszufuhr empfohlen wurde (Davies, 1978).

Eine allmähliche Rückbesinnung auf die Muttermilch begann in den 1970er Jahren. Raihia et al (1976) konnten keine Wachstumsvorteile von (altersgerecht entwickelten) VLBW-Kindern, die mit einer höheren Quantität an Proteinen gefüttert wurden, im Vergleich zu Muttermilch-ernährten Frühgeborenen feststellen. Kinder, die mit Formula-Nahrung, deren Hauptproteinbestandteil Kasein war, gefüttert wurden, entwickelten häufiger eine metabolische Azidose als Kinder, die eine Fertignahrung mit dem Hauptproteinbestandteil Molke erhielten. Somit wurde deutlich, dass die Proteinqualität von Bedeutung für die Ernährung ist.

Seit den 1980er Jahren schließlich wurden Fertignahrungen speziell für Frühgeborene auf dem Markt eingeführt, zudem werden heutzutage Frauenmilchsupplemente zur Anreicherung der Muttermilch verwendet. Für Neugeborene gibt es spezielle Anfangsnahrungen (sogenannte Pre-Nahrungen), deren Eiweißgehalt der Muttermilch angepasst ist und deren einziges Kohlenhydrat Laktose ist. Ähnlich wie Muttermilch können sie „ad libitum“ gefüttert werden.

1.1.2 Aktueller Stand

Derzeit wird als Idealziel der Frühgeborenenernährung ein Wachstum parallel zu den intrauterinen Wachstumsperzentilen angesehen. Hierzu ist es notwendig, das Nährstoffangebot individuell an die jeweiligen Bedürfnisse des Frühgeborenen – auch in der Phase des kontinuierlichen Wachstums – anzupassen (Fusch et al, 2007).

Riskin und Bader (2003) gehen davon aus, dass Frauenmilch für Frühgeborene aufgrund ihres Protein- und Mineralgehaltes nur eingeschränkt geeignet ist. Vorteile sehen sie in der Immunabwehr, der Milchzusammensetzung und der guten intestinalen Resorption. Für die Ernährung Frühgeborener mit einem

Geburtsgewicht unter 1800g oder unterhalb der 34. Schwangerschaftswoche werden deshalb entweder mit Frauenmilchsupplement (FMS) angereicherte Muttermilch oder Frühgeborenenformulanahrung als Nahrungen der Wahl empfohlen (Canadian Paediatric Society, 1995).

Auch wird eine möglichst frühzeitige enterale Ernährung der Frühgeborenen angestrebt. Frühgeborene werden im Vergleich zum reifen Neugeborenen mit geringeren Energiereserven (subkutanes Fettgewebe, Glykogenreserven in der Leber) geboren. Deshalb und wegen ihres hohen Nährstoffbedarfs haben sie ein besonders hohes Hypoglykämierisiko (Fusch et al, 2007). Rein prophylaktisch sollten darum alle Frühgeborenen unter der 35. vollendeten Schwangerschaftswoche einen Nahrungsaufbau unter (teil-)parenteraler Ernährung erhalten, die bis zum vollständigen oralen/enteralen Kostaufbau bedarfsadaptiert fortgeführt wird. Zusätzlich sollte die enterale Ernährung von Frühgeborenen – zumindest bei einem Gestationsalter über 32 Schwangerschaftswochen – bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt begonnen werden (Edmond und Bahl, 2006).

Insgesamt ist zur Ermöglichung eines perzentilenparallelen Wachstums bei Frühgeborenen eine durchschnittliche Energiezufuhr von bis zu 140 kcal/kg KG/d erforderlich (Ernst et al, 2003; Schulze, 2007).

1.2 Muttermilch

1.2.1 Physiologie der laktierenden Mamma

Bereits während der Schwangerschaft treten in der mütterlichen Brust physiologische Veränderungen auf. Die schwangerschaftsbedingte Erhöhung von Östrogenen und Progesteron lässt die Brustdrüse auf das drei- bis vierfache ihres Ausgangsvolumens anwachsen. Unter dem Einfluss von Kortisol, Insulin und Thyroxin finden Differenzierungsvorgänge zu einer sekretorischen Drüse statt. Während der Schwangerschaft kommt es durch die ansteigenden plazentaren Östrogene zu einer kontinuierlichen Zunahme des

Prolaktin-Spiegels. Die Prolaktin-Wirkung an der Brust wird jedoch während der Schwangerschaft durch die plazentaren Steroide unterdrückt (Peters, 2000).

Der postpartale Saugreiz führt zu intermittierenden Prolaktinanstiegen, die, wenn das Kind ausschließlich mit Muttermilch ernährt und somit 6- bis 8- mal am Tag angelegt wird, die Laktation und die physiologische postpartale Anovulation aufrechterhalten (Peters, 2000). Die Milchproduktion der Mutter beginnt ca. 36 Stunden post partum anzusteigen und erreicht eine durchschnittliche Produktion von 500 ml am 4. Tag (Neville und Morton, 2001). Die gebildete Milchmenge wird im Wesentlichen durch den Trinkvorgang selbst und die Menge getrunkenen Milch gesteuert (Goerke, 2002). Oxytocin, ein Hypophysenhinterlappenhormon, wirkt auf die glatte Muskulatur der Brust und fördert damit die Milchsekretion. Anreiz für die Oxytocinausschüttung ist der Reiz durch das an der Brustwarze saugende Kind (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Es gibt vier transzelluläre und einen parazellulären Sekretionsmechanismus vom Blut durch das sekretorische Mammaepithel in die Milch (Linzell und Peaker, 1971) (**Abb.1**):

- I. Exozytose in vom Golgi-Apparat gebildeten sekretorischen Vesikeln (Kasein, Proteine, Laktose, Ziträt und Kalzium) (Neville, 1998);
- II. „Milchfettweg“ (Milchfettkügelchen werden vom Zellapex mit einer umgebenden Membran abgeteilt) (Keenan, 2001; Mather und Keenan, 1998);
- III. aktiver und passiver Transport durch die apikale Membran (Wasser, bestimmte Monosaccharide, Natrium, Kalium, Chlorid) (Linzell und Peaker, 1971);
- IV. Transzytose von interstitiellen Molekülen (z.B. Immunglobuline) (Neville, 1998);
- V. parazellulärer Weg (direkter Weg von der interstitiellen Flüssigkeit in die Milch durch undichte Tight Junctions) (Shennan und Peaker, 2000).

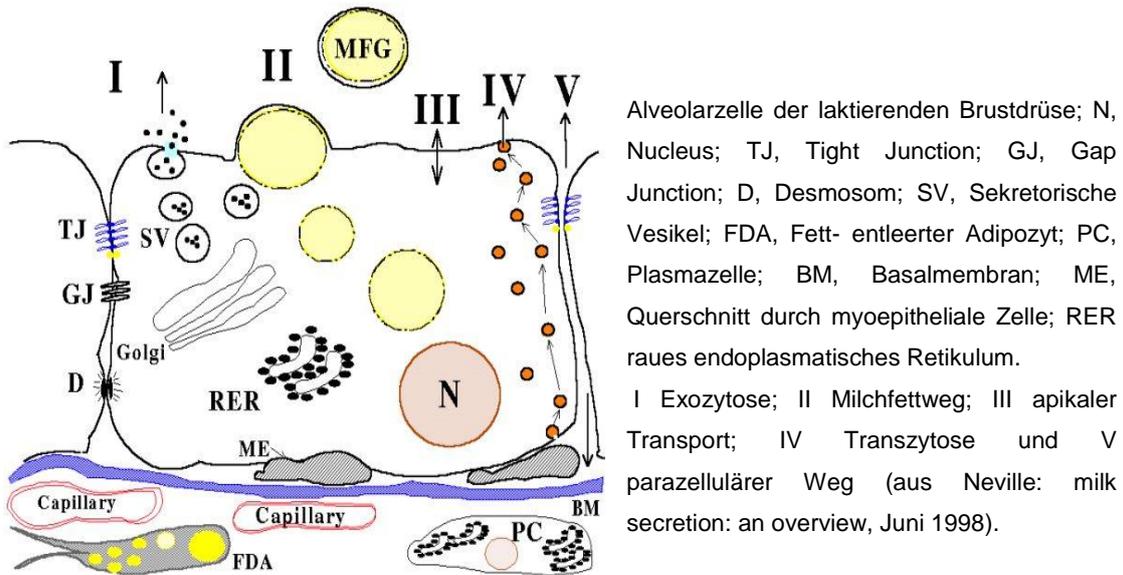


Abb. 1 Zelluläre Mechanismen der Milchsynthese und -sekretion (Neville, 1998)

1.2.2 Zusammensetzung der Muttermilch

Im Laufe der Laktation unterliegt die Muttermilch einem Reifungsprozess, während dessen es einige Stunden bis Tage nach der Geburt zu einem Schließen der Tight Junctions zwischen den Alveolarzellen des Brustdrüsengewebes kommt.

Der Laktosegehalt der Muttermilch steigt innerhalb der ersten vier Lebenswochen an, während die Natrium- und Chloridkonzentrationen sowie der Stickstoffgehalt abfallen (Neville et al, 1991, Anderson et al, 1981). Zudem nimmt mit dem Zeitverlauf der Fettgehalt zu, während der Proteingehalt sinkt (Paul et al, 1997).

Entsprechend den Veränderungen kann die Muttermilch in Kolostrum, Übergangsmilch und reife Frauenmilch eingeteilt werden (**Tab. 1**):

Während der ersten Woche nach Geburt wird zunächst das sogenannte *Kolostrum* gebildet. Kolostrum, die Vormilch, ist eine an IgA, Lactoferrin, Oligosacchariden, Lymphozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten reiche Milch. Während der Proteingehalt des Kolostrums im Vergleich zu reifer Frauenmilch hoch ist, sind der Fett- und Kohlenhydratgehalt vergleichsweise niedrig.

Übergangsmilch wird während der zweiten Woche post partum sezerniert. Übergangsmilch besitzt im Vergleich zum Kolostrum einen höheren Fett- und Kohlenhydratgehalt, der Proteingehalt ist im Vergleich zum Kolostrum erniedrigt.

Ab der 3. Lebenswoche der Kinder wird die *reife Frauenmilch* gebildet (Almeida und Dorea, 2006), die einen höheren Fett- und Kohlenhydratanteil als Übergangsmilch besitzt und deren Proteingehalt weiter abgesunken ist. Mit Reifung der Muttermilch steigt der Energiegehalt an.

	Kolostrum	Übergangsmilch	Reife Frauenmilch
Kohlenhydrate (Lactose)(g/100ml)	5,7	6,5	7,0
Fette (g/100ml)	3,0	3,5	4,5
Proteine (g/100ml)	2,3	1,6	1,0
Mineralien (g/100ml)	0,2	0,2	0,2
Wassergehalt (g/100ml)	≅ 90	≅ 90	≅ 90
Energiegehalt (kcal/100ml)	54	62	68

Tab. 1 Zusammensetzung der Muttermilch (nach: wissenschaftliche Tabellen Geigy)

1.3 Künstliche Säuglingsnahrung

1.3.1 Frauenmilchsupplement

Unter alleiniger Ernährung mit Muttermilch ist das Wachstum der Frühgeborenen oft unzureichend, da der relative (körpergewichtsbezogene) Energiebedarf höher als bei reifen Neugeborenen ist. Insbesondere zwischen der 28. und 34. Schwangerschaftswoche besteht ein erhöhter Eiweißbedarf. Durch Anreicherung der Muttermilch mit Frauenmilchsupplement (FMS) lässt sich der Energiegehalt der Muttermilch erhöhen und der Bedarf des Frühgeborenen an Eiweiß sowie Natrium, Kalzium und Phosphat decken (Heine, 2004). FMS erhöht den Energiegehalt der Muttermilch um ca. 15 kcal/100ml.

Es wird empfohlen, FMS bei allen VLBW- und ELBW-Frühgeborenen, die mit Muttermilch ernährt werden, einzusetzen. Mit der Anreicherung sollte ab einem Lebensalter >7 Tage bzw. ab einem enteralen Nahrunganteil >75% begonnen werden. Zunächst wird der Muttermilch ein FMS-Anteil von 2,1% zugesetzt, bei guter Verträglichkeit am 3. Tag auf 4,2% gesteigert. Fortgeführt werden sollte die Supplementation bis zu einem Gewicht von ca. 3,5kg (Jochum und Fusch, 2006).

1.3.2 Frühgeborenennahrung

Die kommerziell erhältliche Frühgeborenenformulanahrung hat einen gesteigerten Eiweißgehalt und ist mit Kalzium und Phosphat angereichert. Sie enthält unter anderem langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren, hydrolysiertes Molkenprotein und als Kohlenhydrate Laktose und Maltodextrin und kann zur ausschließlichen enteralen Ernährung von Frühgeborenen verwendet werden. Der Energiegehalt ist höher als der von herkömmlicher Säuglingsanfangsnahrung und beträgt ca. 80 kcal/100 ml.

1.4 Bombenkalorimetrie

1.4.1 Grundlagen der Verbrennungskalorimetrie

Gegenstand der Kalorimetrie ist die Messung von Wärme, die bei physikalischen oder chemischen Prozessen umgesetzt wird. Im Körper laufen ständig Verbrennungsvorgänge ab, durch die die in den Nahrungsstoffen enthaltene Energie freigesetzt und entweder in chemischer Form (ATP) zwischengespeichert oder direkt in Wärme umgewandelt wird (Cook et al, 1996). Alternativ kann der potentielle Energiegehalt von Nahrung durch Verbrennung in einem Kalorimeter und Messung der freiwerdenden Wärmemenge bestimmt werden. Für die energieliefernden Hauptnahrungsbestandteile – Kohlenhydrate, Fette und Proteine – ergibt sich dabei eine Energiefreisetzung von durchschnittlich 17, 39 und 22 kJ/g. Allerdings ist schon dieser „physikalische Brennwert“ je nach Art der Kohlenhydrate, Fette oder Proteine etwas unterschiedlich. Im Körper hängt der Energiegewinn außerdem davon ab, ob der jeweilige Stoff wie im Kalorimeter vollständig oxidiert wird oder nicht. Kohlenhydrate und Fette werden fast vollständig verstoffwechselt. Beim Abbau von Proteinen entsteht dagegen neben CO₂ und Wasser auch Harnstoff, sodass der nutzbare Energiegewinn im Körper nur ca. 17 kJ/g beträgt (Cook et al, 1996). Der „physiologische Brennwert“ entspricht also in diesem Fall nicht dem physikalischen.

1.4.2 Aufbau eines Bombenkalorimeters

In der Chemie sind zwei Kalorimeterarten bekannt: Solche, die unter konstantem Druck, und andere, die unter konstantem Volumen arbeiten; letztere werden auch als Bombenkalorimeter bezeichnet und typischerweise für die Verbrennungskalorimetrie eingesetzt. Berthelot war der erste Forscher, der um 1881 eine kalorimetrische Bombe beschrieb, wie sie auch heute noch in Verbrennungskalorimetern eingesetzt wird (Hemminger und Höhne, 1979).

