

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Dortmund gGmbH
-Direktor: Prof. Dr. med. N. Wagner-

**Verlaufsbeobachtung des Mineralstoff-Stoffwechsels
anhand von Urin- und Serumproben bei kleinen
Frühgeborenen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Christodoulou, Maria

aus Dortmund

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. E. Harms

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H. Kalhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2008

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Klinikum Dortmund gGmbH

-Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Wagner-

Referent: Univ.-Prof. Dr. E. Harms

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. H. Kalhoff

ZUSAMMENFASSUNG

Verlaufsbeobachtung des Mineralstoff-Stoffwechsels anhand von Urin- und Serumproben bei kleinen Frühgeborenen

Christodoulou Maria

Einleitung: Frühgeborene weisen in der postnatalen Wachstumsphase einen hohen Bedarf an Mineralstoffen auf; bei entwicklungsbedingter Unreife der Nieren besteht aber auch ein erhebliches Risiko zur Entwicklung einer Nephrocalcinose. In der vorliegenden Arbeit werden Parameter des Mineralstoff-Stoffwechsels in Serum bzw. Urin bei kleinen Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen untersucht.

Methode: In einer prospektiven Studie wurden bei kleinen Frühgeborenen regelmäßig Parameter des Mineralstoff-Stoffwechsels in Serum- und Urinproben gemessen und mit Ultraschall Veränderungen in Richtung einer Nephrocalcinose dokumentiert. Zusätzlich wurden retrospektiv verglichen Frühgeborene mit Entwicklung einer Nephrocalcinose und einer pair-matched Vergleichsgruppe ohne Nephrocalcinose.

Ergebnisse: Mit dem Lebensalter stieg die Konzentration von Kreatinin, Calcium und Phosphat im Urin. Frühgeborene mit Entwicklung einer Nephrocalcinose zeigten in der ersten Lebenswoche häufiger eine metabolische Azidose und mit zwei Lebenswochen ein niedrigeres Serumphosphat bzw. ein höheres Calcium/Kreatinin im Spontanurin.

Diskussion: Für ein Monitoring des Mineralstoff-Stoffwechsels bei kleinen Frühgeborenen sind neben den üblichen Serumparametern Kontrollen aus Spontanurinproben sinnvoll (die vorgelegten Messdaten ergänzen die bisher nur spärlichen Literaturangaben). Die Befunde könnten dafür sprechen, dass Imbalancen der Säure-Basen Regulation bzw. Mineralisationsstörungen in den ersten Lebenswochen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Nephrocalcinose bei Frühgeborenen assoziiert sind.

Tag der mündl. Prüfung: 11.02.2008

Gewidmet

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Klinisches Problem und Studienplanung.....	6
1.2 Knochenmineralisation bei Frühgeborenen.....	8
1.3 Mineralstoffzufuhr von Frühgeborenen.....	10
1.3.1 Gesichtspunkte bezüglich der Menge der zugeführten Mineralstoffe.....	10
1.3.2 Muttermilch mit Supplement versus Formula für Frühgeborene.....	12
1.3.3 Ansätze zur Berechnung des Mineralstoffbedarfes.....	12
1.4 Empfehlungen zu Zufuhrmengen von Calcium und Phosphat bei Frühgeborenen.....	13
1.5 Risikofaktoren für Mineralisation und Mineralstoffausscheidung im Urin	15
1.5.1 Diuretika, insbesondere Furosemid.....	15
1.5.2 Corticoide, insbesondere Dexamethason.....	16
1.5.3 Motorische Aktivität.....	16
1.5.4 Hormonelle Einflüsse, insbesondere Steroidhormone.....	17
1.5.5 Zusätzliche Substanzen im Urin, insbesondere sogenannte inhibitorische und lithogene Substanzen.....	17
1.5.6 Säure-Basen-Status, insbesondere metabolische Azidose.....	17
1.6 Möglichkeiten zur individuellen Kontrolle des Mineralstoff-Stoffwechsels.....	18
1.7 Fragestellungen.....	19

2 Methodik

2.1 Probanden und Ablauf der Studie.....	21
2.2 Ernährungsaufbau der Patienten.....	23
2.3 Zusammensetzung der oralen Nahrung.....	25
2.4 Wichtige Parameter zur Verlaufskontrolle in der prospektiven Studie.....	26
2.4.1 Urin.....	26
2.4.2 Serum.....	26
2.4.3 Ultraschalluntersuchungen.....	27
2.5 Laboranalysen.....	29
2.6 Statistik.....	29

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der Spontanurinproben.....	30
3.1.1 Kreatininkonzentration im Urin.....	30
3.1.2 Calciumkonzentration im Urin.....	31
3.1.3 Normierte (Kreatinin) Calciumkonzentration im Urin.....	32
3.1.4 Phosphatkonzentration im Urin.....	33
3.1.5 Normierte (Kreatinin) Phosphatkonzentration im Urin.....	34
3.2 Analyse der Serumproben.....	36
3.2.1 Kreatininkonzentration im Serum.....	36
3.2.2 Calciumkonzentration im Serum.....	37
3.2.3 Phosphatkonzentration im Serum.....	38
3.2.4 Alkalische Phosphatase-Werte im Serum.....	39
3.3 Datenanalyse (Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Urin- bzw. Serumparameter aus 3.1 und 3.2).....	41
3.4 Ernährung, Wachstum und Urinexkretion.....	42
3.5 Übersicht von Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose.....	44
3.6 Retrospektive Analyse der Spontanurinproben für Frühgeborene mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose.....	46
3.6.1 Kreatininkonzentration im Urin.....	46
3.6.2 Calciumkonzentration im Urin.....	47
3.6.3 Normierte (Kreatinin) Calciumkonzentration im Urin.....	48
3.6.4 Phosphatkonzentration im Urin.....	49
3.6.5 Normierte (Kreatinin) Phosphatkonzentration im Urin.....	50
3.7 Retrospektive Analyse der Serumproben bei Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose.....	52
3.7.1 Kreatininkonzentration im Serum.....	52
3.7.2 Calciumkonzentration im Serum.....	53
3.7.3 Phosphatkonzentration im Serum.....	54
3.7.4 Alkalische Phosphatase-Werte im Serum.....	55
3.8 Retrospektive Analyse von Zufuhr und Urinausscheidung (geschätzt) von Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose.....	57
3.9 Übersicht der Mittelwerte aus Untergruppen und 95% Konfidenzintervall der Gesamtgruppe (Gruppe A)	59

4 Diskussion

4.1 Konzeption der Studie.....	61
4.1.1 Patienten.....	61
4.1.2 Auswertung/Analyse.....	61
4.2 Untersuchungen.....	62
4.2.1 Serum.....	62
4.2.2 Urin.....	62

4.3 Ultraschall.....	65
4.3.1 Diagnose der Nephrocalcinose.....	65
4.3.2 Standardisierung.....	67
4.3.3 Befundkontrolle (externer Gutachter).....	67
4.4 Ernährung, Wachstum und Daten des Mineralstoff-Stoffwechsels bei kleinen Frühgeborenen in den ersten 6 Lebenswochen.....	67
4.5 Auftreten einer Nephrocalcinose.....	68
4.6 Mineralstoffumsatz bei Frühgeborenen – Diskussion der retrospektiven Analyse.....	69
4.7 Vorschläge für ein Monitoring des Mineralstoff-Stoffwechsels bei kleinen Frühgeborenen	70
4.8 Zusammenfassung.....	72
Literaturverzeichnis.....	74
Lebenslauf.....	89
Danksagung	90

1 Einleitung

1.1 Klinisches Problem und Studienplanung

In den letzten Jahrzehnten sind große Fortschritte in der klinischen Betreuung von Frühgeborenen gemacht worden. Durch die medizinische Weiterentwicklung werden immer mehr Frühgeborene, auch extrem unreife Patienten, erfolgreich behandelt. Als Folge der entwicklungsbedingt noch beeinträchtigten Organfunktion ist in vielen Bereichen in der Versorgung von Frühgeborenen allerdings ein anderes Vorgehen notwendig als bei reifgeborenen Kindern.

