

**2. interdisziplinärer Workshop der SGA-Syndrom Arbeitsgruppe  
13.–14. Februar 2004**

**SGA-Syndrom: Ernährung und Wachstum  
Intrauterine und postnatale Ernährungseinflüsse  
auf die Entwicklung des Kindes**

**Herausgegeben von Prof. Dr. med. Siegfried Zabransky**

(Institut für Pädiatrische Endokrinologie und Präventivmedizin, Homburg/Saar)  
in Zusammenarbeit mit der multidisziplinären Arbeitsgruppe der Universitäts-Frauen- und  
Kinderkliniken Berlin – Bonn – Erlangen – Frankfurt/Main – Gießen – Homburg/Saar – Magdeburg  
und Kliniken in Saarbrücken

**unter Mitarbeit von**

**K. Bauer, H. Böhles, I. Brandt, P. Bung, J. Dötsch, Th. Eggermann, Th. Harder,  
F. Haverkamp, W. Herrmann, M. Kirschbaum, U. Meißner, J. Möller, R. Obeid,  
I. Östreicher, U. Piro, A. Plagemann, Chr. Plank, M. Ranke, R. Schild, E. Schoof,  
R. Schweizer, R. Stillger, H. Wollmann**

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Ein Titeldatensatz für diese Publikation ist bei  
der Deutschen Bibliothek erhältlich

© 2004 Jonas Verlag  
für Kunst und Literatur GmbH  
Weidenhäuser Straße 88  
D-35037 Marburg  
[www.jonas-verlag.de](http://www.jonas-verlag.de)

Druck: Fuldaer Verlagsanstalt

ISBN 3-89445-340-0

# 13. Muttermilch für kleine Frühgeborene – Was ist bewiesen?

Walter Mihatsch

Für die Ernährung Frühgeborener wird Frauenmilch im Vergleich zu Formulamilchen generell als vorteilhafter eingeschätzt. Bei Diskussionen, wodurch die Vorteile wissenschaftlich belegt sind, stellen sich folgende Fragen:

1. Woran sollen die Vorteile der Frauenmilch-Ernährung für kleine Frühgeborene gemessen werden?
2. Welches Studiendesign ist für eine derartige Untersuchung optimal?
3. Welche Vorteile sind nachgewiesen?
4. Gibt es Nachteile/Unsicherheiten bei der Verwendung von Frauenmilch?

## **Ad 1: Woran soll gemessen werden, ob Frauenmilch-Ernährung für kleine Frühgeborene vorteilhaft ist?**

Frauenmilch- und formulaernährte Frühgeborene wurden in bisher veröffentlichten klinischen Studien bezüglich zahlreicher klinisch relevanter Kriterien verglichen. Unter anderem wurden folgende gesundheitlichen Vorteile der Frauenmilch für Frühgeborene postuliert: Schutz vor Infektionen, NEC, Allergien und plötzlichem Kindstod, eine bessere intellektuelle, kognitive und neurologische Entwicklung und eine bessere Sehschärfe. Darüber hinaus werden aber auch gesundheitliche Langzeiteffekte wie ein Schutz vor Malignomen, Diabetes mellitus Typ I und II, Adipositas, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, multipler Sklerose, Schizophrenie und Atherosklerose postuliert.

## **Ad 2: Wie muss eine Studie durchgeführt sein, um Vorteile von Frauenmilch beweisen zu können?**

Bei der überwiegenden Anzahl klinischer Studien zum Einfluss von Frauen- oder Muttermilchernährung bei Frühgeborenen handelt es sich um retro- oder prospektive Beobachtungsstudien (Kohortenstudien). Muttermilch- bzw. frauenmilchernährte Frühgeborene werden mit mehr oder weniger geeigneten Kontrollgruppen von mit Formelnahrung ernährten Frühgeborenen verglichen. Jetzt hängt aber die Entscheidung einer Mutter Milch für ihr Frühgeborenes abzapfen bzw. das Kind zu stillen nicht allein von der klinischen Situation, sondern auch von Alter, Schulbildung und sozialer Stellung der Mutter, Geburtsmodus, der Anzahl vorausgegangener Geburten und dem Geschlecht des Kindes ab (1). So waren eine weiterführende Schulbildung, verheiratet sein, ein Alter über 20 Jahre, die Geburt des ersten Kindes und ein männliches Geschlecht des Kindes mit Stillen bzw. Muttermilchernährung assoziiert. Derartige Einflussfaktoren werden Confounder oder Störgrößen genannt.

Einzelne Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) sind genauso wenig wie Metaanalysen von Kohortenstudien in der Lage zu beweisen, ob beobachtete Unterschiede zwischen den Gruppen auf unterschiedliche Ernährung (Muttermilch oder Formelnahrung) oder Unterschieden in der Häufigkeit des Auftretens einzelner Confounder beruhen. Beobachtungsstudien sind geeignet eine Hypothese zu generieren, sie können aber keine Hypothesen beweisen. Das gilt selbstverständlich auch für prospektive Kohortenstudien. Trotz der besseren Datener-

fassung kann auch hier keine Beweiskraft erreicht werden.