Ein solches Bombenkalorimeter ist grundsätzlich aus drei Komponenten aufgebaut: der kalorimetrischen (Berthelotschen) Bombe, also einem

geschlossenen Reaktionsgefäß, in dem feste oder flüssige Proben durch elektrische Zündung verbrannt werden können (Hemminger und Höhne, 1979); einem umgebenden Wasserbad, welches mit Rührer und Thermometer ausgestattet ist und die bei der Verbrennung freigewordene Wärme aufnimmt; und einem isolierenden Mantel, der die Wärme im System hält bzw. konstante Umgebungsbedingungen gewährleistet (**Abb. 2**).

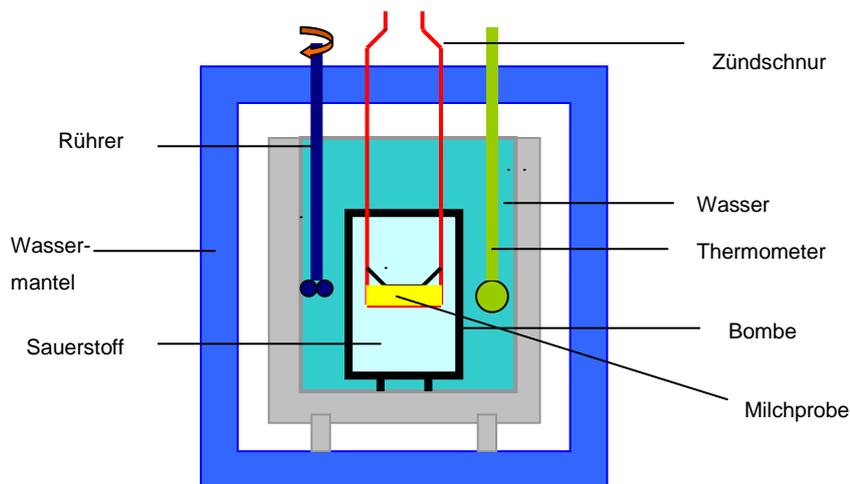


Abb. 2 Schematischer Aufbau eines Bombenkalorimeters

Ein großes technisches Problem bildet die Vollständigkeit der Verbrennung, ohne die der physikalische Brennwert zu niedrig bestimmt würde. Um diese zu gewährleisten, wird die Bombe zunächst mit reinem Sauerstoff unter erhöhtem Druck befüllt. Nach Zündung des Verbrennungsvorganges kommt es dann zu einem Temperaturanstieg im Wasserbad, der sich proportional zu der von der Reaktion abgegebenen Wärmemenge verhält. Um dabei gleichbleibende thermische Umgebungsbedingungen zu gewährleisten, wird die Temperatur des Kalorimetermantels durch ein System von umgebenden Wasserbädern und isolierenden Luftschichten konstant gehalten (sog. isoperiboles Kalorimeter).

1.5 Problemstellung und Ziel der Arbeit

In der modernen Neonatologie wird die Ernährung Frühgeborener mit Muttermilch gefördert. Zugleich wird ein extrauterines Wachstum angestrebt, welches den intrauterinen Gewichtsperzentilen im Wesentlichen parallel laufen sollte. Dieses Ziel wird jedoch bei weitem nicht immer erreicht; nicht selten wird auch ein zumindest phasenweise perzentilenflüchtiges Wachstum beobachtet (**Abb. 3**).

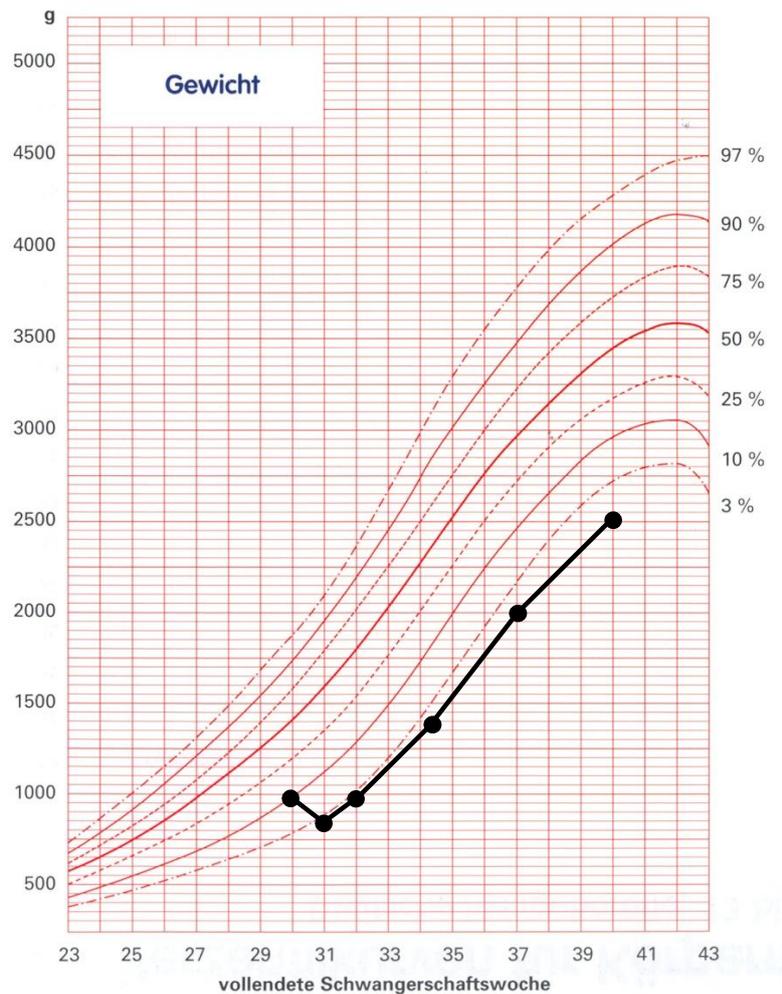


Abb. 3 Typischer Gewichtsverlauf eines Frühgeborenen im Vergleich zu den intrauterinen Perzentilen

Hierfür kann es unterschiedliche Gründe geben, z.B. einen erhöhten Energiebedarf des Frühgeborenen (Koletzko et al, 2005) oder eine unzureichende kalorische Anreicherung der Muttermilch. Außerdem gibt es

Hinweise, dass in einzelnen Fällen der kalorische Gehalt der Muttermilch unter den zugrunde gelegten Tabellenwerten liegen kann (Hosoi et al, 2005), sodass das Kind trotz einer vermeintlich suffizienten Anreicherung mit FMS weniger Kalorien als angenommen erhält.

Zur besseren Einschätzung dieses Einflussfaktors wurde in der vorliegenden Arbeit eine „Zufallsstichprobe“ von Muttermilchproben gewonnen und anhand bombenkalorimetrischer Messungen auf die Variabilität des tatsächlichen Energiegehaltes untersucht. Zugleich wurde untersucht, in welchem Ausmaß sich die Variationen im Energiegehalt auf den Wassergehalt der Vollmilch und/oder auf den Energiegehalt der Trockenmasse zurückführen lassen. Damit sollte letztlich auch die Frage beantwortet werden, inwieweit sich die Bombenkalorimetrie zur Analyse von Gedeihstörungen bei Frühgeborenen eignen würde.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl und Probengewinnung

Die Probengewinnung fand von November 2004 bis April 2005 auf einer neonatologischen Station der Universitätskinderklinik Würzburg statt. Voraussetzung zur Studienteilnahme war die Einwilligung der Eltern – nach vorangegangener Aufklärung – in die Probennahme („informed consent“). Alle Mütter, von denen eine Milchprobe gewonnen wurde, pumpten aus verschiedenen Gründen (z.B. Trinkschwäche des Kindes) ohnehin regelmäßig ab. In allen Fällen stand außerdem ausreichend Milch zur Verfügung, sodass die Probennahme nicht zu einer Beeinträchtigung der Trinkmenge führte.

Die Muttermilchproben wurden im Sinne einer Zufallsstichprobe ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes des Abpumpens gesammelt. Das wesentliche Kriterium zur Milchprobennahme war die tatsächliche, zumindest anteilige Ernährung der Kinder mit Frauenmilch. Eine Krankheit der Mutter, die die Ernährung des Kindes mit Muttermilch verhinderte, schloss von der Teilnahme aus. Auch wurde Milch, die zum kindlichen Verzehr ungeeignet gewesen wäre (zum Beispiel durch stärkere Beimengung von mütterlichem Blut), nicht analysiert. Krankheiten der Kinder waren hingegen kein Ausschlusskriterium, zumal auch im Klinikalltag kranke Kinder mit Frauenmilch ernährt werden und gedeihen sollen.

Die biographischen Daten der Kinder wurden, ebenso wie besondere Vorkommnisse (Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, postnatale Erkrankungen), in Datenlisten festgehalten. Um die aufgenommenen Nahrungsmengen zu bestimmen, wurden die Neugeborenen vor und nach ihrer Stillmahlzeit in gleicher Kleidung und Windel gewogen. Bei Flaschenmahlzeiten wurde das fehlende Volumen, bei Ernährung über die Magensonde die sondierte Milchmenge protokolliert.

Um die für das Kind zur Verfügung stehende Muttermilchmenge möglichst wenig zu beeinflussen, wurde das Probenvolumen mit 5 ml gering gehalten. Die gesamte Milch eines Abpumpvorganges wurde in einem Fläschchen gesammelt, davon eine Probe mit einer Einmalspritze entnommen und in ein Probenröhrchen gefüllt. Nach Probennahme und Abwiegen wurden die mit Muttermilch gefüllten Röhrchen für mindestens 24 Stunden eingefroren.

Zur Bestimmung des Wassergehaltes der Vollmilch und des Trockenmassenenergiegehaltes wurden die so gewonnenen Milchproben zunächst lyophilisiert und dann in einem Bombenkalorimeter verbrannt.

2.2 Lyophilisation

Um die eingefrorenen Muttermilchproben auf ihren Wassergehalt zu untersuchen und eine für die Bombenkalorimetrie geeignete Probenkonsistenz zu erhalten, wurden diese zunächst gefriergetrocknet (lyophilisiert). Hierzu wurde eine Gefriertrocknungsanlage ALPHA 1-4 mit Anlagensteuerung LDC-1M der Fa. Christ, Osterode a.H., verwendet.

Das Prinzip der Gefriertrocknung ist ein Wasserentzug im Hochvakuum (Sinell, 2004), was einen Sonderfall der Sublimation darstellt. Beim Vorgang der Sublimation geht ein fester Stoff unter Überspringen des flüssigen Zustandes direkt in den gasförmigen Zustand über. Im Falle der Gefriertrocknung wird das zu trocknende Produkt zu Granulat eingefroren und die im Granulat enthaltene Flüssigkeit unter Vakuum in einem Sublimator ausgedampft (Hemming, 1993).

Aufgebaut ist eine Gefriertrocknungsanlage aus einer Trocknungskammer, einer Pumpe zur Vakuumerzeugung, einem Kondensator zum Abscheiden des sublimierten Wassers und der elektrischen Ausstattung. In der Vakuumpumpe befinden sich kühl- und beheizbare Edelstahlstellflächen, die die notwendigen Temperaturveränderungen ermöglichen.

Im Einzelnen kann die Gefriertrocknung in 3 Schritte eingeteilt werden: Im ersten Schritt wird das zu trocknende Produkt eingefroren. Durch Evakuieren wird sodann der zweite Schritt, die sog. Primärtrocknung, eingeleitet. Sie ist der Haupttrocknungsschritt dieses Verfahrens. Am Kondensator wird das entzogene Wasser abgeschieden und so laufend aus der Trocknungskammer entfernt. Die Temperatur muss dabei so niedrig gehalten werden, dass ein vollständiges oder teilweises Auftauen unmöglich ist. Im dritten Schritt, der sog. Sekundärtrocknung, wird die Trocknungstemperatur schließlich auf eine für das gefrierzutrocknende Produkt vertretbare Höhe angehoben und so die Effektivität durch Steigerung der Trocknungsgeschwindigkeit verbessert. Durch diesen Vorgang kann auch stärker gebundenes oder adsorbiertes Wasser entfernt werden (Bauer et al, 2002).

Zur Gefriertrocknung wurden die eingefrorenen Frauenmilchproben im Probenröhrchen an das Gummiventil der Gefriertrocknungsanlage gesteckt und dort für ca. 24 Stunden belassen. Anschließend wurde das Röhrchen, in dem sich die lyophilisierte Probe befand, mit dem zugehörigen Deckel verschlossen. Durch Wiegen der Probe vor und nach dem Gefriertrocknungsvorgang konnte auf den Wassergehalt der Muttermilchprobe geschlossen werden.

2.3 Bombenkalorimetrie

Zur Analyse des Energiegehaltes der Trockenmasse wurde ein automatisches isoperiboles Bombenkalorimeter Parr 1266/367M der Firma Parr Instrument, Frankfurt a.M., mit einer Sauerstoffbombe 1108 aus niobiumverstärktem Edelstahl derselben Firma verwendet (**Abb. 4**).



Abb. 4 Isoperiboles Bombenkalorimeter Parr 1266 (Fotoquelle: Parr Instrument)

Die Prinzipien der Verbrennungskalorimetrie und der prinzipielle Aufbau eines Bombenkalorimeters wurden bereits in der Einleitung beschrieben. Das hier verwandte Bombenkalorimeter besteht aus einer mit Wasser gefüllten Wanne, die als Wassermantel funktioniert. Mit dem Wassermantel verbunden sind eine Pumpe und eine Heizung, die das Wasser erwärmen kann. In das Kalorimeter wird, umschlossen vom Wassermantel, ein mit Wasser zu befüllender Kalorimeterbehälter gestellt, in dem wiederum die mit der Probe und Sauerstoff befüllte Bombe platziert werden kann. Schließt man den Kalorimeterdeckel, senken sich die am Deckel befindlichen Rührhaken und Thermistorfühler in das Wasser des Kalorimeterbehälters. Bei einem isoperibolen Kalorimeter wird der Kalorimetermantel auf konstanter Temperatur gehalten, während die Temperatur in der Bombe und im Behälter durch die Wärme der verbrennenden Probe ansteigt. Der geringe Wärmefluss zwischen dem Behälter und seiner Umgebung während des Tests wird von einem im Kalorimeter befindlichen Mikroprozessor überwacht, der ständig die Auswirkungen jedes Wärmeverlustes ermittelt und automatisch die erforderliche Korrektur durchführt (Bedienungsanleitung Isoperiboles Bombenkalorimeter Parr 1266/367M).

Am Bombenkopf befinden sich zwei Elektroden, die durch einen Zünddraht (aus einer Nickellegierung) miteinander verbunden sind. An diesem Zünddraht wird ein Faden, der in die mit der Probe zu befüllenden Zündschale reicht, befestigt. Der Faden wird für alle Messungen auf die gleiche Länge zugeschnitten. Befindet sich die Probe in der Zündschale und ist mit dem Zündfaden verbunden, kann die Bombe zusammengebaut und mit dem Schraubdeckel verschlossen werden. Anschließend wird die Bombe mit Sauerstoff befüllt und kann nach Verschließen des Kalorimeters gezündet werden.