Die hohe Inzidenz von Mineralisationsstörungen bei Frühgeborenen unter Ernährung mit Muttermilch bzw. mit Formulanahrung für reife Neugeborene in den 70er und 80er Jahren hat gezeigt, dass es besonderer Bemühungen bedarf, für eine ausreichende Knochenmineralisation der Frühgeborenen zu sorgen.

Während der letzten drei Monate der Schwangerschaft nimmt der Fetus von ca. 1000g auf ca. 3500g zu und lagert dabei in Abhängigkeit von der Wachstumsrate täglich 100-250 mg Calcium/kg KG bzw. 50-150 mg Phosphat/kg KG ein (56, 70). Aktive Transportmechanismen der Plazenta gewährleisten einen hohen intrauterinen Serumspiegel von Calcium und Phosphat und ergänzen die physiologisch noch eingeschränkte renale Ausscheidungskapazität.

Nach Meinung vieler Experten stellt Frauenmilch auch für Frühgeborene die optimale Nahrung dar. Frauenmilch bietet allerdings selbst bei einer Zufuhr von 200ml/kg/Tag höchstens 60 mg Calcium bzw. 30 mg Phosphat/kg/Tag, so dass Frühgeborene die intrauterinen Mineralisationsraten des Skeletts nicht erreichen können. Darüber hinaus zeigen Bilanzuntersuchungen, dass nur 50-70% des Calciums aus Frauenmilch absorbiert werden; die Phosphatabsorption aus Frauenmilch liegt bei ca. 90% (siehe z.B. 94).

Vor Einführung einer Supplementierung mit Calcium und Phosphat waren stoffwechselbedingte Knochenerkrankungen bei Frühgeborenen unter Muttermilchernährung zu Beginn der 80er Jahre weit verbreitet. Histologische (77) und auch klinische Studien (87, 80, 88) hatten in den 80er Jahren die postnatale Zufuhr von Calcium und Phosphat als entscheidenden Faktor in der Entwicklung und

auch Prävention (89, 93, 33, 57) der Knochenmineralisationsstörung bei Frühgeborenen ausgewiesen.

Für die klinische Betreuung von Frühgeborenen stellt sich die Frage, welche Zufuhr an Calcium und Phosphat (bzw. Vitamin D) eine bestmögliche postnatale Skelettentwicklung gewährleistet, unter gleichzeitiger Berücksichtigung möglicher klinischer Risiken.

Ein Risiko stellt für Frühgeborene unter Frauenmilchernährung und Supplementierung mit Mineralstoffen die Entwicklung einer Nephrocalcinose dar, also einer Ablagerung von Calciumsalzen in den Nierentubuli. Ursächlich hierfür sind einerseits Imbalancen der Mineralisation und andererseits die geringe renale exkretorische Kapazität, die durch die physiologische Unreife der Nieren bedingt ist. Mit der Sonographie als Standardmethode für die Diagnose (39), liegt die Häufigkeit einer Nephrocalcinose bei Frühgeborenen zwischen 2,5% und 64% (36, 38, 92, 55, 79).

Frühes Gestationsalter und Geburtsgewicht sind bekannte klinische Faktoren, die das Risiko für die Entstehung einer Nephrocalcinose erhöhen (103, 1). Hyperkalziurie, z.B. induziert durch eine Furosemid- oder Dexamethasonbehandlung, spielt ebenfalls eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Nephrocalcinose (38, 37).

Des Weiteren sind in den letzten Jahren mehrere lithogene (Oxalat) und inhibitorische (Citrat, Magnesium) Substanzen als mögliche modifizierende Faktoren während der Entwicklung einer Nephrocalcinose bei Frühgeborenen untersucht worden (10, 17, 34, 98, 26).

In der vorliegenden Arbeit soll bei Frühgeborenen regelmäßig prospektiv die Ausscheidung von Calcium und Phosphat in einzelnen Urinproben untersucht werden. Weiterhin werden mögliche Beziehungen zu Serumparametern des Mineralstoff-Stoffwechsels bzw. auch zu den Daten für die Zufuhr der Mineralstoffe untersucht.

In der Analyse des Mineralstoffumsatzes der Frühgeborenen wird dabei besonders Gewicht gelegt auf eine Darstellung des möglichen Einflusses pathophysiologischer Bedingungen / Einflussfaktoren. Neben allgemeinen patientenspezifischen Daten wie Reife, Gewicht und Säure-Basen-Status bei Entbindung, sollen auch orientierend Faktoren wie Medikation (insbesondere Diuretika, Cortikoide, Theophyllin),

Beatmung, Länge und Häufigkeit der Antibiotikatherapie und Krankenhausaufenthaltsdauer analysiert werden.

Zusätzlich erfolgt eine Analyse pathophysiologischer Rahmenbedingungen, getrennt bei Frühgeborenen mit und Frühgeborenen ohne spontane Entwicklung einer Nephrocalcinose.

1.2 Knochenmineralisation bei Frühgeborenen

Prinzipiell erfolgt die Knochenmineralisation wie folgt:

Bei der enchondralen Ossifikation, die an den Metaphysenenden der langen Röhrenknochen beobachtet wird, stirbt Knorpelgewebe ab. Es kommt dann zur Infiltration durch Osteoblasten, die Osteoid bilden und den Knorpel ersetzen (zur Übersicht der embryonalen Knochenbildung siehe z.B. 32).

Bei der desmalen Ossifikation, die in den platten Knochen beobachtet wird, erscheinen die Osteoblasten in einer unreifen Bindegewebsmatrix. Reihen aus plumpen Osteoblasten legen die lamelläre Knochenmatrix nieder. Sie werden in den Knochen eingeschlossen und verbleiben dann in kleinen Lakunen als Osteozyten. Während der osteoblastischen Aktivität wird alkalische Phosphatase in die lokale Gewebsflüssigkeit freigesetzt und gelangt dann ins Blut.

Die in den Knochenlakunen liegenden Osteozyten haben lange sich verzweigende Fortsätze, die die feinen Knochenkanäle penetrieren. Ihre Funktion ist die Kontrolle und der Erhalt der Integrität der Knochenmatrix einschließlich des Gehalts an kristallinem Calcium, insbesondere die Calciumfreisetzung in die Blutbahn ohne Zerstörung der Matrix. Dieser Prozess wird als Osteolyse bezeichnet.