Die Bedeutung von Störgrößen oder Confoundern möchte ich exemplarisch an einer Kohortenstudie von Jacobson SW et al. (2) illustrieren (Abb. 1). Hier wurden gestillte Säuglinge mit 4 und mit 11 Jahren mit Hilfe eines Intelligenztestes untersucht und mit einer Kohorte nicht gestillter Kinder verglichen. Mit Muttermilch ernährte Kinder waren in einer ersten Analyse signifikant ( $p < 0,01$ ) intelligenter als nicht gestillte Kinder. Wurden die soziale Schicht und die Schulbildung der Mutter in einer Störgrößen-Korrektur berücksichtigt, blieb der Vorteil der Muttermilch erhalten, jedoch war der Effekt geringer ( $p < 0,05$ ). Wurde in einem abschließenden Modell auch der IQ der Mutter berücksichtigt, ließ sich ein starker positiver Zusammenhang zwischen mütterlichem und kindlichem IQ nachweisen ( $p < 0,001$ ), während Muttermilch, soziale Schicht und Schulbildung nach Störgrößenkorrektur bedeutungslos erschienen.

Die Intelligenz der Mutter ist also eine wichtige Störgröße im Zusammenhang zwischen Stillen und kognitiver Entwicklung des Kindes. Ist eine Störgröße einmal identifiziert, kann sie auch in anderen Kohortenstudien berücksichtigt werden – so wie hier geschehen. Nicht be-

kannte Störgrößen können aber auch nicht berücksichtigt werden.

Bei der Entscheidung einer Mutter ihr Kind zu stillen bzw. Milch abzupumpen handelt es sich letztendlich immer um eine höchst persönliche, intime Entscheidung, so dass keine Gruppe stillender Mütter in jeder Hinsicht einer anderen Gruppe nicht stillender Mütter gleichen wird.

Die einzige Möglichkeit bekannte und unbekannt Störgrößen adäquat zu berücksichtigen ist die Randomisierung. In randomisierten Interventionsstudien werden nämlich bekannte und unbekannt Störgrößen durch die angenommene Gleichverteilung aller Eigenschaften eliminiert.

Konfirmative Beweiskraft kann mit Hilfe einer randomisierten prospektiven Studie nur dann erreicht werden, wenn über die Randomisierung hinaus folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Vorab Formulierung einer quantifizierbaren und spezifizierbaren Hypothese
2. Festlegung eines primären Zielkriteriums
3. Prospektive Fallzahlberechnung vor Studienbeginn
4. Korrekte geblindete Randomisierung
5. Anonyme/Geblindete Auswertung der Zielgröße
6. Korrektur für multiples Testen

## Einfluß von Muttermilchernährung auf den IQ mit 4-11 Jahren (Jacobson et al., Pediatrics 1999)

Muttermilchernährung	***
Muttermilchernährung	*
- soziale Schicht	**
- Schulbildung	*
Muttermilchernährung	-
- soziale Schicht	-
- Schulbildung	-
- IQ der Mutter	****

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,025$ ; \*\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*\*  $p < 0,001$  Stepwise multiple regression

Abbildung 1

Nicht einhalten dieser Kriterien führt dazu, dass eine Studie nicht als Evidenz mit konfirmativer Beweiskraft herangezogen werden kann. Werden diese Kriterien aber herangezogen, bleiben kaum Studien übrig, die zur Beantwortung der eingangs gestellten Frage herangezogen werden können.

### Ad 3: Welche Vorteile der Muttermilchernährung bei Frühgeborenen sind nachgewiesen?

Es existiert keine einzige Studie mit konfirmativer Beweiskraft für gesundheitliche Vorteile von Frauenmilch für Frühgeborene. Die derzeit umfassendste und beste Studie zur Bedeutung von Frauenmilch für die Frühgeborenenernährung wurde 1982–1984 von A. Lucas an 502 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1850g an 3 englischen Kliniken (Cambridge, Ipswich und King's Lynn) durchgeführt. Frühgeborenenernährung oder Frauenmilch (Milchbank) wurden randomisiert in dieser multizentrischen Studie dann gefüttert (Schicht A) bzw. zugefüttert (Schicht B) wenn Muttermilch nicht bzw. nicht ausreichend verfügbar war. Die Interventionsdauer war sehr kurz und betrug im Durchschnitt 3 Wochen. Das primäre Zielkriterium der Studie war Wachstum und wie die energetische Zusammensetzung der Nahrungen vermuten ließ, wuchsen die Kinder in der

Frauenmilchgruppe signifikant langsamer (Abb. 2) (3).

Die wichtigsten sekundären Zielkriterien waren kognitive Funktion/neurologische Entwicklung (Vorteil zugunsten der Frühgeborenenernährung mit 9 Monaten, Abb. 3 (4); kein Unterschied mit 18 Monaten, Abb. 4 [5]), NEC (kein Unterschied(6)) und Entwicklung allergischer Erkrankungen (kein Unterschied [7]).