Vor Inbetriebnahme des Kalorimeters, zur Gewährleistung von Messgenauigkeit auch vor jedem neuen Messdurchgang, muss eine Eichung des Gerätes durchgeführt werden. Zur Eichung wird Benzoesäure, deren Verbrennungswärme bekannt ist, verbrannt. Der anerkannte Wert für die Verbrennungswärme von Benzoesäure wird mit 26454 J/g angegeben.

Im Falle der Muttermilchanalyse wurde die Manteltemperatur vor Versuchsbeginn auf 35°C erwärmt. Anschließend konnte der Kalorimeterbehälter mit 2000g destilliertem, 30°C warmem Wasser befüllt werden. Auf der Feinwaage wurden ca. 0,6 bis 1,5g schwere Trockenmilchproben abgewogen und in der Zündschale platziert und diese mit dem Zündfaden verbunden. Anschließend wurde die Bombe fest verschlossen und mit Sauerstoff befüllt. Nach Platzierung der Bombe im Kalorimeterbehälter und Verschluss des Kalorimeters wurde die Probe gezündet.

Für die Muttermilchanalyse wurde der sogenannte dynamische Betriebsmodus des Gerätes verwendet. Dies bedeutet, dass der durch die Verbrennung erfolgende Temperaturanstieg nicht bis zum Ende abgewartet, sondern vielmehr der Endwert aus der gemessenen Temperaturkurve extrapoliert wird.

Der gemessene Energiegehalt wurde in MJ/kg Trockenmasse angegeben.

2.4 Datenauswertung

Die Daten wurden zum großen Teil mit Microsoft Office Excel 2003 protokolliert und analysiert. In Excel wurden auch die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet sowie die Graphen gezeichnet. Nur die statistische Signifikanzberechnung mit dem Mann-Whitney-Test (two-tailed) erfolgte in dem Programm Graph Pad Prism 5. Ein Ergebnis wurde als signifikant interpretiert, wenn $p < 0,05$ war.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Es wurden 76 Milchproben von 34 Müttern (23 Einlingsmütter, 10 Zwillingsmütter, 1 Drillingsmutter) bzw. Daten von 44 Kindern (38 Frühgeborene, 6 reife Neugeborene) analysiert. Von den Müttern gaben 15 nur eine Milchprobe ab, von den übrigen 19 wurden mehrere Proben (maximal 7) untersucht. Das Alter der zugehörigen Kinder lag zum Zeitpunkt der Probennahme zwischen 0 und 15 Lebenswochen; im einzelnen wurden 16 Muttermilchproben (darunter 13 von Müttern Frühgeborener) während der 1. Lebenswoche, 25 (darunter 18 von Müttern Frühgeborener) während der 2. Lebenswoche und 35 (darunter 32 von Müttern Frühgeborener) von der 3. Lebenswoche der Kinder an gewonnen. Diese Untergruppen entsprechen – im Hinblick auf die weitere Auswertung – zugleich den Laktationsstadien Kolostrum (1. Woche post partum), Übergangsmilch (2. Woche post partum) und reife Frauenmilch (\geq 3. Woche post partum) (Almeida und Dórea, 2006).

3.2 Wassergehalt der Muttermilch

Der mittlere Wassergehalt aller Muttermilchproben betrug $88,34 \pm 1,28\%$ mit einem Maximum von 90,90% und einem Minimum von 85,38% (**Abb. 5**).

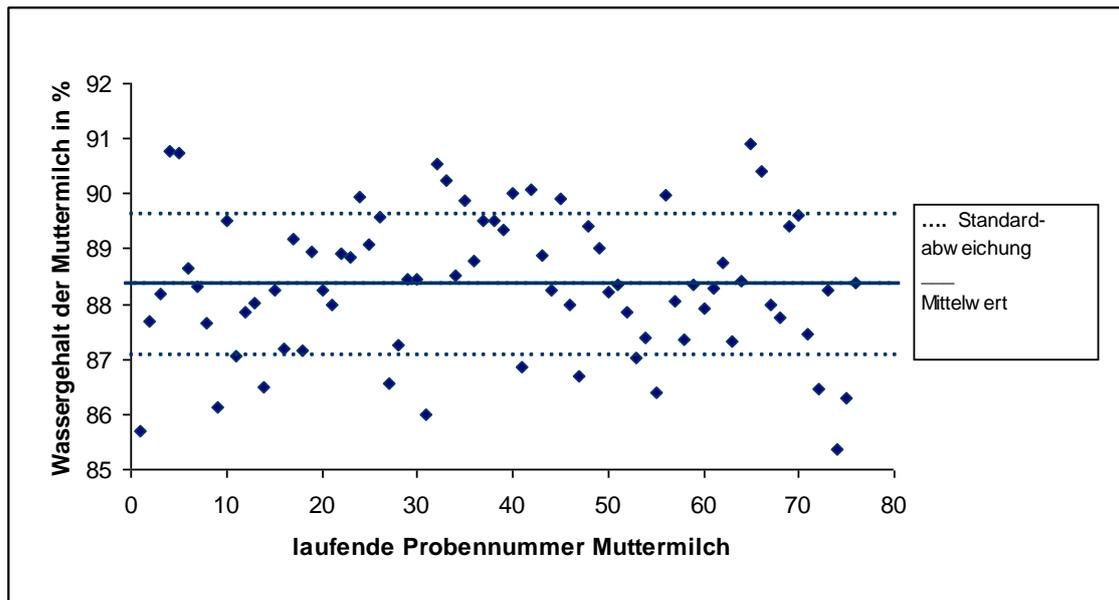


Abb. 5 Mittelwert und Schwankungsbreite des Wassergehaltes der Muttermilch

Dabei konnten, abgesehen von einer tendenziellen Abnahme des Wassergehaltes mit zunehmender Laktationsdauer, in der hier untersuchten Stichprobe keine signifikanten Unterschiede zwischen Kolostrum, Übergangsmilch und reifer Frauenmilch festgestellt werden (**Tab. 2**).

	Anzahl der Proben	Wassergehalt der Milch (Mittelwerte \pm SD in %)
1. LW (Kolostrum)	16	88,94 \pm 1,08
2. LW (Übergangsmilch)	25	88,24 \pm 1,31
\geq3. LW (reife Frauenmilch)	35	88,15 \pm 1,30
Alle Proben	76	88,34 \pm 1,28

Tab. 2 Wassergehalt der Muttermilch, geordnet nach Laktationsstadien

Auch beim Vergleich aller Proben zwischen Müttern Frühgeborener und Müttern reifer Neugeborener ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Wassergehalt der Milch (**Tab. 3**).

Wassergehalt der Milch (Mittelwerte±SD in %)	Frühgeborene	reife Neugeborene
1. LW (Kolostrum)	88,89±1,03 (n=13)	89,16±1,51 (n=3)
2. LW (Übergangsmilch)	88,48±1,42 (n=18)	87,62±0,74 (n=7)
≥3. LW (reife Frauenmilch)	88,14±1,35 (n=32)	88,17±0,74 (n=3)
Alle Proben	88,39±1,32 (n=63)	88,10±1,08 (n=13)

Tab. 3 Wassergehalt der Muttermilch, unterschieden nach FG/NG

Lediglich beim Vergleich zwischen Einlingsmüttern und Mehrlingsmüttern fand sich ein geringer, aber signifikanter Unterschied im Wassergehalt der Milch „zu Gunsten“ der Mehrlingsmütter ($p < 0,05$; alle Proben) (**Tab. 4**).

Wassergehalt der Milch (Mittelwerte±SD in %)	Einlinge	Mehrlinge
1. LW (Kolostrum)	88,66±1,13 (n=10)	89,40±0,89 (n=6)
2. LW (Übergangsmilch)	87,94±1,24 (n=20)	89,44±0,84 (n=5)
≥3. LW (reife Frauenmilch)	87,81±1,15 (n=23)	88,50±1,54 (n=12)
Alle Proben	88,08±1,19 (n=53)	88,94±1,31 (n=23)

Tab. 4 Wassergehalt der Milch, unterschieden nach Einlings-/Mehrlingsmüttern

3.3 Energiegehalt der Trockenmasse

Der mittlere Energiegehalt der Trockenmasse aller Muttermilchproben betrug $22,61 \pm 1,59$ MJ/kg mit einer Schwankungsbreite von 18,72 MJ/kg bis 26,87 MJ/kg (**Abb. 6**).

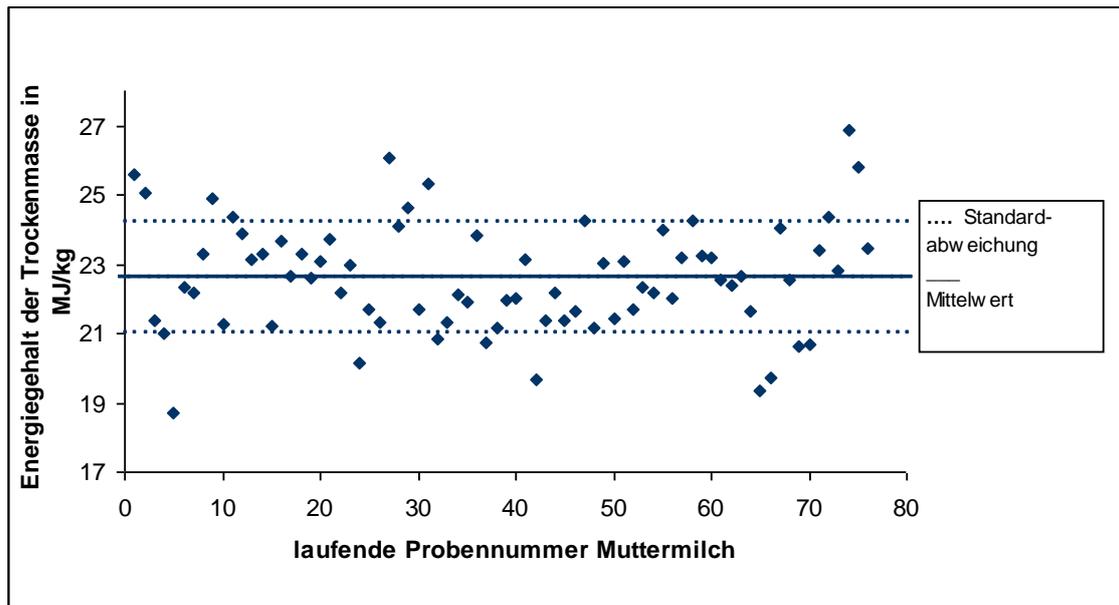


Abb. 6 Mittelwert und Schwankungsbreite des Energiegehaltes der Trockenmasse

Beim Vergleich der Laktationsstadien zeigte sich, dass der Energiegehalt der Trockenmasse in Proben, die von der dritten Lebenswoche der Kinder an gewonnen wurden (reife Frauenmilch), signifikant höher lag als in Proben aus der 1. Lebenswoche (Kolostrum) ($p < 0,05$). Der Energiegehalt der Trockenmasse der Übergangsmilch lag tendenziell über dem entsprechenden Wert des Kolostrums, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied (**Tab. 5**).

Alter der Kinder (Laktationsstadium)	Anzahl der Proben	Energiegehalt der Trockenmasse (Mittelwerte±SD in MJ/kg)
1. LW (Kolostrum)	16	21,62±1,40
2. LW (Übergangsmilch)	25	22,53±1,39
≥3. LW (reife Frauenmilch)	35	23,11±1,63
Alle Proben	76	22,61±1,59

Tab. 5 Energiegehalt der Trockenmasse, geordnet nach Laktationsstadien

Der mittlere Energiegehalt der Trockenmasse betrug bei Milchproben von Müttern Frühgeborener 22,70±1,67 MJ/kg und unterschied sich damit nicht signifikant von den 22,18±1,11 MJ/kg der Milchproben von Müttern reifer Neugeborener. Lediglich innerhalb der Milchproben von Müttern Frühgeborener zeigte sich eine signifikante Zunahme des Energiegehaltes der Trockenmasse zwischen Kolostrum und reifer Frauenmilch ($p < 0,05$) (**Tab. 6**).

Energiegehalt der Trockenmasse (Mittelwerte±SD MJ/kg)	Frühgeborene	reife Neugeborene
1. LW (Kolostrum)	21,72±1,35 (n=13)	21,22±1,84 (n=3)
2. LW (Übergangsmilch)	22,52±1,59 (n=18)	22,57±0,77 (n=7)
≥ 3. LW (reife Frauenmilch)	23,19±1,67 (n=32)	22,23±0,51 (n=3)
Alle Proben	22,70±1,67 (n=63)	22,18±1,11 (n=13)

Tab. 6 Energiegehalt der Trockenmasse, unterschieden nach FG/NG

Auch lag der Energiegehalt der Trockenmasse in Milchproben von Einlingsmüttern signifikant über dem von Mehrlingsmüttern ($p < 0,05$; alle Proben) (**Tab. 7**).

Energiegehalt der Trockenmasse (Mittelwerte±SD MJ/kg)	Einlinge	Mehrlinge
1. LW (Kolostrum)	22,13±1,33 (n=10)	20,78±1,15 (n=6)
2. LW (Übergangsmilch)	22,82±1,29 (n=20)	21,39±1,28 (n=5)
≥3. LW (reife Frauenmilch)	23,73±1,46 (n=23)	22,79±1,92 (n=12)
Alle Proben	22,89±1,42 (n=53)	21,96±1,81 (n=23)

Tab. 7 Energiegehalt der Trockenmasse, unterschieden nach Einlings-/Mehrlingsmüttern

3.4 Wachstumsverläufe

Um die Wachstumsverläufe der Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen zu verfolgen, wurden 5-7 Tage vor und nach der Probennahme das tägliche Körpergewicht protokolliert und die Energiezufuhr über Muttermilch berechnet.

Bezüglich der Wachstumsverläufe kam es bei den Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 7,85±3,89% des Geburtsgewichtes. Das Geburtsgewicht wurde im Mittel nach 12 Tagen wieder erreicht.

Mit zunehmendem Lebensalter nahm die gewichtsbezogene Energiezufuhr über Muttermilch naturgemäß zu. Parallel konnte eine Steigerung der Gewichtszunahme in Relation zur Körpermasse verzeichnet werden (**Tab. 8**).

Lebensalter der Frühgeborenen	Gewichtszunahme (5-7 Tage vor/nach Probennahme) (Mittelwerte±SD in g/kgKG/d)	Energiezufuhr über Muttermilch am Tag der Probennahme (Mittelwerte±SD in kcal/kgKG/d)
1. LW (n= 15)	2,49±4,29	59,62±37,20
2. LW (n=24)	8,98±4,95	73,70±43,32
≥3. LW (n= 42)	12,64±5,29	89,20±34,03

Tab. 8 Gewichtszunahme und angenommene Energiezufuhr (über Muttermilch) bei Frühgeborenen in den unterschiedlichen Laktationsstadien

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik

Bei der vorliegenden Arbeit zur Variabilität des Energiegehaltes von Muttermilch handelt es sich um eine Querschnittsuntersuchung, die anhand einer Zufallsstichprobe von Milchproben einer Früh- und Neugeborenenstation durchgeführt wurde. Dementsprechend sind weitere, die Physiologie der laktierenden Mamma oder die Entwicklung der Frühgeborenen betreffende Gesichtspunkte weitgehend unberücksichtigt geblieben.