Das knöcherne Skelett funktioniert als Calciumreservoir und reagiert prompt auf schon geringe Änderungen des Plasmaspiegels. Diese Reaktion wird hauptsächlich durch eine Direktwirkung des Parathormons auf den Knochen kontrolliert; Parathormon induziert Osteolyse und Osteoklasie. Das Kalzitinin antagonisiert die Wirkung des Parathormons (59, 60).

Die Mineralstoffe werden im Knochen als Apatit abgelagert. Eine ungenügende Aufnahme von Calcium und Phosphat hat eine unzureichende Mineralisation des Skeletts zur Folge (4, 64). Bei Frühgeborenen mit unzureichender Mineralisation sind unter anderem spontane Frakturen beschrieben (zur Übersicht: 101).

Beim Aufbau von Knochensubstanz besteht zwischen den Elementen Calcium und Phosphat eine wechselseitige Abhängigkeit. Untersuchungen an Feten haben gezeigt, dass Calcium- und Phosphatgehalte des fetalen Körpers proportional zum Gewicht zunehmen. Das Ziel ist es eine ähnliche Situation auch postpartal bei Frühgeborenen zu erreichen.

Das Calcium: Phosphat-Verhältnis im gesamten Körper liegt bei Früh- und Neugeborenen konstant bei 1,3 (molare Relation) bzw. bei 1,69, bezogen auf das Gewicht. 20% des Phosphatgehaltes sind in den Zellen als RNS, DNS, ATP usw. vorhanden. Die restlichen 80% finden sich in den Knochen.

Dagegen sind 97% des gesamten Calciums in den Knochen inkorporiert. Calcium und Phosphat werden in den Knochen als Apatit abgelagert: $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH},\text{F})$. Sie sind im Apatit in einem festgelegten Verhältnis vertreten: $\text{Ca}:\text{P}=1,67$ (molare Relation) bzw. 2,16 (bezogen auf das Gewicht). Es ist wichtig, diese Quotienten bei der Betrachtung des Calcium- und Phosphatbedarfs des Früh- und Neugeborenen zu berücksichtigen, da im Apatit des Knochens Calcium nur in einem bestimmten Verhältnis zu Phosphat eingelagert werden kann und umgekehrt (80, 70).

Der Bedarf an Mineralstoffen ist während des pränatalen Wachstums hoch. Die fetale Calciumeinlagerung ist schon durch Shaw, Ziegler et al. und Voyer et al. (102, 119, 109) errechnet worden. Sie benutzten dazu die Daten der Gesamtkörperanalysen bei Feten unterschiedlichen Gestationsalters und Gewichts (102, 114, 109, 119). Diese Daten zeigen eine enge lineare Beziehung zwischen Calciumgehalt und Körpergewicht des Feten. Untersuchungen von Pohlandt zeigen eine Spitze der Calciumeinlagerung um die 30. Gestationswoche in Höhe von 145-150 mg/kg; Phosphat wird in Abhängigkeit von der Wachstumsrate in Höhe von 50-150 mg/kg Körpergewicht eingelagert. Das bedeutet keine erhöhte Calciumkonzentration im Fetus, sondern reflektiert lediglich die maximale Gewichtszunahme in dieser Zeit der Schwangerschaft. Die Einlagerung nimmt zum Ende der Schwangerschaft ab, entsprechend der verminderten Wachstumsgeschwindigkeit in dieser Zeit als Folge einer zunehmenden Plazentainsuffizienz (84).

1.3 Mineralstoffzufuhr von Frühgeborenen

Für die Ernährung von Neugeborenen ist Muttermilch als Goldstandard der Natur zu werten. Frauenmilch weist einen Gehalt von etwa 29 mg/dl Calcium und 15 mg/dl Phosphat auf. Die Konzentrationsunterschiede in der Milch zwischen Müttern von Frühgeborenen und Müttern von reifen Neugeborenen sind nicht größer als die (klinisch durchaus relevanten) Unterschiede zwischen verschiedener Mütter reifgeborener Kinder (110). Bei gestillten Neugeborenen wird die Skelettmineralisation durch die Phosphatzufuhr limitiert (66).

Frühgeborene befinden sich bezüglich des Calcium- und Phosphatstoffwechsels in einer schwierigen Lage (6, 8). Ein Frühgeborenes von 1,5 kg nimmt täglich wie ein reifes Neugeborenes um 30 g zu. Beide haben also denselben absoluten Calcium- und Phosphatbedarf. Das Frühgeborene trinkt zwar dieselbe Menge pro Kilogramm Körpergewicht, die absolute Trinkmenge ist jedoch wesentlich geringer. Um gleiche Mengen an Calcium und Phosphat zuzuführen, müsste die Milchnahrung des Frühgeborenen deshalb eine ca. 2,3-mal höhere Calcium- und Phosphatkonzentration aufweisen als Muttermilch (zur Übersicht siehe 51).

1.3.1 Gesichtspunkte bezüglich der Menge der zugeführten Mineralstoffe

Die Zufuhr der theoretisch erwünschten sehr hohen Mengen von Calcium und Phosphat stellt die Lebensmitteltechnologie vor noch nicht vollständig gelöste Fragen und ist auch mit klinischen Risiken verbunden. Bei Milchnahrungen mit sehr hohem Calcium- und Phosphatgehalt muss unter technischen Gesichtspunkten mit der Möglichkeit der Ausfällung von Proteinen während der Produktion, einer Inhomogenität der Charge und ggf. auch mit der Ausfällung von Calcium-Salzen bei langer Lagerung gerechnet werden.

Unter klinischen Aspekten können hohe Konzentrationen von Calcium und Phosphat im Darm durch die Verbindung mit langkettigen, gesättigten Fettsäuren die Fett- und Energieaufnahme verringern und durch die massenhafte Ausfällung der Kalkseifen einen Obstruktionsileus auslösen. Eine befürchtete Verschlechterung der intestinalen Eisenabsorption durch hohe intraluminalen Calcium- und Phosphatkonzentrationen hat sich erfreulicherweise nicht regelhaft gezeigt. Eine individuell oder passager

besonders günstige intestinale Calcium-Absorptionsrate kann aber zu einer ausgeprägten Hyperkalziurie, einer Nephrocalcinose oder Urolithiasis führen (67). Probleme können z.B. bei zu rascher Erhöhung der Calcium- und Phosphatzufuhr nach langen Phasen ungenügender oraler Ernährung bei schweren Erkrankungen auftreten.

Eine individuell oder vorübergehend besonders niedrige intestinale Calcium-Absorptionsrate kann bei hoher intestinaler Phosphatabsorption eine Hyperphosphatämie, Hyperphosphaturie und metabolische Azidose zur Folge haben (Diskussion dazu z.B. bei 49). Diese Stoffwechselsituation betrifft besonders ansonsten gesunde Frühgeborene, die schon während des oralen Nahrungsaufbaus Mineralstoffsupplemente oder hoch angereicherte Milchnahrungen erhielten.