Mit 7,5–8 Jahren (1990–1992) wurden die Kinder mit Hilfe eines Intelligenztestes (HAWIK) nachuntersucht, aber das Ergebnis wurde noch nicht veröffentlicht. Es wurden lediglich die Ergebnisse (IQ) ausgewählter Kinder im Sinne einer Kohortenstudie veröffentlicht, die die Frage, ob durch 3 Wochen Ernährung mit Frauenmilch in den ersten Lebenswochen bei Frühgeborenen ein höherer IQ im Schulalter erreicht werden kann, nicht beantworten können.

Die Ergebnisse dieser randomisierten Studie erscheinen ernüchternd, nachdem in Subgruppenanalysen und Vergleichen mit Kindern einer anderen Studie Vorteile zugunsten von Frauenmilch im Vergleich mit einer herkömmlichen Säuglingsnahrung gefunden worden waren. Allerdings ist diese 20 Jahre alte Studie nur eingeschränkt auf die heutige Situation übertragbar, da Frauen-/Muttermilch nicht supplementiert wurde und da die verwendete Frühgeborenenernährung nicht den heutigen Ansprüchen genügt.

## Neonatales Wachstum

(Morley R et al. Am J Clin Nutr 2000;71:822-8)

	Frauenmilch (Milchbank)	Frühgeborenen- Nahrung	P
Follow up	212 von 253	211 von 249	
Gewicht (g/kg/d)	13.5 ± 3.5	15.9 ± 4.2	P<0.001
Länge (mm/d)	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.6	P<0.03
Kopfumfang (mm/d)	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.5	P<0.005

Abbildung 2

# Knobloch Entwicklungstest mit 9 Monaten

(Lucas A et al. Arch Dis Child 1989;64:1570-78)

	Frauenmilch	FG-Nahrung	Vorteil FG-Nahrung (95% CI)
<b>Schicht A</b>	N=62 97.2 (8.5)	N=48 98.2 (11.0)	-2.7 bis 4.8
<b>Schicht B</b>	N=133 98.2 (10.1)	N=126 101.2 (10.5)	(p<0.025) 0.5 bis 5.6
<b>Alle</b>	N=195 97.9 (9.6)	N=174 100.4 (10.7)	(p<0.025) 0.5 bis 4.6

Abbildung 3

## Bayley mit 18 Monaten (MW, SEM)

(Lucas A et al. Arch Dis Child 1994;70:F141-6)

	Frauenmilch	FG-Nahrung	Vorteil FG-Nahrung (95% CI)
<b>Schicht A</b>	N=62	N=52	
(ohne CP) MDI	94.8 (2.1)	95.3 (2.7)	0.5 (-6.2 to 7.1)
PDI	93.0 (1.8)	94.2 (2.2)	1.2 (-4.4 to 6.8)
<b>Schicht B</b>	N=134	N=139	
(ohne CP) MDI	102.2 (1.7)	103.8 (1.7)	1.6 (-3.1 to 6.2)
PDI	95.5 (1.3)	94.5 (1.4)	-1.0 (-4.8 to 2.7)
<b>Alle</b>	N=212	N=210	
MDI	98.6 (1.3)	100.1 (1.5)	1.5 (-2.4 to 5.4)
PDI	92.2 (1.2)	90.9 (1.3)	-1.25 (-4.8 to 2.3)

Abbildung 4

### Ad 4: Gibt es Unsicherheiten in der Verwendung von Frauenmilch?

Es gibt folgende nachgewiesenen Unsicherheiten in der Verwendung von Frauenmilch für Frühgeborene:

1. Reife Frauenmilch enthält nicht die Nährstoffmenge, um den Bedarf Frühgeborener bei einer Trinkmenge von 1.60 ml/kg/d zu decken.
2. Die Nährstoffkonzentration reifer Frauenmilch schwankt in klinisch relevantem Ausmaß, so dass eine pauschale Supplementierung mit 3–5g Supplement dem Bedarf einzelner Frühgeborener nicht gerecht wird.
3. 95% aller CMV positiven Frauen scheiden während der Laktation CMV aus und setzen ihr Frühgeborenes einer vertikalen Transmission von CMV aus, die bei sehr

- unreifen Frühgeborenen einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen kann.
4. Frauenmilch ist häufig bakteriell kontaminiert. Es gibt keine wissenschaftlichen Er-

kenntnisse darüber, bis zu welcher Keimzahl (abhängig von der Spezies?) rohe Frauenmilch unbedenklich gefüttert werden kann.

## Literatur

1. Lucas A, Cole TJ, Morley R, Lucas PJ, Davis JA, Bamford MF, et al. Factors associated with maternal choice to provide breast milk for low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1988;63(1):48-52.
2. Jacobson SW, Chiado LM, Jacobson JL. Breastfeeding effects on intelligence quotient in 4- and 11-year-old children. *Pediatrics* 1999;103(5):e71.
3. Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000;71(3):822-8.
4. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Davis JA, Bamford MF, et al. Early diet in preterm babies and developmental status in infancy. *Archives of Disease in Childhood* 1989;64(11):1570-8.
5. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1994;70(2):F141-6.
6. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990;336(8730):1519-23.
7. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *Bmj (Clinical Research Ed.)* 1990;300(6728):837-40.