Im Hinblick auf die Physiologie der Milchproduktion hätte insbesondere das Abpumpverfahren von Bedeutung sein können. So ist aus früheren Untersuchungen bekannt, dass die sogenannte Hintermilch (= die zum Ende einer Stillmahlzeit sezernierte Milch) einen um den Faktor 2 bis 3 höheren Fettanteil und damit einen um 25 bis 35 kcal/100 ml höheren Energiegehalt aufweist als die sogenannte Vordermilch (Hall, 1979; Saarela et al, 2005). Da die hier untersuchten Proben jedoch aus Flaschen stammten, in denen jeweils die gesamte Milch eines Abpumpvorganges gesammelt wurde, ist ein Fehler durch das zufällige Überwiegen von Vorder- und Hintermilch unwahrscheinlich.

Im Hinblick auf die Entwicklung der Muttermilch-ernährten Kinder ist lediglich eine globale Beschreibung der Gewichtsentwicklung vorgenommen worden, ohne auf individuelle Wachstumsverläufe in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr einzugehen. Es ist denkbar, dass in einem longitudinalen Studiendesign der Zusammenhang zwischen Energiegehalt der Milch und Gedeihen der Patienten noch klarer zum Ausdruck gekommen wäre. Andererseits hätte wegen der Vielzahl an Einflussfaktoren hierzu entweder eine wesentlich größere Zahl an Proben untersucht oder ein wesentlich stärker vorselektioniertes Kollektiv über einen entsprechend längeren Zeitraum untersucht werden müssen.

Von technischer Seite hätte sowohl der Prozess der Gefriertrocknung als auch die Messung im Bombenkalorimeter Anlass zu Fehlern sein können:

Während der Lyophilisation kann ein Verdampfen von flüchtigen Bestandteilen einen höheren Wassergehalt vortäuschen. Umgekehrt wird Hydratwasser (im kristallinen Festkörper gebundenes Wasser) oder Wasser in unbeschädigten Zellen durch eine normale Trocknung nicht erfasst, wodurch wiederum zu niedrige Werte ermittelt werden können.

Für die vorliegende Untersuchung wäre indessen eine insgesamt unzureichende Gefriertrocknung am kritischsten gewesen, denn sie hätte zu Proben geführt, in denen aufgrund ihres Restwasseranteiles der Energiegehalt pro Masse zu gering bestimmt worden wäre. Angesichts des Umstandes, dass die Gefrierdauer der Proben mindestens 24 Stunden, teilweise sogar länger betrug, ist eine insuffiziente Trocknung jedoch sehr unwahrscheinlich. Außerdem wären hiervon am ehesten Proben mit großem Volumen betroffen gewesen; es ließ sich jedoch keine Korrelation zwischen hohem Probenvolumen und niedrigem Energiegehalt der Trockenmasse feststellen.

Bei der Bombenkalorimetrie besteht die Hauptfehlerquelle in einer unvollständigen Verbrennung der Probe. Nach adäquater Trocknung des Materials gab es hierfür jedoch weder spezifische Gründe, noch wurden bei der Durchführung der Messungen auffällige Verbrennungsrückstände (außer der verbleibenden Asche) festgestellt. Eine alternative Möglichkeit der Energiegehaltsbestimmung ist die biochemische Bestimmung des Laktose-, Fett- und Proteingehaltes mit anschließender Umrechnung anhand der jeweiligen Brennwerte, auf die hier jedoch – da es vornehmlich um den Gesamtenergiegehalt und seine Variabilität ging – verzichtet wurde. Im Übrigen belegt ein in der Literatur verfügbarer Vergleich beider Methoden eine gute Übereinstimmung der resultierenden Energiewerte (Anderson et al, 1981).

Schließlich ist – gerade im Hinblick auf die zu untersuchende Variabilität des Wassergehaltes der Muttermilch bzw. des Energiegehaltes der Trockenmasse–

zu bedenken, dass auch die jeweiligen Messverfahren, selbst wenn exakt die gleichen Proben untersucht würden, eine gewisse Streubreite aufweisen würden. Diese messtechnische Fehlertoleranz liegt jedoch meist im Bereich von wenigen Prozenten und tritt daher hinter den hier diskutierten biologischen Schwankungen deutlich in den Hintergrund.

4.2 Vergleich der Messwerte mit Literaturdaten

4.2.1 Wassergehalt der Muttermilch

Der mittlere Wassergehalt der Vollmilch betrug in der vorliegenden Untersuchung $88,34 \pm 1,28\%$ mit einer Streubreite von $85,38\%$ bis $90,90\%$ (**Abb. 5**).

In der neueren Literatur wird der Wassergehalt der Muttermilch mit $87,1\%$ angegeben (Wade, 2006). Eine andere Angabe liegt bei $87,5\text{g Wasser}/100\text{g Muttermilch}$ (Souci et al, 1994). Schon in älteren Quellen fand man einen Wert von $88,57\%$ (Meyer's Konversationslexikon, 1888). Die oft als Referenz herangezogenen wissenschaftlichen Tabellen Geigy gehen von einem mittleren Wassergehalt von $90\text{g}/100\text{ml}$ Muttermilch aus. Die hier gemessenen Werte stimmen also gut mit den Literaturangaben überein und lassen außerdem erkennen, dass der Wassergehalt der Muttermilch offenbar eine relativ geringe Variabilität aufweist.

Dasselbe gilt auch für die verschiedenen Laktationsstadien: Während der Wassergehalt im Kolostrum (1. Woche postpartal) $88,94 \pm 1,08\%$ betrug, lag er in der Übergangsmilch (2. Woche postpartal) bei $88,24 \pm 1,31\%$ und in der reifen Frauenmilch (≥ 3 . Lebenswoche postpartal) bei $88,15 \pm 1,30\%$. Die Unterschiede waren nicht signifikant; wenn überhaupt, ließe sich mit zunehmender Reifung der Muttermilch eine tendenzielle Abnahme des Wassergehaltes (bzw. Zunahme des Trockenmassenanteiles) konstatieren. Auch dieses Ergebnis steht im Einklang mit einschlägigen Tabellenwerken (wissenschaftliche Tabellen Geigy), in denen ebenfalls keine signifikanten, vom Laktationsstadium abhängigen Unterschiede im Wassergehalt der Muttermilch verzeichnet werden.

Des Weiteren fand sich zwischen Müttern Frühgeborener und reifer Neugeborener mit $88,39 \pm 1,32\%$ bzw. $88,10 \pm 1,08\%$ keine grundsätzliche Differenz des Wassergehaltes der Milch. Lediglich zwischen Einlings- und Mehrlingsmüttern bestand mit Wassergehalten von $88,08 \pm 1,19\%$ bzw. $88,94 \pm 1,31\%$ ein zwar geringer, aber signifikanter Unterschied in dem Sinne,

dass mit der erhöhten Volumenproduktion bei Mehrlingsmüttern auch der Wassergehalt der Milch etwas zuzunehmen scheint ($p < 0,05$).

4.2.2 Energiegehalt der Trockenmasse

Der durchschnittliche Energiegehalt der Trockenmasse lag bei $22,61 \pm 1,59$ MJ/kg, mit einer Streubreite von 18,72 MJ/kg bis 26,87 MJ/kg (**Abb. 6**). Auch wenn hierzu leider keine unmittelbar vergleichbaren (kalorimetrischen) Daten aus der Literatur vorliegen, scheint damit doch die Variabilität im Energiegehalt der Trockenmasse wesentlich höher zu sein als vergleichsweise im Wassergehalt der Milch.

Hinzu kommt, dass er im Laufe der Laktation einer deutlichen Veränderung unterliegt. So lag der Energiegehalt der Trockenmasse in reifer Frauenmilch ($23,11 \pm 1,63$ MJ/kg) tendenziell höher als in Übergangsmilch ($22,53 \pm 1,39$ MJ/kg) und signifikant höher als in Kolostrum ($21,62 \pm 1,40$ MJ/kg). Dies passt zu dem Umstand, dass der Gehalt an Fett – als Hauptenergieträger der Muttermilch – innerhalb des ersten Lebensmonats, speziell der ersten zehn Lebenstage, ansteigt.

Nach einigen Literaturangaben soll dieser Anstieg bei Müttern Frühgeborener – sozusagen in Anpassung an den relativ höheren kalorischen Bedarf unreifer Kinder – ausgeprägter sein als bei Müttern reifer Neugeborener (Guerrini et al, 1981). Tatsächlich stieg in der vorliegenden Untersuchung der Energiegehalt der Trockenmasse bei Frühgeborenen deutlicher an als bei Reifgeborenen und auch der durchschnittliche Energiegehalt der Trockenmasse lag bei Müttern von Frühgeborenen ($22,70 \pm 1,67$ MJ/kg) tendenziell über dem von Müttern reifer Neugeborener ($22,18 \pm 1,11$ MJ/kg). Allerdings könnte dieser Effekt durch die im Mittel spätere Probennahme bei Müttern Frühgeborener (30 Tage post partum) im Gegensatz zu den Müttern reifer Neugeborener (12 Tage post partum) überlagert sein.

Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass der Energiegehalt der Trockenmasse bei Einlingsmüttern ($22,89 \pm 1,42$ MJ/kg) signifikant über dem Wert von Mehrlingsmüttern ($21,96 \pm 1,81$ MJ/kg) lag. Hier könnte möglicherweise die Tatsache zu Buche schlagen, dass mit steigender Volumenproduktion nicht

nur der Wassergehalt der Milch zunimmt (s.o.), sondern auch die Fettsekretion zurückgedrängt wird – worauf weiter unten noch genauer eingegangen wird.

4.2.3 Gesamtenergiegehalt der Muttermilch

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit Literaturdaten zu erreichen, wurde aus dem Wassergehalt der Muttermilch und dem Energiegehalt der Trockenmasse der Gesamtenergiegehalt der Muttermilch berechnet und die Einheit anschließend in zwei Schritten von kJ/g in kcal/g bzw. kcal/100g (Konversionsfaktor 1 kcal = 4,187 kJ) und von kcal/g in kcal/ml bzw. kcal/100ml umgerechnet, wobei für die Dichte von Milch der Tabellenwert von 1,03 kg/l zugrunde gelegt wurde (wissenschaftliche Tabellen Geigy). Gemäß dieser Umrechnung wurde der Gesamtenergiegehalt der Muttermilch in der vorliegenden Arbeit mit $63,35 \pm 10,98$ kcal/100g oder $65,25 \pm 11,31$ kcal/100ml bestimmt. Damit wird auch deutlich, dass sich die kleine Schwankungsbreite des Wassergehaltes mit der großen Schwankungsbreite des Energiegehaltes der Trockenmasse doch zu einer beträchtlichen Gesamtvariabilität im Energiegehalt der Muttermilch multipliziert.

Aufgeteilt nach Laktationsstadien betrug der Gesamtenergiegehalt des Kolostrums $59,14 \pm 9,08$ kcal/100ml, der Übergangsmilch $65,57 \pm 10,82$ kcal/100ml und der reifen Frauenmilch $67,81 \pm 11,79$ kcal/100ml, was die in der Literatur hinterlegten Tabellenwerte von 54, 62 und 68 kcal/100ml (wissenschaftliche Tabellen Geigy) in den ersten zwei Wochen der Laktation mehr oder weniger übertrifft, um mit ihnen am Ende vollkommen übereinzustimmen. Weitere in der Literatur geläufige Angaben für reife Frauenmilch sind 65 kcal/100ml (Riordan, 2005) und 66 kcal/100ml (Roos et al, 2008), sodass auch in diesem Punkt der gemessene Wert eher ein wenig über den üblichen Annahmen liegt.

Es zeigt sich also, dass der Gesamtenergiegehalt der Muttermilch mit dem Reifungsprozess der ersten drei Lebenswochen zunimmt, was nach dem bisher Gesagten nicht auf dem allenfalls geringfügig abnehmenden Wassergehalt, sondern vor allem auf dem steigenden Energiegehalt der Trockenmasse beruht. Für diese Zunahme der kalorischen Dichte spielt die bereits in der Einleitung

geschilderte Veränderung der Milchzusammensetzung, d.h. die Zunahme des Laktose- und Fettgehaltes bei abnehmendem Proteingehalt die entscheidende Rolle (vgl. **Tab. 1**).

Was die jeweiligen Absolutwerte anbelangt, so konstatierten Almeida et al (2006), die Proben einer brasilianischen Frauenmilchbank untersuchten, einen Gesamtenergiegehalt von $53,7 \pm 3,63$ kcal/100ml für Kolostrum, $52,1 \pm 4,22$ kcal/100ml für Übergangsmilch und $52,9 \pm 8,45$ kcal/100ml für reife Milch – also durchweg Beträge, die deutlich unter den hier gemessenen und mit der „mitteleuropäischen“ Literatur übereinstimmenden Werten liegen. Diese Diskrepanz lässt erkennen, dass neben dem zeitlichen Reifungsprozess auch andere Faktoren wie die ethnische Zugehörigkeit oder die individuellen Ernährungsbedingungen über den Energiegehalt bestimmen (Rueda et al, 1998). Hosoi et al (2005) wiederum verglichen die mittels Bombenkalorimetrie gemessenen Energiegehalte mit den aufgrund der biochemischen Zusammensetzung errechneten Werten und stellten dabei eine rechnerische „Überschätzung“ des Energiegehaltes speziell in der Anfangsphase der Milchproduktion fest (**Tab. 9**).

	Total (n = 227)	2-7 days group (n = 192)	8-20 days group (n = 21)	≥ 21 days group (n = 14)	Standard Tables of Food Composition in Japan ¹
Measured energy (kcal/100 g)	58.1 ± 8.1	57.1 ± 8.0	62.9 ± 7.6 [†]	64.2 ± 3.6 [†]	
Calculated energy (kcal/100 g)	64.5 ± 10.6*	63.6 ± 10.7*	71.3 ± 9.5** [†]	66.7 ± 7.5	65
Protein (g/100 g)	2.1 ± 0.7	2.2 ± 0.7	1.6 ± 0.3 [†]	1.4 ± 0.4 [†]	1.1
Lipid (g/100 g)	3.1 ± 1.1	3.0 ± 1.1	3.9 ± 1.0 [†]	3.6 ± 0.6	3.5
Carbohydrate (g/100 g)	7.1 ± 1.0	7.0 ± 1.0	7.5 ± 1.0	7.2 ± 0.6	7.2

P < 0.05 versus *measured energy (*t*-test) and [†]2-7 days (ANOVA). Data shows mean ± SD.