Das intrauterine Wachstum (86) ist ein möglicher Standard zur Abschätzung von Energie- und Nährstoffbedarf des Frühgeborenen. Die klinische Erfahrung des letzten Jahrzehnts hat jedoch gezeigt, dass eine Calciumzufuhr in Höhe von etwa 55% der theoretisch optimalen an der intrauterinen Calciumretention ausgerichteten Calciumzufuhr ausreicht, die gefürchtete Osteomalazie/Rachitis bei Frühgeborenen mit großer Sicherheit zu verhindern. Nach den vorliegenden Befunden kann die auf der Basis einer Nutzen-/Risikoabwägung in Kauf genommene leichte Osteopenie/Osteomalazie im ersten Lebensjahr möglicherweise ausgeglichen werden (95), dies ist aber nicht die Norm (118). Demgegenüber wird die neonatal suboptimale Ernährung von Frühgeborenen gegenüber reifen Neugeborenen hinsichtlich Länge und Gewicht möglicherweise nicht aufgeholt (74); zur Kopfumfangsentwicklung von ehemaligen Frühgeborenen siehe 13.

Neuere Arbeiten weisen auf die Möglichkeit einer speziellen Ernährung für ehemalige Frühgeborene auch nach Entlassung aus der Klinik hin (20).

Auch gestillte, reife Säuglinge weisen physiologischerweise in den ersten Lebensmonaten eine deutliche Abnahme des Calcium- und Phosphatgehaltes pro Kilogramm Körpergewicht auf. Bei Säuglingen, die mit Milchnahrung mit höherem Calcium- und Phosphatgehalt ernährt werden, ist diese Abnahme weniger ausgeprägt (42). Auch diese Beobachtung ist ein Argument, die Calcium- und Phosphatretention der Frühgeborenen nicht allein an der intrauterinen Akkretion auszurichten.

1.3.2 Muttermilch mit Supplement versus Formula für Frühgeborene

Aufgrund der vermuteten umfassend günstigen Wirkung von Muttermilchernährung (v.a. Reichtum an bioaktiven Faktoren, siehe 29) empfehlen viele Gesellschaften und internationale Gremien auch für Frühgeborene eine Ernährung mit Muttermilch und Supplement (5).

An Wachstumsdaten zeigen zwei neuere Arbeiten (96, 24) jeweils kurzfristig (Studiendauer bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus) eine leichte Wachstumsbeschleunigung unter Formulanahrung gegenüber Muttermilch mit Verstärkern. Bei Langzeitbeobachtung war das Wachstum ehemaliger Frühgeborener tendenziell leicht verringert im Vergleich zu reifen Neugeborenen (74).

Bezogen auf die Knochendichte wurde in der o.g. Arbeit von Faerk et al. (24) nach Normierung auf die Wachstumsdaten kein Unterschied zwischen Frühgeborenen unter Formula und Frühgeborenen unter Ernährung mit Muttermilch und Verstärker beobachtet.

Unter dem Gesichtspunkt möglicher allgemein günstiger Auswirkungen von Muttermilchernährung bei Frühgeborenen fanden Schanler et al. (96) unter Muttermilch mit Verstärker gegenüber Formula weniger klinische Probleme (geringere Dauer des Sauerstoffbedarfs, seltenere Entwicklung einer späten Sepsis bzw. einer nekrotisierenden Enterokolitis).

Zusammenfassend ist aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeiten für Frühgeborene unter dem Gesichtspunkt des Knochenstoffwechsels sowohl Ernährung mit Muttermilch und Verstärker wie auch mit Formulamilch für Frühgeborene möglich.

1.3.3 Ansätze zur Berechnung des Mineralstoffbedarfes

Um für den Knochen die Mineralstoffe möglichst im Verhältnis des Einbaues als Apatit bereitzustellen, muss man sowohl die unterschiedliche Absorption von Calcium und Phosphat im Darm als auch die Phosphat-Retention in anderen Geweben berücksichtigen.

Eine Literaturswertung zur intestinalen Absorption bei Frühgeborenen fand für Calcium Angaben um 50-60% und für Phosphat Werte von 87-94% (52, weitere Literatur siehe dort).

Im Knochen kann das verbleibende Phosphat entsprechend der Calcium-Aufnahme im Verhältnis P:Ca=1:1,67 in Apatit eingelagert werden (siehe 1.2), dieses Verhältnis sollte auch für den Gehalt von Nahrungen berücksichtigt werden (70).

Als Randbedingungen spielen bei kleinen Frühgeborenen die Effekte der Unreife (z.B. der Nieren) und von Stoffwechselveränderungen bei Sepsis u.a. eine besondere Rolle.

1.4 Empfehlungen zu Zufuhrmengen von Calcium und Phosphat bei Frühgeborenen

In den letzten Jahren wird zunehmend über den Versuch eines zügigen oralen Nahrungsaufbaues auch bei sehr kleinen Frühgeborenen berichtet (Argumente zur Diskussion z.B. bei 115, 97, 84). Bei guter Nahrungsverträglichkeit von Frühgeborenen-Formula bzw. Muttermilch mit Supplement sind zumindest langanhaltende Mangelzustände von Calcium oder Phosphat selten. Beim oralen Nahrungsaufbau kleiner Frühgeborener über Muttermilch sehen einige Schemata in den ersten Tagen zunächst eine Supplementierung mit Phosphat vor (z.B. 10 mg P /dl über Kaliumphosphat), während der Zusatz des handelsüblichen Supplementes zur Muttermilch erst bei einer Nahrungsmenge ab ca. 80-100 ml/kg/d erfolgt.

Meist werden Calcium (z.B. über Calciumglukonat 10%: 1 ml=0,22mmol (9) mg Ca) bzw. Phosphat (z.B. über Natriumglycerphosphat: 1ml=1mmol (31 mg) P) bereits in den ersten Lebenstagen der Infusion zugesetzt (detaillierte Angaben zum parenteralen und auch enteralen Nahrungsaufbau bei Frühgeborenen in Dortmund finden sich bei Kalhoff (48) und bei Schönau et al. (101), siehe hierzu auch Methodik Punkt 2.2).

Bei initial parenteraler Ernährung zeigt Tabelle 1.4 die vorliegenden internationalen Empfehlungen (gute Übersicht auch bei 8).

Tab. 1.4: Empfehlungen zur Zufuhr von Calcium, Phosphat und Vitamin D bei Frühgeborenen

			Calcium	Phosphat	Vit. D	
Am. Ac. Pediatr. 1985			Geburtsgewicht		Geburtsgewicht	
			800- 1200g	1200- 1800g	800- 1200g	1200- 1800g
	enteral	(mg/d)	210	280	140	185
		(mg/100 kcal)	160	140	108	95
	(mg/kg/d)	210	185	140	123	
ESPGAN 1987		(mmol/100 kcal)	1,8 – 3,5	1,6 – 2,9	1000 IU	
		(mg/100 kcal)	70 - 140	50 - 90		
		(mg/kg/d)*	94 - 168	60 - 108		
Koo u. Tsang 1993	parenteral	(mmol/l)	12,5 – 15,0	12,5 - 15	250– 1000 IU/l	
		(mg/l)	500 – 600	390 – 470		
		(mmol/kg/d)	1,5 – 2,25	1,5 – 2,25	40-160 IU/kg/d	
		(mg/kg/d)	60 – 90	47 – 70		
	enteral	(mmol/l)	20 – 38,3	12,9 – 30,1	1000– 2700 IU/l	
		(mg/l)	800 - 1533	400 - 933		
	(mmol/kg/d)	3,0 – 5,63	1,94 – 4,52	150–400 IU/kg/d		