Tab. 9 Gemessener und errechneter Energiegehalt der Muttermilch (aus Hosoi et al, 2005)

Dazu ist festzustellen, dass ihre Messergebnisse für Kolostrum und Übergangsmilch annähernd mit den eigenen Werten (Kolostrum $57,42 \pm 8,81$ kcal/100g, Übergangsmilch $61,90 \pm 10,33$ kcal/100g) übereinstimmen (die Einteilung von Hosoi et al bezüglich Laktationsstadien wurde übernommen). Der von ihnen bestimmte Wert für reife Milch liegt jedoch deutlich unter dem Resultat der vorliegenden Arbeit ($68,63 \pm 10,88$ kcal/100g). Dieser Umstand, wie

auch ihr deutlich niedrigerer Gesamtdurchschnittswert ($58,1 \pm 8,1$ kcal/100g ggü. $63,35 \pm 10,98$ kcal/100g in der vorliegenden Arbeit), lassen es denkbar erscheinen, dass die von ihnen postulierte rechnerische „Überschätzung“ möglicherweise auch auf einer messmethodisch bedingten „Unterschätzung“ der gemessenen Energiegehalte beruhen könnte.

Beim Vergleich von Müttern frühgeborener mit denen reifgeborener Kinder konnten – trotz der teilweise energiedichteren Trockenmasse (s.o.) – in der vorliegenden Stichprobe letztlich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtenergiegehalt der Milch gefunden werden (Frühgeborene: $65,27 \pm 11,88$ kcal/100ml, reife Neugeborene: $65,15 \pm 8,39$ kcal/100ml), was – trotz der weiter oben erwähnten, vermuteten Anpassung der Milchezusammensetzung an die Unreife der Frühgeborenen – durchaus mit entsprechenden Literaturangaben übereinstimmt (Lemons et al, 1982; Paul et al, 1997).

Hingegen lag der Gesamtenergiegehalt der Milch von Mehrlingsmüttern ($60,25 \pm 12,28$ kcal/100ml) signifikant unter dem von Einlingsmüttern ($67,42 \pm 10,24$ kcal/100ml) ($p < 0,05$). Dies deutet wiederum auf eine Abnahme der kalorischen Dichte mit zunehmender Volumenproduktion hin. Dieser Befund steht im Widerspruch zu einer brasilianischen Studie, in welcher der Gesamtenergiegehalt der Milch von Zwillingsmüttern gleich hoch (bzw. – mit $56,0$ kcal/100ml – gleich niedrig!) und von Drillingsmüttern sogar höher ($65,1$ kcal/100ml) gemessen wurde als bei Einlingsmüttern (Nadólskis Severine et al, 2008). Doch sind hier wiederum ethnische und alimentäre Faktoren, möglicherweise auch der Zeitpunkt der Probennahme in der eigenen Untersuchung (23 Tage bei den Mehrlingsmüttern, 29 Tage bei den Einlingsmüttern) als Einfluss auf die Ergebnisse zu bedenken.

Insgesamt führt die Betrachtung des Energiegehaltes der Frauenmilch also zu der Zwischenbilanz, dass sich – abgesehen von der signifikanten Zunahme im Laufe des dreiwöchigen Reifungsprozesses post partum – kaum eindeutig reproduzierbare Unterschiede in diversen Untergruppen von stillenden Müttern nachweisen lassen, bzw. dass mögliche Unterschiede letztlich in der beträchtlichen Gesamtvariabilität „untergehen“.

4.2.4 Beziehung zwischen Wasser- und Energiegehalt

Ein weiteres und in der einschlägigen Literatur bislang unbekanntes Resultat der eigenen Messungen gibt sich zu erkennen, wenn der Energiegehalt der Trockenmasse über dem Wassergehalt der Muttermilch aufgetragen wird: Es zeigt sich dann nämlich eine negative Korrelation der beiden Parameter in dem Sinne, dass der Energiegehalt der Trockenmasse mit zunehmendem Wassergehalt der Milch abnimmt (**Abb. 7**). Dieser Befund könnte auf den ersten Blick „trivial“ erscheinen, indem mit zunehmendem Wassergehalt (und damit abnehmendem Trockenmassenanteil) unweigerlich ein geringerer (Gesamt)Energiegehalt der Milch zu erwarten wäre. Tatsächlich handelt es sich hier aber um eine negative Korrelation zwischen dem Wassergehalt der Milch und dem Energiegehalt *der Trockenmasse*, was bedeutet, dass mit zunehmender „Wässrigkeit“ der Milch zusätzlich auch die kalorische Dichte der Trockenmasse selber abnimmt. Mit anderen Worten ist der Energiegehalt in einer wasserhaltigeren Milch nicht nur deshalb erniedrigt, weil der Trockenmassenanteil reduziert ist, sondern auch deshalb, weil die Trockenmasse noch darüber hinaus einen geringeren Energiegehalt aufweist. Beide Parameter verstärken sich also gleichsinnig, wobei in dieser Darstellung auch deutlich wird, dass die Schwankungsbreite bezogen auf den Absolutwert für den Energiegehalt der Trockenmasse stärker zu Buche schlägt als für den Wassergehalt der Muttermilch.

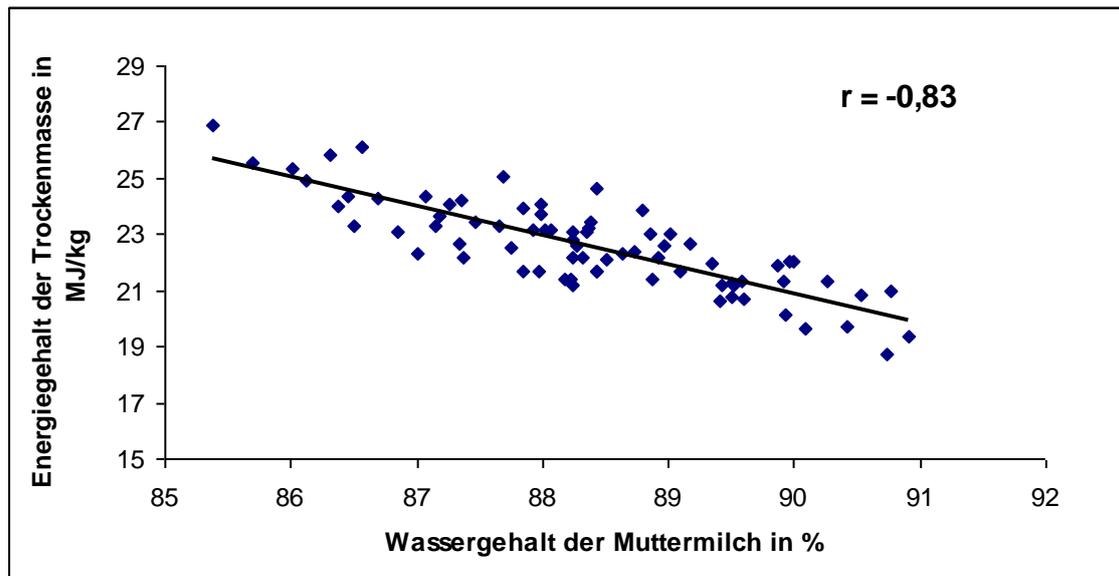


Abb. 7 Korrelation zwischen Energiegehalt der Trockenmasse und Wassergehalt der Muttermilch

Eine derart eindeutige, jedoch bislang so nicht beschriebene Korrelation lässt zunächst den Verdacht aufkommen, dass es sich um ein methodisches Artefakt handeln könnte. Bei kritischer Betrachtung der Präparationsschritte wäre beispielweise denkbar gewesen, dass Proben mit einem hohen Wassergehalt unvollständig getrocknet wurden, die verbliebene Restfeuchte in die Einwaage des Bombenkalorimeters einging und der Energiegehalt in Bezug auf die vermeintliche Trockenmasse somit falsch niedrig ausfiel. Wie schon weiter oben erwähnt, ergaben sich für eine ungenügende Gefriertrocknung jedoch generell keine Hinweise. Insbesondere wäre auch nicht einsichtig gewesen, warum Unterschiede im Wassergehalt der Proben in der Größenordnung von wenigen Prozenten das Gefriertrocknungsverhalten nennenswert beeinflusst haben sollten. Am ehesten wäre eine unvollständige Trocknung noch bei besonders großvolumigen Proben zu befürchten gewesen. Deshalb wurde eigens überprüft, ob sich zwischen dem ursprünglichen Probenvolumen und dem Energiegehalt der Trockenmasse eine Korrelation ergab (in dem Sinne, dass von großvolumigen Proben wegen einer möglichen Restfeuchte ein besonders niedriger Energiegehalt der Trockenmasse ermittelt wurde). Nachdem sich hier jedoch kein Zusammenhang erkennen ließ, kann ein methodisches Artefakt als

Ursache der neu gefundenen negativen Korrelation zwischen Wassergehalt der Muttermilch und Energiegehalt der Trockenmasse weitgehend ausgeschlossen werden.

Wenn sie nicht auf einem methodischen Fehler beruht, dann dürfte diese Korrelation auf die Physiologie der Milchsekretion zurückzuführen sein. Hier ist zunächst von Bedeutung, dass für den Wassergehalt der Muttermilch – neben den enthaltenen Elektrolyten – vor allem die Sekretion von Laktose verantwortlich gemacht wird (Shennan und Peaker, 2000), wobei die Laktosekonzentration in der reifen Frauenmilch als weitgehend konstant beschrieben wird (Hall, 1979; Riordan, 2005). Es scheint sich also so zu verhalten, dass die sezernierte Laktose aus osmotischen Gründen eine gewisse Menge Wasser nach sich zieht, und dass eine wasserhaltigere Milch somit auch eine entsprechend größere Menge Laktose enthält. Wird das Wasser „eingedampft“, bleibt eine Trockenmasse zurück, die pro Gewichtseinheit einen höheren relativen Laktoseanteil aufweist – was wegen des entsprechend niedrigeren relativen Anteiles an Fett (dessen Brennwert deutlich höher als derjenige von Laktose ist) zu einer geringeren kalorischen Dichte führt. Dabei bleibt allerdings unberücksichtigt, dass im Rahmen des dreiwöchigen Reifungsprozesses der Muttermilch post partum der Laktosegehalt (ebenso wie der Fettgehalt) ansteigt, ohne dass der Wassergehalt entsprechend zunimmt. Das bedeutet nicht nur, dass im Laufe des Reifungsprozesses die Osmolarität der Milch zunimmt, sondern auch, dass der vorstehend postulierte Mechanismus, der sich auf eine gegebene Osmolarität bezieht, keine übergreifende Gültigkeit besitzen kann.

Als weiterer und noch bedeutenderer Faktor für die negative Korrelation zwischen Energiegehalt der Trockenmasse und Wassergehalt der Milch ist daher zu bedenken, dass eine Zunahme des Energiegehaltes der Trockenmasse – selbst innerhalb eines Stillvorganges – hauptsächlich auf einer Zunahme des Fettanteiles beruht (Hall, 1979). Nun hat Fett eine geringere Dichte als Wasser, sodass es bekanntlich – sofern es nicht in mizellarer Form vorliegt – „oben schwimmt“. Dies wird auch genutzt, um durch Zentrifugation der Muttermilch den relativen Volumenanteil der Milchfette, den sogenannten

Krematokrit, zu bestimmen, der wiederum linear mit dem Energiegehalt korreliert (Lemons et al, 1980; Lucas et al, 1978). Ein höherer Energiegehalt der Trockenmasse wird also über den zugrundeliegenden höheren Fettgehalt der Milch mit entsprechend höherem relativem Volumenanteil (Krematokrit) zwangsläufig auch einen geringeren Wassergehalt zur Folge haben. Umgekehrt lässt ein niedrigerer Energiegehalt der Trockenmasse über den entsprechend geringeren Fettgehalt auf ein gegebenes Milchvolumen gewissermaßen „mehr Raum“ für Wasser, was die Zunahme des Wassergehaltes der Milch mit abnehmendem Energiegehalt der Trockenmasse in allgemeingültiger Form erklärt und auch bestätigt, dass sich die auffällig enge Korrelation tatsächlich auf grundlegende physiologische Zusammenhänge der Milchsekretion zurückführen lässt.

4.3 Konsequenzen für die Frühgeborenenernährung

4.3.1 Vergleich zwischen angenommener und tatsächlicher Energiezufuhr

Die vorstehenden Erläuterungen haben gezeigt, dass der Energiegehalt der Muttermilch erheblichen Schwankungen unterliegt bzw. dass sich eine geringfügige Schwankungsbreite im Wassergehalt mit einer größeren Schwankungsbreite im Energiegehalt der Trockenmasse zu einer beträchtlichen Variabilität im Gesamtenergiegehalt der Muttermilch multipliziert. Damit stellt sich die Frage, welche Bedeutung diesen Abweichungen der tatsächlichen von der angenommenen Energiezufuhr im klinischen Alltag zukommt.

Zur Verdeutlichung dieser Konsequenzen ist in **Abb. 8** die Gesamtkalorienzufuhr in Abhängigkeit von dem aufgenommenen Muttermilchvolumen pro Tag dargestellt, und zwar einerseits unter Zugrundelegung des tabellarischen Mittelwertes von 68 kcal/100ml („Literaturgerade“) und andererseits aufgrund der Messwerte für die einzelnen Muttermilchproben.

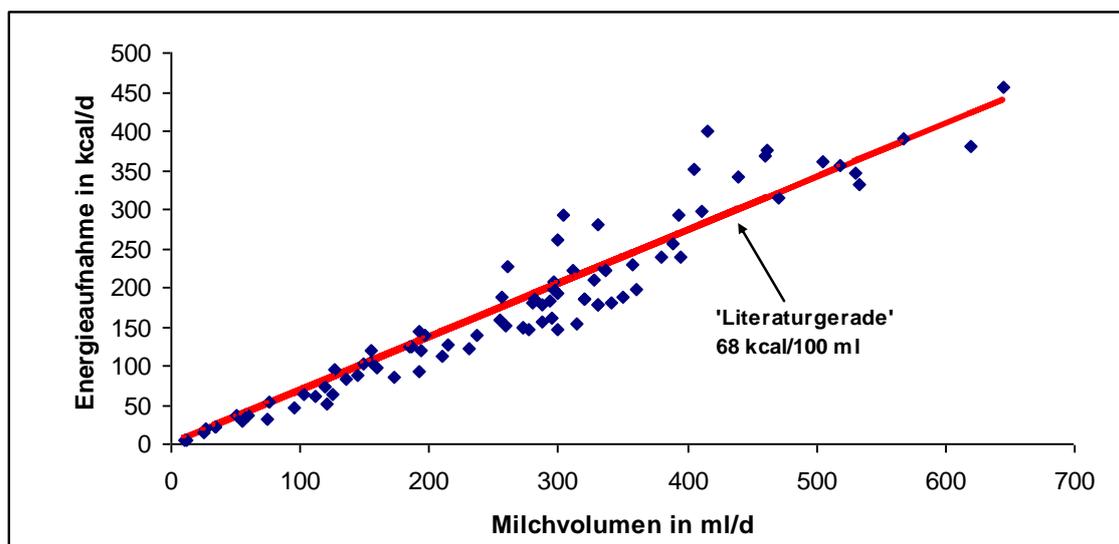


Abb. 8 Vergleich zwischen angenommener („Literaturgerade“) und tatsächlicher Energiezufuhr über die Muttermilch; Auftragung der Gesamtenergiezufuhr pro Tag in Abhängigkeit vom aufgenommenen Muttermilchvolumen

Es zeigt sich, dass insbesondere für Trinkmengen von 200 bis 400 ml pro Tag (was verteilt auf 6-8 Mahlzeiten „Einzelportionen“ zwischen 25-35 und 50-65 ml entspricht) die mit der Muttermilch aufgenommene Energie um bis zu ein Drittel unter dem aufgrund der Literaturangabe von 68 kcal/100ml angenommenen Betrag liegen kann. Das weist darauf hin, dass es besonders bei geringen bis mittleren Trinkmengen zu einer Überschätzung der Energiezufuhr anhand des tabellarischen Referenzwertes kommen kann. Eine Ursache könnte sein, dass der Ausreifungsprozess der Milch noch nicht abgeschlossen ist, wodurch der tatsächliche Energiegehalt noch unter dem Standardwert für reife Frauenmilch liegt. Analog ist aber auch von abstillenden Müttern beschrieben worden, dass es bei Absinken des produzierten Milchvolumens unter 400 ml/d zu einer Reduktion des osmotisch wirksamen Gehaltes an Laktose (einer der Energieträger der Muttermilch), vermutlich durch Eröffnung des parazellulären Weges, und zu einem Anstieg der Natrium- und Chloridkonzentration kommt (Neville et al, 1991). Beide Faktoren deuten darauf hin, dass speziell bei einer mäßigen (noch nicht voll aufgebauten oder bereits wieder abnehmenden) Tagesvolumenproduktion aus physiologischen Gründen – vielleicht aufgrund eines unvollständigen Verschlusses der tight junctions – eine im Durchschnitt etwas wasserhaltigere und dementsprechend energieärmere Milch produziert wird.

Der Umstand, dass der tatsächliche Energiegehalt der Muttermilch speziell bei geringeren Volumina eher unter dem tabellarischen Referenzwert liegt, vergrößert auch den energetischen Zugewinn, der bei Frühgeborenen aus der Fütterung einer speziell auf sie zugeschnittenen Formula-Nahrung resultiert. Das geht aus **Abb. 9** hervor, in der – analog zu der vorangehenden Darstellung – die tatsächliche, auf Muttermilchbasis erzielte Gesamtenergiezufuhr pro Tag mit der Referenzkurve verglichen wird, die sich bei gleicher Volumenzufuhr mit reiner Formula-Nahrung (80 kcal/100ml) ergeben würde. Dieser Vergleich bestätigt die schon von Reichman et al (1983) beschriebene und heute allgemein bekannte Tatsache, dass Frühgeborene, die mit Formula-Nahrung

ernährt werden, signifikant mehr Kohlenhydrate, Fette und Energie zugeführt bekommen, als üblicherweise mit Muttermilch erreichbar ist.

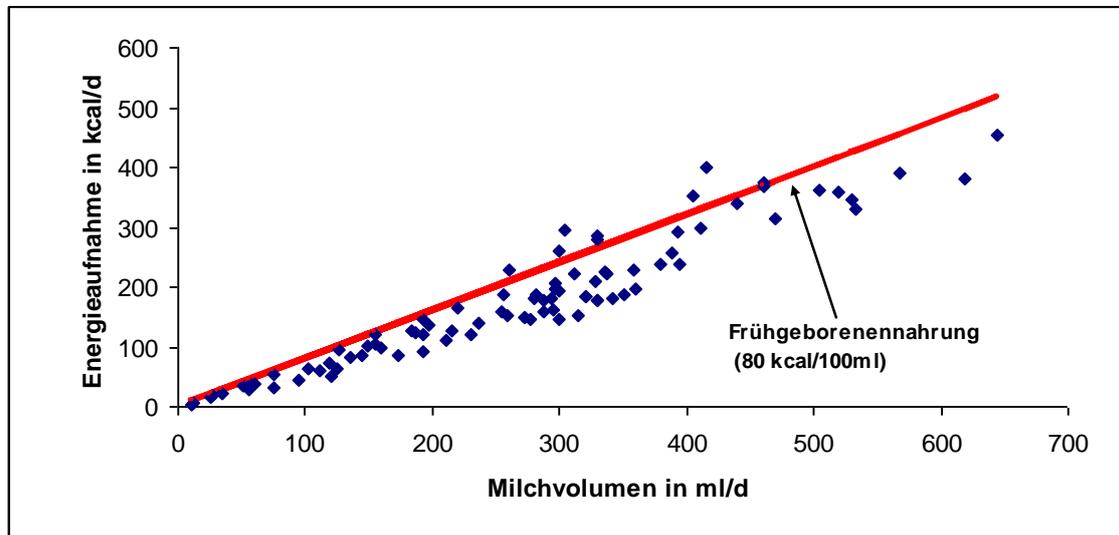


Abb. 9 Vergleich zwischen tatsächlicher Energiezufuhr über die Muttermilch und theoretischer Energiezufuhr (bei gleichen Tagesvolumina) über Formula- (Frühgeborenen) Nahrung

Zwar sollte dies aus vielerlei Gründen keinesfalls zu einem Verzicht auf Muttermilch führen. Jedoch unterstreicht es die Bedeutung einer Anreicherung der Muttermilch mit sogenannten Frauenmilchsupplementen, die es ermöglichen, einen den Formula-Nahrungen angenäherten Energiegehalt zu gewährleisten. Darüber hinaus macht es deutlich, dass es bei mangelndem Gedeihen eines Frühgeborenen im Einzelfall sinnvoll sein kann, eine kalorimetrische oder biochemische Energiegehaltsbestimmung der Muttermilch vorzunehmen, um den tatsächlichen Energiegehalt und den sich daraus ergebenden individuellen Supplementierungsbedarf zu ermitteln. Näherungsweise Ersatz für diese Methoden bietet die oben dargestellte Korrelation (**Abb. 7**), die es erlaubt, von einem durch Zentrifugation (Krematokrit-Bestimmung, s.o.) bestimmtem prozentualen Wassergehalt auf den zu erwartenden Energiegehalt der Trockenmasse zu schließen und daraus den Gesamtenergiegehalt einer individuellen Milchprobe zu errechnen.

4.3.2 Beziehungen zum Wachstum

Die individuellen Gewichtsverläufe der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Früh- und Neugeborenen sind in **Abb. 10** aufgetragen.

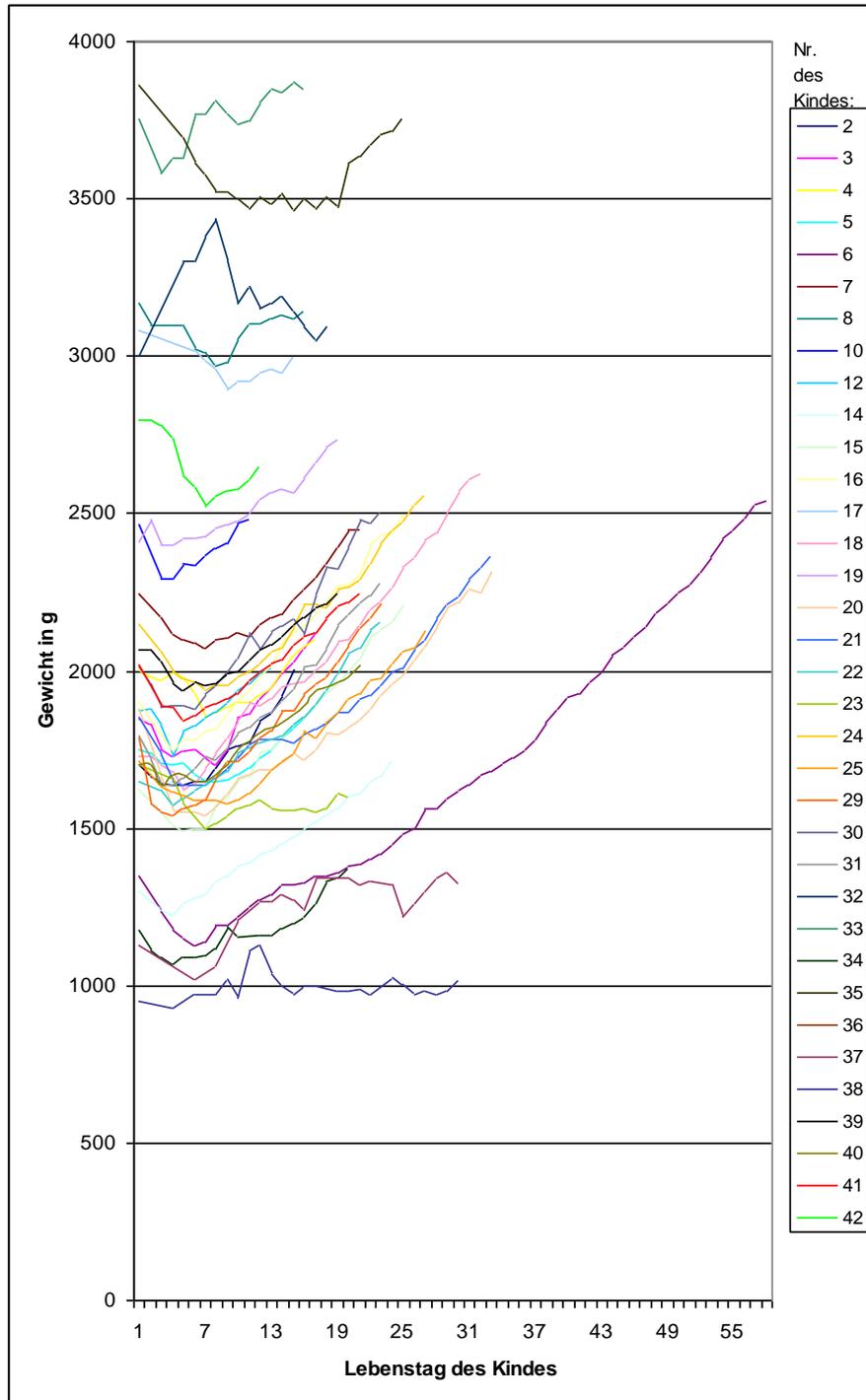


Abb. 10 Postnataler Verlauf der kindlichen Körpergewichte (sofern von Geburt an dokumentiert)

Aus dieser kumulativen Darstellung ist zu erkennen, dass die initiale Gewichtabnahme in den ersten 10 Lebenstagen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv bei den unreiferen Frühgeborenen (mit den niedrigeren Geburtsgewichten) eher geringer ausgeprägt war als bei den reifen Neugeborenen (mit den höheren Geburtsgewichten). Hierin spiegelt sich das moderne Ernährungsmanagement wider, dem zufolge bei sehr kleinen Frühgeborenen ein zügiger Aufbau der – zunächst vorwiegend parenteralen – Ernährung erfolgt, während bei weniger unreifen Kindern eher eine vorübergehende Flüssigkeitssubstitution stattfindet und der orale Nahrungsaufbau abgewartet wird. Damit schwenken auch unreifere Neugeborene heute im allgemeinen bereits nach einer guten Woche wieder in eine Wachstumskurve ein, die mit einem Gewichtszuwachs von 10-15 g/kgKG/d etwa dem intrauterinen Wachstum entspricht – welches heutzutage auch als „Goldstandard“ für das extrauterine Gedeihen angesehen wird.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme der hier untersuchten Kinder betrug bei Probennahme in der zweiten Lebenswoche im angrenzenden Zeitraum noch $8,98 \pm 4,95$ g/kgKG/d. Bei Probennahme jenseits der zweiten Lebenswoche dann $12,64 \pm 5,29$ g/kgKG/d, was nur wenig unter dem von Ehrenkranz et al (1999) publizierten Wert von 14,4-16,1 g/kgKG/d für VLBW-Frühgeborene liegt, der in etwa der intrauterinen Wachstumsrate entsprechen soll. Der Anteil der Energiezufuhr über Muttermilch betrug zu diesem Zeitpunkt $73,70 \pm 43,32$ kcal/kgKG/d (Probennahme in der zweiten Lebenswoche) bzw. $89,20 \pm 34,03$ kcal/kgKG/d (Probennahme jenseits der zweiten Lebenswoche). Nachdem aus anderen Arbeiten (Ernst et al, 2003; Schulze, 2007) bekannt ist, dass für ein „perzentilenparalleles“ Wachstum eine Energiezufuhr von bis zu 140 kcal/kgKG/d erforderlich ist, lässt diese mäßige Zunahme der Kalorienzufuhr erkennen, dass mit ausschließlicher Muttermilchernährung allein oft keine ausreichende Energiezufuhr zu gewährleisten ist und die fehlenden Kalorien entweder durch eine begleitende teilparenterale Ernährung oder durch Anreicherung der Muttermilch mit Frauenmilchsupplement ersetzt werden müssen. Der Grund für diese Limitation besteht darin, dass für eine normokalorische Ernährung bei Muttermilch (mit einem Energiegehalt von 68

kcal/100ml) ein Volumen von etwa 200 ml/kgKG/d, bei Frühgeborenenahrung (mit einem Energiegehalt von 80 kcal/100ml) immerhin noch von 175 ml/kgKG/d zugeführt werden muss, was jedoch über die enterale Nahrungsverträglichkeit hinausgehen kann (Anderson et al, 1981). Vor diesem Hintergrund wird auch verständlich, dass eine Abweichung des Gesamtenergiegehaltes der Muttermilch um bis zu einem Drittel von dem tabellarischen Erwartungswert, wie sie in der vorliegenden Arbeit belegt wurde, durchaus ein Grund dafür sein kann, dass eine bereits als „ausgereizt“ angesehene Ernährung im Einzelfall trotzdem nicht zu einem ausreichenden Gedeihen führt. Auch aus dieser Perspektive kann die individuelle Energiegehaltsbestimmung der Muttermilch zum Verständnis von Gedeihstörungen beitragen.

4.4 Schlussfolgerungen

Mit den hier durchgeführten bombenkalorimetrischen Untersuchungen konnte also belegt werden, dass der Gesamtenergiegehalt der Muttermilch einer beträchtlichen Variabilität unterliegt und im Einzelfall um bis zu einem Drittel unter dem tabellarischen Standardwert von 68 kcal/100ml liegen kann.

Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem Wassergehalt der Milch und dem Energiegehalt der Trockenmasse in dem Sinne, dass mit zunehmendem Wassergehalt (also abnehmendem Trockenmassenanteil) der Milch zusätzlich auch der Energiegehalt der Trockenmasse abnimmt. Dieser Zusammenhang, der sich aus der Physiologie der Milchsekretion ergibt, hat zur Folge, dass sich hinter scheinbar geringfügigen Schwankungen im Wassergehalt wegen der damit verbundenen stärkeren Schwankungen im Energiegehalt der Trockenmasse erhebliche Variationen im Gesamtenergiegehalt verbergen. Er bedeutet aber auch, dass es aufgrund der fixen Korrelation möglich ist, allein durch Bestimmung des Wassergehaltes (Krematokrit) auf den Gesamtenergiegehalt der Muttermilch zu schließen.