		<i>(mg/kg/d)</i>	<i>120 – 230</i>	<i>60 –140</i>	
Pediatrik. Nährstoff. Handbuch 2004	parenteral	<i>(mg/100 kcal)</i>	<i>100-192</i>	<i>50-117</i>	<i>125-333 IU/100 kcal</i>
	enteral	<i>(mg/100 kcal)</i>	<i>175</i>	<i>91,5</i>	<i>270 (400) IU/d</i>
		<i>(mg/kg/d)*</i>	<i>210</i>	<i>110</i>	

* geschätzt für eine Zufuhr von 120 Kcal/kg/d

1.5 Risikofaktoren für Mineralisation und Mineralstoffausscheidung im Urin

Es ist bekannt, dass die Mineralisation bei Frühgeborenen nicht nur abhängig ist von der Zufuhr ausreichender Mengen von Calcium, Phosphat, Energie, Protein, Natrium und Vitamin D. Das Skelettwachstum ist auch von einer adäquaten hormonellen und mechanischen Stimulation abhängig. Die Mineralisation kann gehemmt werden durch einen infektbedingt verminderten Anabolismus oder z.B. nach Einlagerung von toxischen Substanzen wie Aluminium (101).

Zahlreiche Untersuchungen zur Problematik des Knochenstoffwechsels bei Frühgeborenen haben vor allem folgende Risikofaktoren für eine pathophysiologische Entwicklung identifiziert.

1.5.1 Diuretika, insbesondere Furosemid

Eine langfristige Furosemidtherapie (häufig eingesetzt zur Prävention, aber auch zur Therapie einer chronischen Lungenerkrankung bei Frühgeborenen) wurde erstmals von Hufnagel et al. (37) als eine Hauptursache für Hyperkalziurie und Nephrocalcinose bei Frühgeborenen beschrieben (Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 26-34 SSW unter Therapie mit 2mg/kg/Tag Furosemid für

mindestens 12 Tage zeigten ein hohes Risiko an Nephrocalcinose; ähnliche Befunde auch bei Downing (22)). Eine erhöhte renale Calciumausscheidung bei Frühgeborenen unter Diuretika wurde von Atkinson et al. (7) dokumentiert. In der Mehrzahl der Studien zur Nephrocalcinose bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht erhielten die Patienten Furosemid (aktuelle Anmerkungen dazu z.B. bei Hoppe et al. (36)), so dass eine Beurteilung des isolierten Furosemideffekts schwierig ist. Karlowicz et al. (54) zeigten 1995 bei 50 Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht eine relativ hohe renale Calciumexkretion (Nephrocalcinose in 28%) auch ohne Gabe von Furosemid. Zwei aktuelle Cochrane-Analysen (14, 15) fanden keinen Beleg für eine Zunahme der Inzidenz einer Nephrocalcinose bei Frühgeborenen durch Diuretika (im wesentlichen gestützt auf Daten einer Studie von Kao et al. (53)).

1.5.2 Corticoide, insbesondere Dexamethason

Säuglinge mit Cortisol-produzierenden Tumoren der Nebennierenrinde zeigten bereits in den ersten 6 Lebensmonaten eine normokalzämische Hyperkalziurie mit Osteoporose und Nephrocalcinose (25). Unter Steroiden werden bei Frühgeborenen einerseits eine Besserung der respiratorischen Situation (u.a. verbesserte Extubationsmöglichkeit), andererseits aber auch möglicherweise negative Effekte auf Metabolismus (verminderte Gewichtszunahme) und Knochenmineralisation (61) bzw. auch auf die Entwicklung des unreifen Gehirns beschrieben (Übersicht bei 28).

1.5.3 Motorische Aktivität

Eine Studie (75) bei Frühgeborenen (durchschnittlich 1,3 kg Geburtsgewicht bzw. 30 SSW) zeigte eine Steigerung einzelner Wachstumsparameter und auch des Knochenmineralgehalts bei Patienten mit randomisiert zugeteiltem Programm einer regelmäßigen körperlichen Aktivität gegenüber der pair-matched Vergleichsgruppe (Geburtsgewicht, Gestationsalter) ohne dieses Programm.

1.5.4 Hormonelle Einflüsse, insbesondere Steroidhormone

Eine Studie (107) bei 30 weiblichen Frühgeborenen (Gestationalalter unter 29 SSW, Geburtsgewicht unter 1000g) zeigte bei randomisierter postnataler Gabe von Östrogen und Progesteron, beginnend mit 1 Woche, dann für 6 Wochen (im Mittel 2,3 und 21,2 mg/kg/Tag; erst i.v., dann transepidermal, orientiert am Serumspiegel) bei den behandelten Probanden bei Therapieende (also im Alter von 7 Wochen) eine Tendenz (nicht signifikant) zur verbesserten Knochenmineralisation (Calcium und Phosphat in Urinproben, Photonenspektrometrie).

1.5.5 Zusätzliche Substanzen im Urin, insbesondere sogenannte inhibitorische und lithogene Substanzen

Einige Autoren diskutieren das Risiko für die renale Ausfällung von Mineralstoffen in Abhängigkeit von Urinvolumen bzw. Urinzusammensetzung (12). Die renale Exkretion von Zitraten scheint ein Inhibitor für renale Kalzifikation bei Frühgeborenen zu sein (34, 99). Ein erhöhtes Calcium/Zitrat Verhältnis im Urin stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Nephrocalcinose dar (104).

1.5.6 Säure-Basen-Status, insbesondere metabolische Azidose

Ein weiterer diskutierter Risikofaktor für Mineralisationsprobleme ist insbesondere eine azidotische Stoffwechsellage (16). Saarela et al. (90) beschrieben kürzlich bei Frühgeborenen mit ausgeprägter Form einer Nephrocalcinose eine Korrelation mit der Dauer der azidotischen Episoden. Es ist bekannt, dass die Calciumexkretion im Urin bei einer manifesten Azidose gesteigert ist (73). Eine azidotische Stoffwechsellage induziert eine Freisetzung von Calcium aus dem Knochen zur Pufferung der Übersäuerung. Damit wird die osteoblastische Aktivität inhibiert und die osteoklastische Aktivität stimuliert (117, 27, 58). Eine späte metabolische Azidose bei Frühgeborenen scheint mit einer erhöhten Calcium- und Phosphatexkretion im Urin vergesellschaftet zu sein (49).

1.6 Möglichkeiten zur individuellen Kontrolle des Mineralstoff-Stoffwechsels

Zur Erfassung von Störungen des Mineralstoff-Stoffwechsels bei Frühgeborenen sind verschiedene Kontrollmöglichkeiten denkbar. Ein möglicher Kontrollparameter ist das Wachstum. Da es sich aber hierbei um einen sehr langsam reagierenden Parameter handelt, würden Fehler in der Behandlung zu spät erkannt werden und wären nicht mehr korrigierbar. Dies spiegelt die Situation vor ungefähr 30 Jahren wider.

Einen weiteren möglichen Parameter stellt die Knochenstabilität dar, auch sie zeigt aber erst ein Spätresultat einer ungünstigen Mineralisation.

Regelmäßige Röntgenaufnahmen zur Abschätzung der Röntgendichte sind ebenfalls möglich, sie sind allerdings neben großem Aufwand insbesondere mit der erhöhten Strahlenbelastung für die Patienten verbunden.

Schließlich haben sich zur Erfassung von Störungen des Mineralstoff-Stoffwechsels bei Frühgeborenen (Ausschluss angeborener Störungen, frühzeitiges Erkennen spezifischer Störungen) Kontrolluntersuchungen in Blut und Urin bewährt. Für eine Osteomalazie/ Rachitis sprechen eine niedrige Kalziurie, eine nicht eingeschränkte Phosphaturie bei niedrigem Serum-Phosphat-Spiegel (Hyperparathyreoidismus) und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (dabei ist die Höhe der Calcium- und Phosphaturie kein Maß für die absolute Calcium- und Phosphatretention, sondern nur ein Kriterium für die Ausgeglichenheit der intestinalen Resorption von Calcium und Phosphat unter Berücksichtigung der aktuellen Knochenmineralisation des Frühgeborenen (101, 51)).

Anfängliche Versuche Bilanzuntersuchungen von Stuhl- und Urinsammlung vorzunehmen, mit der Vorstellung damit den Umsatz des Mineralstoff-Stoffwechsels berechnen zu können, stellten sich im Verlauf als unpraktikabel heraus und dienten eher als Forschungsansatz.

Eine eventuelle Kontrolle oder sogar Steuerung der Mineralstoffzufuhr über Untersuchungen im Urin muss die theoretischen Gesichtspunkte der Absorption und Retention bei Frühgeborenen berücksichtigen. Wichtig ist eine nicht invasive aber standardisierte Untersuchung. Zur Kontrolle der renalen Calcium- bzw. Phosphatausscheidung sind Spontanurinproben durchaus geeignet (120).

1.7 Fragestellungen

Die vorliegende Untersuchung soll einen Beitrag zur Optimierung der Versorgung von Frühgeborenen mit Calcium und Phosphat leisten.

Voruntersuchungen haben gezeigt, dass Frühgeborene unter supplementierter Muttermilch- bzw. unter Formulaernährung eine zufriedenstellende Mineralstoffaufnahme mit ausreichender Mineralisation aufweisen. Eine optimale bilanzierte Zufuhr trägt v.a. auch zu einer positiv zu bewertenden Abnahme der Nettosäureausscheidung bei.

Kleine Frühgeborene zeigen in den ersten Lebenswochen als zusätzliches Risiko häufiger die Tendenz zur Entstehung einer Nephrocalcinose. Zu den bekannten Risikofaktoren zählen neben klinischen Besonderheiten wie Schwere des klinischen Zustandes auch Diuretika- und Corticoidgaben. Lithogene bzw. inhibitorische Substanzen im Urin beeinflussen den Effekt einer Hyperkalziurie; auch eine metabolische Azidose scheint ein zusätzliches Risiko darzustellen.

Der Schwerpunkt der Arbeit soll auf der Ermittlung von Daten für die Mineralstoffausscheidung im Urin bei Frühgeborenen unter standardisierten Bedingungen liegen. Dabei sollen insbesondere die bisher in der Literatur nur sehr spärlichen Werte in Spontanurinproben ergänzt werden. Durch die vorgesehene zusätzliche Evaluation der Daten für eine Gruppe von Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose soll nach möglichen Risikofaktoren bzw. frühzeitigen Indikatoren im Zusammenhang mit einer Nephrocalcinose bei Frühgeborenen gesucht werden.

Im einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie entwickeln sich die Labordaten für Serumparameter des Mineralstoff-Stoffwechsels bei kleinen Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen?
2. Wie entwickeln sich die Daten für die Mineralstoff- bzw. Kreatininkonzentration in Urinproben bei kleinen Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen?

3. Wie viele Frühgeborene aus einer Kohorte von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg entwickeln eine Nephrocalcinose?
4. Gibt es Hinweise auf besondere Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Nephrocalcinose? Gibt es frühe Indikatoren für ein besonderes Risiko?
5. Können für kleine Frühgeborene Zielbereiche für Parameter des Mineralstoff-Stoffwechsels (Serum und Urin) formuliert werden?

2 Methodik

2.1 Probanden und Ablauf der Studie

Ziel der Untersuchung war die Datenerhebung zur Urinausscheidung von Calcium und Phosphat bei kleinen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g mit besonderem Schwerpunkt der Entwicklung einer Nephrocalcinose.

Im Zeitraum von Juni 1994 bis September 1995 wurde bei 146 Frühgeborenen der Kinderklinik Dortmund im Rahmen einer prospektiven Studie ein regelmäßiges Ultraschall-Screening der Nieren (1x/2 Wochen) durchgeführt, um die spontane Entwicklung einer Nephrocalcinose zu erfassen; zusätzlich erfolgten Analysen in Serum und Spontanurinproben (siehe Abb. 2.1).

Die Untersuchungen erfolgten sowohl auf den Intensivstationen (Station K2 und Perinatalzentrum) wie auch auf der Frühgeborenenstation K6. Damit war die Quote der in der Kinderklinik versorgten, aber nicht im Screeningprogramm erfassten Frühgeborenen der entsprechenden Körpergewichtsklasse gering (die Erfassung war unvollständig bei früh verstorbenen Patienten (n=19) und bei Patienten, die nach Erstversorgung und Stabilisierung - meist aus Platzmangel - zur weiteren Betreuung in andere Zentren verlegt wurden). Ein zumindest vorübergehendes Ausscheiden aus dem Screening erfolgte bei starker klinischer Verschlechterung (z.B. schwere Sepsis, neu auftretende Beatmungspflichtigkeit) bzw. im Zusammenhang mit Operationen. Patienten mit schweren klinischen Auffälligkeiten, wie z.B. Herzfehlern und multiplen Anomalien (n=13) wurden ausgeschlossen. Für eine Auswertung kamen 114 Frühgeborene (Gruppe A) in Frage.

Mit Abschluss der prospektiven Untersuchung wurden Patienten retrospektiv der Gruppe ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe R) bzw. der Gruppe mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) zugeordnet. Eine dritte Untergruppe (Gruppe C) entstand durch paarweise Zuordnung von Frühgeborenen aus Gruppe R jeweils einem Patienten der Gruppe N (siehe Abb. 2.1).

Vor Beginn der Untersuchungen wurde das Einverständnis der Eltern eingeholt (Aufklärung durch die Stationsärztinnen bzw. Stationsärzte, schriftliche Information). Das Protokoll der Studie sah keinerlei Intervention vor.