Die kalorimetrisch festgestellten Variationen im Energiegehalt der Muttermilch sind klinisch vor allem für die Ernährung von sehr kleinen Frühgeborenen von Bedeutung, bei denen zur Erreichung eines „perzentilengerechten“ Wachstums von 10-15-20 g/kgKG/d eine Energiezufuhr von bis zu 140 kcal/kgKG/d

erforderlich ist, was schon unter Zugrundelegung des tabellarischen Standardenergiegehaltes der Muttermilch von 68 kcal/100ml einer teilweise „grenzwertigen“ Volumenbelastung von rund 200 ml/kgKG/d entspricht. Wenn eine derartig hohe Volumenzufuhr enteral nicht vertragen wird, muss das kalorische Defizit durch begleitende teilparenterale Ernährung oder Anreicherung der Muttermilch mit Frauenmilchsupplementen („Fortifiern“) kompensiert werden. In denjenigen Fällen, in denen der Energiegehalt der Muttermilch um bis zu ein Drittel von dem tabellarischen Standardwert abweicht, kann es jedoch trotz Einhaltung aller Ernährungsrichtlinien wegen einer unerkannten unterkalorischen Zufuhr zu einem ungenügenden Gedeihen kommen. Hieraus folgt, dass die individuelle Bestimmung des Energiegehaltes der Muttermilch, sei es durch Abschätzung über den Wassergehalt (Krematokrit), sei es durch Messung mittels Bombenkalorimetrie, zum Verständnis von Gedeihstörungen bei Frühgeborenen beitragen kann.

5 Zusammenfassung

Trotz der angestrebten hochkalorischen Ernährung werden bei Frühgeborenen immer wieder Phasen ungenügenden Gedeihens beobachtet. Eine Ursache hierfür könnten Variationen im Energiegehalt der Muttermilch sein. Um die Bedeutung dieses Faktors abzuschätzen, wurden an einer Stichprobe zufällig ausgewählter Muttermilchproben einer Früh- und Neugeborenenstation bombenkalorimetrische Messungen des Energiegehaltes vorgenommen. Zugleich wurde untersucht, inwieweit die vermuteten Schwankungen auf dem Wassergehalt der Milch und/oder auf dem Energiegehalt der Trockenmasse beruhen.

Es wurden 76 Milchproben von 34 Müttern bzw. 44 Kindern (38 Frühgeborene, 6 reife Neugeborene) gesammelt, davon 16 aus der ersten (Kolostrum), 25 aus der zweiten (Übergangsmilch) und 35 aus der dritten bis fünfzehnten postpartalen Woche (reife Frauenmilch). Durch Wiegen vor und nach der Gefriertrocknung wurde der Wassergehalt der Milch und durch anschließende Verbrennung des Lyophilisates in einem Bombenkalorimeter der Energiegehalt der Trockenmasse bestimmt. Die gewonnenen Einzelergebnisse und der daraus errechnete Gesamtenergiegehalt der Muttermilch wurden mit der aufgrund des tabellarischen Standardwertes zu erwartenden Energiezufuhr verglichen.

Der Wassergehalt der Muttermilch belief sich auf $88,34 \pm 1,28\%$, der Energiegehalt der Trockenmasse auf $22,61 \pm 1,59$ MJ/kg, daraus ergab sich ein Gesamtenergiegehalt der Muttermilch von $63,35 \pm 10,98$ kcal/100g bzw. $65,25 \pm 11,31$ kcal/100ml. Aufgeteilt nach Laktationsstadien betrug der Gesamtenergiegehalt des Kolostrums $59,14 \pm 9,08$ kcal/100ml, der Übergangsmilch $65,67 \pm 10,82$ kcal/100ml und der reifen Frauenmilch $67,81 \pm 11,79$ kcal/100ml. Es zeigte sich eine negative lineare Korrelation zwischen beiden gemessenen Parametern in dem Sinne, dass mit steigendem

Wassergehalt der Milch zusätzlich auch der Energiegehalt der Trockenmasse abnahm.

Die Ergebnisse stimmen sowohl, was die Höhe der Absolutwerte, als auch, was den Anstieg des Energiegehaltes mit zunehmender Laktationsdauer („Reifung“ der Muttermilch) anbelangt, weitgehend mit den Literaturdaten überein. Gleichzeitig lassen sie eine nennenswerte biologische Streuung erkennen, die für den Wassergehalt der Muttermilch relativ geringer ausgeprägt ist als für den Energiegehalt der Trockenmasse. Infolge der negativen Korrelation beider Parameter, die sich aus der Physiologie der Milchsekretion erklären lässt, ergibt sich daraus eine beträchtliche Variabilität im Gesamtenergiegehalt, der im Einzelfall – besonders bei mittleren Trinkmengen zwischen 200 und 400 ml/d – um bis zu einem Drittel unter dem tabellarischen Standardwert von 68 kcal/100ml liegen kann. Dies führt dann zu einer unerwartet unterkalorischen Zufuhr, die für Phasen mangelnden Gedeihens verantwortlich sein kann und sich gerade bei Frühgeborenen wegen ihrer ohnehin hochvolumigen Ernährung auch nicht ohne weiteres durch eine noch höhere Zufuhr kompensieren lässt. Angesichts dieser Zusammenhänge kann eine individuelle Energiegehaltsbestimmung der Muttermilch wesentlich zum Verständnis von Gedeihstörungen bei Frühgeborenen beitragen.

6 Literaturverzeichnis

Almeida S, Dórea J: Quality control of banked milk in Brazilia, Brazil. *J Hum Lact.* 2006; 22:335-339.

Anderson G, Atkinson S, Bryan M: Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely and at term. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981 Feb; 34(2):258-65.

Bauer K, Frömming K-H, Führer C: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie.* 7. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2002; S. 130-132.

Beard AG, Panos TC, Marasigan BV, Eminians J, Kennedy F, Lamb J: Perinatal stress and the premature neonate: II. Effect of fluid and calorie deprivation on blood glucose. *J Pediatr.* 1966 Mar; 68(3):329-43.

Canadian Paediatric Society, Nutrition Committee: Nutrient needs and feeding of premature infants. *CMAJ.* 1995 Jun 1; 152(11):1765-85.

Cook DI, Lingard JM, Wegman E, Young AJ: Ernährung, Energiehaushalt und Stoffwechsel. In: Klinker R, Silbernagel S: *Lehrbuch der Physiologie.* 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart/ New York 1996/2000; S.360.

Davies DP: The first feed of low birthweight infants. *Arch Dis Child.* 1978 Mar; 53(3):187-192.

Davies PA: Later Progress of 100 Infants Weighing 1,000 to 2,000g at Birth Fed Immediately with Breast Milk. *Dev Med Child Neurol.* 1968 Dec; 10(6):725-35.

Edmond K, Bahl R: Optimal feeding of low-birth-weight infants. Technical review 2006, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, S.69.

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: Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999 Aug; 104(2 Pt 1):280-9.

Ernst KD, Radmacher PG, Rafail ST, Adamkin DH: Postnatal Malnutrition of Extremely Low Birth-Weight Infants With Catch-Up Growth Postdischarge. *J Perinatol*. 2003 Sep; 23(6):477–82.

Fusch C, Bauer K, Böhles, HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M, Krohn K, Mühlebach, S: Neonatologie/Pädiatrie-Leitlinien Parenterale Ernährung, Kapitel 13. In: *Aktuel Ernaehr Med* 2007; 32, Supplement 1: S72- S88.

Geigy Wissenschaftliche Tabellen (Geigy scientific tables), Kapitel: breast milk, Volume 1, Editor: C. Leutner, CIBA-Geigy AG Basel, copyright 1981; S. 213-216.

Gimpl G, Fahrenholz F: The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiol Rev*. 2001 Apr; 81(2) 629-83.

Goerke K: Taschenatlas der Geburtshilfe. 1. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart/ New York, 2002; S. 248.

Greer F: Feeding the Premature Infant in the 20th Century. *J Nutr*. 2001; 131 (2):426S–30S.

Guerrini P, Bosi G, Chierici R, Fabbri A: Human milk: relationship of fat content with gestational age. *Early Hum Dev*. 1981 May; 5(2):187-94.

Hall B: Uniformity of human milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32: 304-312.

Hansen JDL, Smith CA: Effects of withholding fluid in the immediate postnatal period. *Pediatrics.* 1953 Aug; 12(2):99-113.

Heine W: Ernährung von Frühgeborenen. In: Biesalski HP, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Pölerl W, Puchstein Ch, Stähelin H: *Ernährungsmedizin*. 3. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart/ New York, 2004; S. 198.

Hemming W: *Verfahrenstechnik*. 7. Auflage. Vogel Buchverlag Würzburg, 1993; S. 148.

Hemminger W, Höhne G: *Grundlagen der Kalorimetrie*. Verlag Chemie Weinheim/ Deerfield Beach (Florida)/ Basel, 1979; S. 154 ff.

Hess J: Premature and congenitally diseased infants. Part II. Nursing and Feeding Care. Chapter VII. Care and Nursing of premature infants, 1922. URL: www.neonatology.org/classics/hess1922/hess.7.html, Stand: 12.02.2010.

Hosoi S, Honma K, Daimatsu T, Kiyokawa M, Aikawa T, Watanabe S: Lower energy content of human milk than calculated using conversion factors. *Pediatr Int.* 2005 Feb; 47(1):7-9.

Jochum F, Fusch C: Ernährung von Frühgeborenen. In: Koula Jenik H, Kraft M, Miko M, Schulz R-J: *Leitfaden Ernährungsmedizin*. 1. Auflage, Urban und Fischer Verlag München/Jena, 2006; S. 335.

Keenan TW: Milk lipid globules and their surrounding membrane: A brief history and perspectives for future research. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2001 Jul, 6(3):365–371.

Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R: 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Nov; 41, Suppl 2:S1-S87.

Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M: Differences in the Composition of Preterm and Term Human Milk during Early Lactation. *Pediatr Res.* 1982, Feb; 16(2):113-7.

Lemons JA, Schreiner RL, Gresham EL: Simple method for determining the caloric and fat content of human milk. *Pediatrics.* 1980; 66(4):626 –8.

Linzell JL, Peaker M: Mechanism of milk secretion. *Physiol. Rev.* 1971; 51:564-597.

Lucas A, Gibbs JA, Lyster RL, Baum JD: Creamatocrit: simple clinical technique for estimating fat concentration and energy value of human milk. *Br Med J.* 1978 Apr 22; 1(6119):1018–1020.

Mather IH, Keenan TW: Origin and Secretion of Milk Lipids. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1998 Jul; 3(3):259-73.

Meyer's Konversationslexikon, Band 10, 1888, S. 10417. URL: <http://www.peter-hug.ch/lexikon/Laktoskop>, Stand: 14.03.2010.

Nadólskis Severine A, José de Nóbrega F, Juliano Y, Ferreira Novo N: Medida de energia total do leite materno de mães de trigêmeos, gêmeos e filhos únicos. *Rev Paul Pediatr.* 2008; 26(2):151-5.

Neville MC, Allen JC, Archer PC, Casey CE, Seacat J, Keller RP, Lutes V, Rasbach J, Neifert M: Studies in human lactation: milk volume and nutrient composition during weaning and lactogenesis. *Am J Clin Nut.* 1991 Jul; 54(1):81-92.

Neville MC, Morton J: Physiology and Endocrine Changes Underlying Human Lactogenesis. *J Nutr.* 2001 Nov; 131(11):3005S-8S.

Neville MC: Milk secretion: an overview. URL: <http://mammary.nih.gov/Reviews/lactation/Neville001/index.html>, letztes Update: Juni 1998. Stand: 14.02.2010.

Parr 367M, Isoperiboles Bombenkalorimeter 1266. Parr Instrument Deutschland. Bedienungsanleitung.

Parr 367 M, 1266 Isoperibol Bomb Calorimeter, Operating Instruction Manual, URL: http://www.parrinst.com/doc_library/members/367m.pdf, Stand: 14.02.2010.

Paul V, Singh M, Srivastava L, Arora N, Deorari A: Macronutrient and energy content of breast milk of mothers delivering prematurely. *Indian J Pediatr.* 1997 May-Jun; 64(3):379-82.

Peters F: Brustdrüse. In: Nawroth P, Ziegler, R: *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, Kapitel: Prolaktin und Brustdrüse. Springer Verlag Berlin/Heidelberg/ New York, 2001; S. 31.

Powers GF: Some observations on the feeding of premature infants based on 20 years experience at the New Haven Hospital. *Pediatrics.* 1948 Feb; 1(2):145-58.

Raihia NC, Heinonen K, Rassin DK, Gaull GE: Milk protein quantity and quality in low- birthweight infants, I: metabolic responses and effects on growth. *Pediatrics*. 1976 May; 57(5):659-84.

Reichman B, Chessex Ph, Verellen G, Putet G, Smith J, Heim T, Swyer P: Dietary Composition and Macronutrient Storage in Preterm Infants. *Pediatrics*. 1983 Sep; 72(3):322-8.

Riordan J: *Breastfeeding and Human Lactation*. 3. Auflage. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, Mississauga, Barb House, 2005; S.99.

Riskin A, Bader D: Breast is best – human milk for premature infants. *Harefuah*. 2003 Mar; 142(3):217-22,237,236.

Roos R, Genzel- Boroviczény O, Proquitté H: *Checkliste Neonatologie*. 3. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart/ New York, 2008; S. 144.

Rueda R, Ramírez M, García-Salmerón J, Maldonado J, Gil A: Gestational Age and Origin of Human Milk Influence Total Lipid and Fatty Acid Contents. *Ann Nutr Metab*. 1998; 42(1):12-22.

Saarela T, Kokkonen J, Koivisto M: Macronutrient and energy contents of human milk fractions during the first six months of lactation. *Acta Paediatr*. 2005 Sep; 94(9):1176-81.

Schanler R, Shulman R, Lau, Ch: Feeding Strategies for Premature Infants: Beneficial Outcomes of Feeding Fortified Human Milk versus Preterm Formula. *Pediatrics*. 1999 Jun; 103(6 Pt 1):1150-7.

Schulze A: Frühgeborenes und hypotrophes Neugeborenes. In Reinhardt, D: *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 8. Auflage. Springer Verlag Heidelberg, 2007; S. 60.

Shennan DB, Peaker, M: Transport of milk constituents by the mammary gland. *Physiol Rev.* 2000 Jul; 80(3):925-51.

Sinell HJ: Einführung in die Lebensmittelhygiene. 4. Auflage. Parey Verlag Stuttgart, 2004; S. 163.

Souci SW, Fachmann W, Kraut H: „Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwerttabellen“. 5. revidierte und ergänzte Auflage. Medpharm Scientific Publ., Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokio: CRC PRESS, 1994.