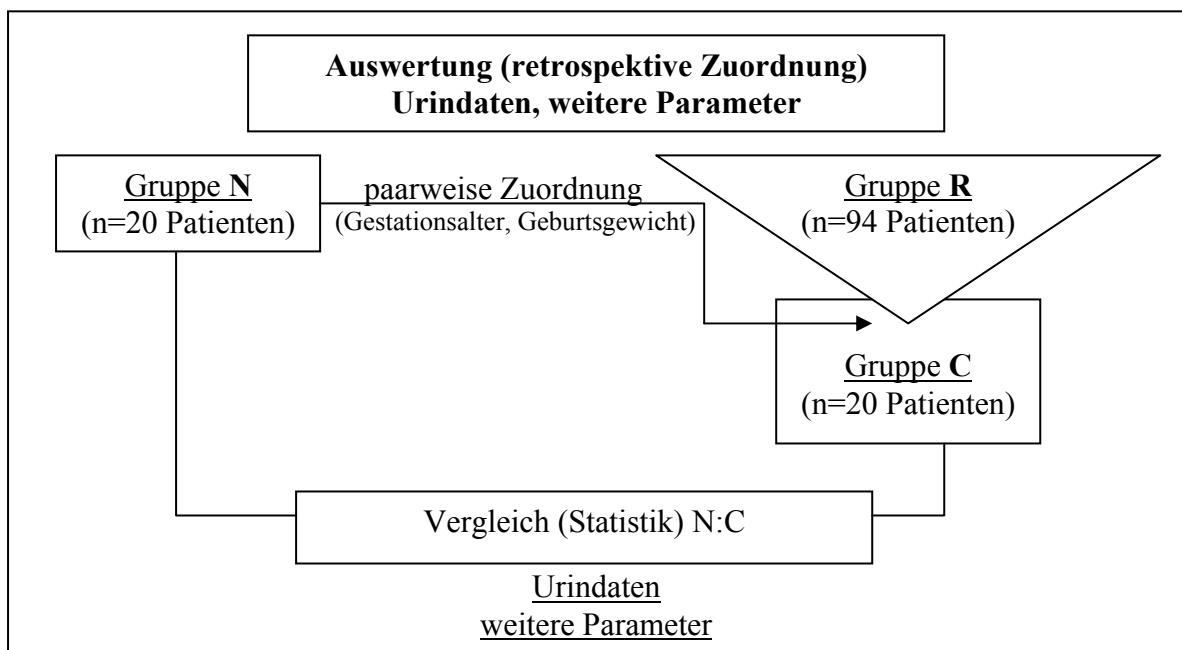
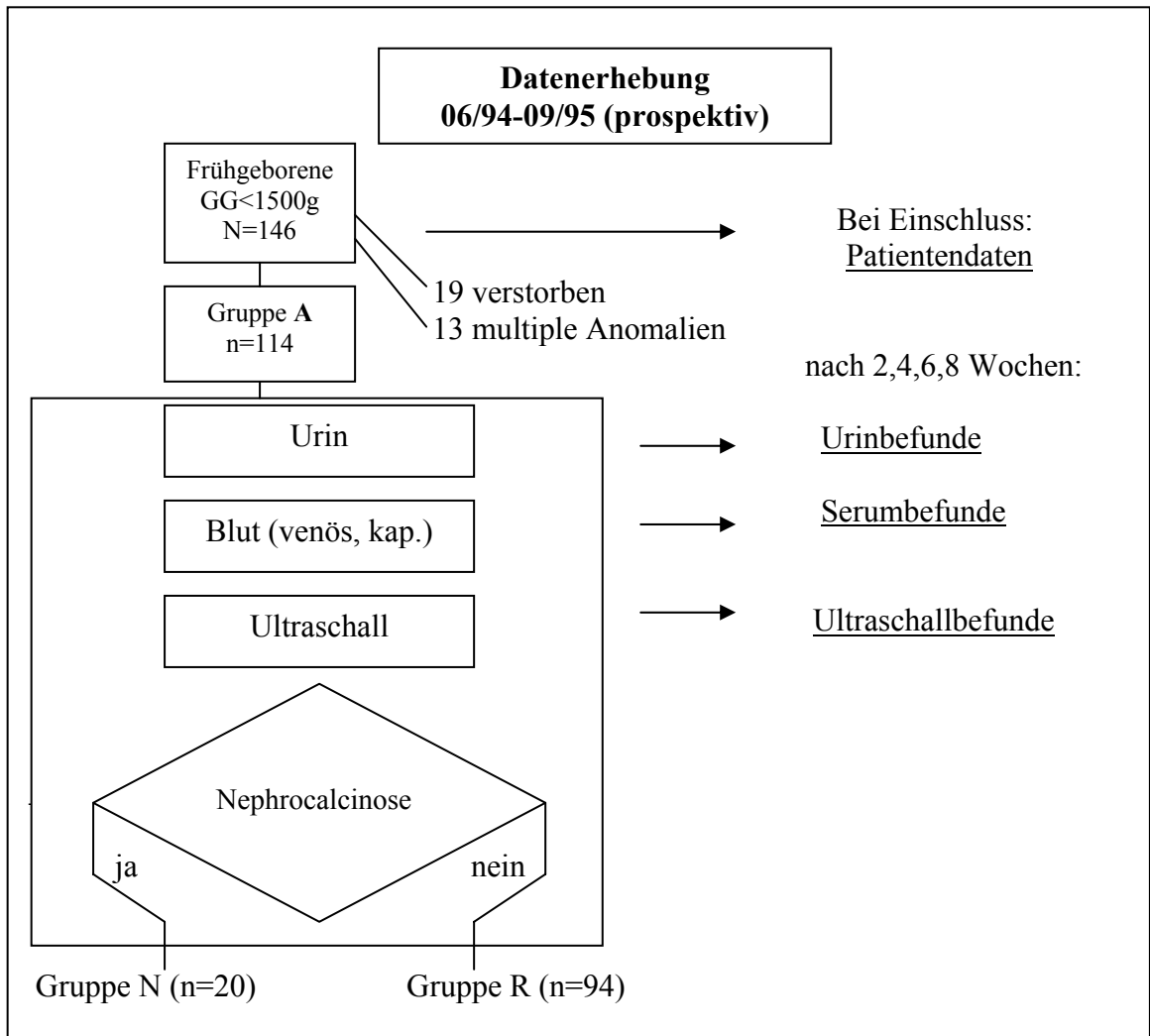


Abb. 2.1: Übersicht der prospektiv/retrospektiven Studie

2.2 Ernährungsaufbau der Patienten

Alle Patienten wurden nach dem Standardschema der Station ernährt. Wenn möglich wurde in den ersten Tagen mit der oralen Nahrungsaufnahme durch Muttermilch oder pasteurisierter Spenderinnenmilch oder Standard Formula (Prematil®, Milupa, Friedrichsdorf) begonnen.

In den ersten Tagen wurde die Muttermilch oder pasteurisierte Spenderinnenmilch mit KPO₄ (10 mg Phosphat/ 100 ml; Merck, Darmstadt), später mit einem Verstärker (FM-85®, Nestlé Alete GmbH, München; 5 g entsprechend 18 kcal , 1,1 g Molke-Protein, 1,45 mmol Calcium, 1,26 mmol Phosphat) in 5g bzw. 1g Dosierungen für je 100 bzw. 20 ml Brustmilch angereichert.

Zusätzlich wurde ab dem 10. Lebenstag mit einer Vitamin D Substitution (1000 IE, also 25µg/Tag) begonnen.