Wade S: Use of deuterium oxide to evaluate breast milk output, and breast milk displacement by foods of lactating Senegalese women. 2006. URL: <http://win-2006.org/Win/presentations/Thursday/Beyond%20Energy/Salimata%20Wade.pdf>. Stand: 14.02.2010.

7 Tabellarischer Anhang

Tabelle I Biographische Daten

Laufende Nummer Probe	Laufende Nummer Mutter	Anzahl Kinder	Laufende Nummer Kind	Gestationsalter in SSW	Geburtsgewicht in g	Postpartales Alter bei Probennahme in Tagen
1	1	1	1	30+2	1050	89
2	1	1	1	30+2	1050	93
3	2	2	2	36+0	1700	6
4	3	1	3	33+5	1845	8
5	4	2	4	35+1	2010	5
5	4	2	5	35+1	1750	5
6	5	1	6	30+0	1350	5
7	5	1	6	30+0	1350	25
8	5	1	6	30+0	1350	36
9	5	1	6	30+0	1350	42
10	5	1	6	30+0	1350	50
11	6	1	7	34+2	2245	10
12	6	1	7	34+2	2245	13
13	7	1	8	36+1	3170	6
14	7	1	8	36+1	3170	21
15	8	1	9	39+4	3910	7
16	9	1	10	35+2	2465	6
17	10	1	11	27+1	740	33
18	10	1	11	27+1	740	63
19	10	1	11	27+1	740	67
20	10	1	11	27+1	740	74
21	10	1	11	27+1	740	78
22	10	1	11	27+1	740	100
23	10	1	11	27+1	740	104
24	11	2	12	37+0	1875	4
25	11	2	12	37+0	1875	5
26	11	2	12	37+0	1875	7
27	12	1	13	25+5	740	80

Laufende Nummer Probe	Laufende Nummer Mutter	Anzahl Kinder	Laufende Nummer Kind	Gestationsalter in SSW	Geburtsgewicht in g	Postpartales Alter bei Probennahme in Tagen
28	12	1	13	25+5	740	84
29	12	1	13	25+5	740	91
30	13	1	14	32+0	1300	8
31	13	1	14	32+0	1300	13
32	14	2	15	33+3	1620	15
32	14	2	16	33+3	1900	15
33	14	2	15	33+3	1620	20
33	14	2	16	33+3	1900	20
34	15	1	17	39+0	3080	11
35	16	1	18	32+6	1730	13
36	16	1	18	32+6	1730	27
37	17	1	19	35+3	2410	5
38	17	1	19	35+3	2410	9
39	18	2	20	33+3	1800	18
39	18	2	21	33+3	1855	18
40	18	2	20	33+3	1800	22
40	18	2	21	33+3	1855	22
41	19	1	22	35+3	1650	11
42	20	1	23	30+4	1700	15
43	21	2	24	34+2	2150	7
43	21	2	25	34+2	1715	7
44	21	2	24	34+2	2150	10
44	21	2	25	34+2	1715	10
45	21	2	24	34+2	2150	13
45	21	2	25	34+2	1715	13
46	21	2	24	34+2	2150	17
46	21	2	25	34+2	1715	17
47	22	1	26	31+3	1800	30
48	23	2	27	29+1	1480	27
48	23	2	28	29+1	1400	27
49	24	3	29	34+4	1790	8
49	24	3	30	34+4	2015	8
49	24	3	31	34+4	1795	8

Laufende Nummer Probe	Laufende Nummer Mutter	Anzahl Kinder	Laufende Nummer Kind	Gestationsalter in SSW	Geburtsgewicht in g	Postpartales Alter bei Probennahme in Tagen
50	24	3	29	34+4	1790	15
50	24	3	30	34+4	2015	15
50	24	3	31	34+4	1795	15
51	25	1	32	40+0	3000	7
52	25	1	32	40+0	3000	10
53	26	1	33	39+5	3755	8
54	26	1	33	39+5	3755	10
55	26	1	33	39+5	3755	13
56	27	1	34	32+6	1175	4
57	27	1	34	32+6	1175	6
58	27	1	34	32+6	1175	10
59	27	1	34	32+6	1175	12
60	28	1	35	40+0	3860	11
61	28	1	35	40+0	3860	12
62	28	1	35	40+0	3860	17
63	28	1	35	40+0	3860	21
64	28	1	35	40+0	3860	23
65	29	1	36	39+0	4100	5
66	30	2	37	27+4	1130	14
66	30	2	38	27+4	950	14
67	30	2	37	27+4	1130	20
67	30	2	38	27+4	950	20
68	31	1	39	33+1	2065	4
69	31	1	39	33+1	2065	9
70	32	2	40	34+5	1700	11
70	32	2	41	34+5	2020	11
71	33	1	42	36+4	2800	9
72	33	1	42	36+4	2800	11
73	34	2	43	27+2	975	64
73	34	2	44	27+2	960	64
74	34	2	43	27+2	975	68
74	34	2	44	27+2	960	68
75	34	2	43	27+2	975	75

Laufende Nummer Probe	Laufende Nummer Mutter	Anzahl Kinder	Laufende Nummer Kind	Gestationsalter in SSW	Geburtsgewicht in g	Postpartales Alter bei Probennahme in Tagen
75	34	2	44	27+2	960	75
76	34	2	43	27+2	975	80
76	34	2	44	27+2	960	80

Tabelle II Individuelle Messwerte

Laufende Nummer Probe	Wassergehalt Muttermilch in %	Energiegehalt Trockenmasse in MJ/kg	Gesamtenergiegehalt Muttermilch in kcal/100g	Gesamtenergiegehalt Muttermilch in kcal/100ml
1	85,689	25,583	87,44	90,07
2	87,693	25,051	73,63	75,84
3	88,179	21,383	60,37	62,18
4	90,774	20,988	46,25	47,63
5	90,741	18,715	41,39	42,63
6	88,636	22,334	60,62	62,44
7	88,314	22,185	61,92	63,78
8	87,649	23,320	68,79	70,86
9	86,122	24,908	82,56	85,04
10	89,51	21,270	53,29	54,89
11	87,072	24,345	75,16	77,42
12	87,838	23,900	69,42	71,51
13	88,017	23,134	66,21	68,19
14	86,497	23,309	75,17	77,43
15	88,236	21,208	59,59	61,38
16	87,185	23,674	72,46	74,63
17	89,177	22,642	58,53	60,29
18	87,156	23,309	71,50	73,65
19	88,961	22,622	59,64	61,43
20	88,238	23,090	64,86	66,81
21	87,985	23,714	68,05	70,09
22	88,913	22,177	58,72	60,48
23	88,858	23,002	61,21	63,05
24	89,935	20,157	48,46	49,91
25	89,091	21,717	56,58	58,28
26	89,579	21,349	53,13	54,73
27	86,571	26,082	83,65	86,16
28	87,264	24,096	73,29	75,49
29	88,434	24,629	68,03	70,08
30	88,434	21,690	59,92	61,71
31	86,005	25,313	84,61	87,14

Laufende Nummer Probe	Wassergehalt Muttermilch in %	Energiegehalt Trockenmasse in MJ/kg	Gesamtenergiegehalt Muttermilch in kcal/100g	Gesamtenergiegehalt Muttermilch in kcal/100ml
32	90,526	20,863	47,21	48,62
33	90,257	21,340	49,66	51,15
34	88,504	22,122	60,74	62,56
35	89,873	21,905	52,98	54,57
36	88,798	23,850	63,81	65,73
37	89,503	20,749	52,02	53,58
38	89,523	21,162	52,95	54,54
39	89,340	21,977	55,95	57,63
40	89,994	22,003	52,58	54,16
41	86,843	23,123	72,66	74,84
42	90,082	19,669	46,59	47,99
43	88,875	21,373	56,79	58,49
44	88,235	22,184	62,34	64,21
45	89,912	21,366	51,48	53,02
46	87,977	21,660	62,20	64,07
47	86,690	24,252	77,10	79,41
48	89,425	21,169	53,47	55,07
49	89,016	23,020	60,39	62,20
50	88,219	21,420	60,27	62,08
51	88,350	23,064	64,18	66,10
52	87,841	21,675	62,94	64,83
53	87,012	22,336	69,29	71,37
54	87,374	22,158	66,82	68,82
55	86,379	23,970	77,98	80,32
56	89,969	22,005	52,72	54,30
57	88,058	23,182	66,12	68,10
58	87,362	24,245	73,18	75,38
59	88,366	23,237	64,57	66,50
60	87,931	23,177	66,81	68,81
61	88,272	22,577	63,24	65,13
62	88,733	22,379	60,22	62,03
63	87,334	22,646	68,51	70,56

Laufende Nummer Probe	Wassergehalt Muttermilch in %	Energiegehalt Trockenmasse in MJ/kg	Gesamtenergiegehalt Muttermilch in kcal/100g	Gesamtenergiegehalt Muttermilch in kcal/100ml
64	88,429	21,655	59,84	61,64
65	90,904	19,375	42,09	43,36
66	90,413	19,727	45,17	46,52
67	87,982	24,048	69,02	71,10
68	87,749	22,553	65,99	67,97
69	89,404	20,637	52,23	53,80
70	89,604	20,678	51,34	52,88
71	87,465	23,425	70,13	72,23
72	86,454	24,384	78,89	81,26
73	88,235	22,843	64,19	66,11
74	85,379	26,868	93,82	96,63
75	86,305	25,822	84,46	87,00
76	88,389	23,456	65,05	67,00

Tabelle III Angenommene Energieaufnahme Frühgeborener über Muttermilch und Frühgeborenennahrung

Laufende Nummer Probe	Laufende Nummer Kind	Postpartales Alter bei Probennahme in Tagen	Volumen Muttermilch (Tag der Probennahme) in ml/d	Volumen FG-Nahrung (Tag der Probennahme) in ml/d
1	1	89	Daten fehlen	Daten fehlen
2	1	93	Daten fehlen	Daten fehlen
3	2	6	25	155
4	3	8	95	156
5	4	5	120	85
5	5	5	75	115
6	6	5	60	
7	6	25	Daten fehlen	Daten fehlen
8	6	36	312	
9	6	42	330	
10	6	50	360	
11	7	10	155	
12	7	13	76	228
13	8	6	184	
14	8	21	440	
16	10	6	393	
17	11	33	144	
18	11	63	256	
19	11	67	288	
20	11	74	296	
21	11	78	296	
22	11	100	395	
23	11	104	380	
27	13	80	220	110
28	13	84	330	
29	13	91	197	99
30	14	8	159	
31	14	13	261	
32	15	15	300	
32	16	15	315	

Laufende Nummer Probe	Laufende Nummer Kind	Postpartales Alter bei Probennahme in Tagen	Volumen Muttermilch (Tag der Probennahme) in ml/d	Volumen FG-Nahrung (Tag der Probennahme) in ml/d
33	15	20	55	275
33	16	20	125	250
35	18	13		288
36	18	27	337	133
37	19	5	Daten fehlen	Daten fehlen
38	19	9	Daten fehlen	Daten fehlen
39	20	18	320	
39	21	18	320	
40	20	22	330	
40	21	22	330	
41	22	11	126	96
42	23	15	192	
43	24	7	237	37
43	25	7	215	
44	24	10	328	
44	25	10	280	
45	24	13	341	
45	25	13	277	
46	24	17	358	
46	25	17	300	
47	26	30	Daten fehlen	Daten fehlen
48	27	27	272	
48	28	27	272	
49	29	8	119	146
49	30	8	103	157
49	31	8	119	146
50	29	15	293	40
50	30	15	193	187
50	31	15	293	40
56	34	4	111	
57	34	6	149	
58	34	10	192	

Laufende Nummer Probe	Laufende Nummer Kind	Postpartales Alter bei Probennahme in Tagen	Volumen Muttermilch (Tag der Probennahme) in ml/d	Volumen FG-Nahrung (Tag der Probennahme) in ml/d
59	34	12	186	
66	37	14	12	
66	38	14	10	
67	37	20	51	
67	38	20	26,5	
68	39	4	155	
69	39	9	323	
70	40	11	210	94
70	41	11	231	114
71	42	9	411	
72	42	11	461	
73	43	64	389	
73	44	64	282	
74	43	68	415	
74	44	68	304	
75	43	75	405	
75	44	75	300	
76	43	80	470	
76	44	80	335	

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. med. Dominique Singer für die Bereitstellung des Themas meiner Doktorarbeit und die gute fachliche Betreuung, sowohl während des experimentellen Teils als auch in der Zeit der schriftlichen Ausarbeitung, aussprechen.

Frau Elke Maurer danke ich für die Mithilfe bei der Verarbeitung der Laborproben und Protokollierung der Daten sowie für viele praktische Ratschläge.

Den Schwestern der neonatologischen Stationen der Universitäts-Kinderklinik Würzburg danke ich für die Hilfe bei der Suche nach spendebereiten- und geeigneten Müttern sowie für das Abfüllen der Milchproben.

Ein großes Dankeschön auch an die Mitarbeiter der Abteilung für pharmazeutische Technologie am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, die die Nutzung ihrer Gefriertrocknungsanlage erlaubten und sich bei der Aufarbeitung der Proben stets hilfsbereit zeigten.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten und deren motivierender Unterstützung ich mir jederzeit sicher sein kann und konnte.

Lebenslauf

Name: Anemone Cornelia Buss
Geburtstag: 22. Juli 1979
Geburtsort: Simmern
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbesuch:

1990-1996 Max-Planck-Gymnasium, Trier
1996-1997 Clay High School, Oregon, Ohio, USA
Abschluss: American High School Diploma
1997-1999 Max-Planck-Gymnasium, Trier
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

09/1999-07/2000 Université Paul Valéry, Montpellier, Frankreich
2 Semester Französisch-Sprachkurs
(Diplôme spécial d'études françaises 3ème degré)
10/2000-09/2002 Universität Ulm:
Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums
08/2002 Ärztliche Vorprüfung
10/2002-03/2007 Julius- Maximilians-Universität Würzburg:
Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums
08/2003 1. Staatsexamen
04/2006 2. Staatsexamen
05/2007 3. Staatsexamen

Famulaturen:

02/2003 Allgemeinchirurgie, Elisabeth-Krankenhaus Trier
03/2004 Pädiatrie, Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier
09/2004 Pädiatrie, Clínico Universitario Zaragoza, Spanien

03-04/2005 Allgemeinartzpraxis Dres. med. Potrawa/Hausmann,
Würzburg

Praktisches Jahr:

04-08/ 2006 Chirurgie: School of Medicine, Rochester, New York,
USA sowie Zentrum für Operative Medizin der
Universitätsklinik Würzburg

08-12/2006 Innere Medizin: Hôpital universitaire St. Eloi, CHRU
Montpellier, Frankreich

12/2006-03/2007 Kinderheilkunde: Kinderklinik der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg

Stipendium:

Frühjahr 2006 Homberger Stipendium der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg im Rahmen des
Auslandsaufenthaltes an der University of Rochester,
New York, USA

Berufliche Tätigkeit:

Seit 10/2007 Assistenzärztin für Pädiatrie, Klinik für Kinder und
Jugendliche, Klinikum Nürnberg