In den ersten Lebenstagen erfolgte zusätzlich eine parenterale Ernährung, die unter Berücksichtigung der Volumenbelastung und einer ausreichenden Energiezufuhr auf einer 10%igen Glucose-Lösung aufbaute. Dieser wurden ab dem 2. Lebenstag eine 10%ige Aminosäuren-Lösung und pro Kilogramm Körpergewicht ca. 4 ml 5,85% NaCl (1.Tag), 2 ml Calcium 10% (1.Tag, 1ml: 0,225 mmol (9mg) Calcium) zugesetzt. Substituiert wurden außerdem je Kilogramm Körpergewicht 2 ml 7,49% KCL (2. Tag), 1ml Glyzerophosphat-Natrium-Konzentrat Pfrimmer (4.Tag, 1ml: 2 mmol Natrium, 1mmol (31 mg) Phosphat), Vitamine (7.Tag, 1ml Soluvit) und Spurenelemente (7.Tag, 0,5 ml Inzolen).

Der Nahrungsaufbau war abgeschlossen bei einer Energiezufuhr von über 120 kcal/kg x d.

Tab. 2.2: Exemplarisches Schema des Nahrungsaufbaues für ein Frühgeborenes von 1,125 kg Geburtsgewicht

orale Ernährung pro Tag						parenterale Ernährung pro Tag									Gesamtmenge	
Anzahl der Mahlzeiten	Menge ml	Konz.-stufe	Menge ml	Energie kcal	AMS 10% ml	Glukose 10% ml	NaCl 5,85% ml	KCl 7,49% ml	Ca 10% ml	PO4 1 mol ml	Soluvit ml	Inzolen ml	Menge ml	(pro Tag)		
														ml	kcal	
1. Tag	2 x	1	5%	<12	<2,6	--	82	5	--	2,5	--	--	--	90	90	>34
	x x	1	5%												+oral	
2. Tag	6 x	1	5%	18	4,3	6	56	5	2,5	2,5	--	--	--	72	90	30
	6 x	2														
3. Tag	6 x	2	5%	30	7,2	11	61	5	2,5	2,5	--	--	--	82	112	37
	6 x	3														
4. Tag	3 x	3	5%	45	10,8	17	62	5	2,5	2,5	1	--	--	90	135	43
	9 x	4														
5. Tag	3 x	3	10%	45	22	22	80	5	2,5	2,5	1	--	--	113	158	63
	9 x	4														
6. Tag	12 x	5	10%	60	29	22	87	5	2,5	2,5	1	--	--	120	180	74
7. Tag	9 x	6	10%	75	36	22	94	5	2,5	2,5	1	--	--	127	202	84
	3 x	7														
8. Tag	9 x	6	15%	75	54	22	97	3	1,5	1,5	0,6	1,1	0,6	127	202	103
	3 x	7														
9. Tag	6 x	7	15%	90	65	22	82	3	1,5	1,5	0,6	1,1	0,6	112	202	107
	6 x	8														
10. Tag	3 x	8	15%	105	76	20	69	3	1,5	1,5	0,6	1,1	0,6	97	202	112
	9 x	9														
11. Tag	12 x	10	15%	120	86	16	58	3	1,5	1,5	--	1,1	0,6	82	202	118
12. Tag	9 x	11	15%	135	97	14	48	2	1	1	--	1,1	0,3	67	202	123
	3 x	12														
13. Tag	6 x	12	15%	150	108	10	37	2	1	1	--	1,1	0,3	52	202	127
	6 x	13														
14. Tag	3 x	13	15%	165	119	8	24	2	1	1	--	1,1	0,3	37	202	132
	9 x	14														
15. Tag	12 x	15	15%	180	130										180	130
16. Tag	9 x	16	15%	195	140										195	140
	3 x	17														
17. Tag	9 x	17	15%	210	151										210	151
	3 x	18														
18. Tag	3 x	18	15%	225	162										225	162
	9 x	19														

2.3 Zusammensetzung der oralen Nahrung

Die Tabelle 2.3 zeigt eine Übersicht über Zusammensetzung der kommerziell erhältlichen Frühgeborenenmilchnahrung, die während der prospektiven Studie gefüttert wurde (Zusammensetzung nach Herstellerangaben; mit Ca-P Supplement); die Charge wurde im Forschungsinstitut für Kinderernährung auf die Mineralstoffzusammensetzung analysiert.

Außerdem werden angegeben die geschätzte Zusammensetzung von Muttermilch ohne und mit Supplement.

Tab. 2.3: Zusammensetzung (je 100 ml) der in der prospektiven Therapiestudie verwendeten kommerziell erhältlichen Formula-Frühgeborenenmilchnahrung und von Muttermilch ohne und mit Supplement

		Prematil mit Ca-P *	MM (geschätzt)	MM+FM 85
KG-Klasse (kg) $\leq 2,5$				
Energie	kcal	75	67	85
Protein	g	1,8	1,2	2,2
Fett	g	4,0	3,8	3,8
Kohlenhydrate	g	8,0	7,0	10,4
Natrium	mg	30	15	35
Kalium	mg	80	52	94
Calcium	mg	85	31	106
Magnesium	mg	6,0	3,7	4,7
Chlorid	mg	50	42	59
Phosphat	mg	43	15	60

*Supplementierung mit Calcium-Glycerophosphat

2.4 Wichtige Parameter zur Verlaufskontrolle in der prospektiven Studie

Die Zufuhr von oraler bzw. parenteraler Flüssigkeit wurde ebenso wie die Medikation zeitgerecht protokolliert. Über die Analysen der jeweiligen Frühgeborenenmilchnahrung (Elektrolytgehalt nach eigener Analyse, Fett und Protein nach Angaben des Herstellers) wurde bei bekannter Trinkmenge pro Tag und bekannter Zusammensetzung der Infusion bei zusätzlicher intravenöser Flüssigkeitszufuhr, die Zufuhr einzelner Nährstoffe ermittelt.

2.4.1 Urin

In Spontanurinproben wurden Messungen von Calcium, Phosphat und Kreatinin vorgenommen und Calcium/Kreatinin bzw. Phosphat/Kreatinin berechnet.

Die 24-h-Urinexkretion von Calcium und Phosphat wurde in der Annahme einer täglichen Exkretion von 0,08 mmol Kreatinin pro kg Körpergewicht geschätzt (51).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde als Kreatinin-Clearance, in der Annahme eines täglichen Urinvolumens von 90 ml pro kg Körpergewicht geschätzt (101, 51).

Die als Konzentration in mmol/l vorliegenden Daten der Urinanalysen wurden umgerechnet zur Abschätzung der Urinausscheidung des jeweiligen Stoffes je Kilogramm Körpergewicht und Tag.

2.4.2 Serum

Im Serum wurden täglich Messungen des kapillären Blut-pH vorgenommen, in der zweiten, vierten und sechsten Woche wurden Kreatinin, Calcium und Phosphat im Serum bestimmt. Als auffällige Werte galten ein kapillärer Blut-pH von kleiner 7,25, ein Serumkreatinin von über 60 $\mu\text{mol/l}$, ein Calcium von über 2,6 mmol/l und ein Phosphat von unter 1,6 mmol/l.

2.4.3 Ultraschalluntersuchungen

Die Patienten wurden alle 2 Lebenswochen mit Ultraschall auf das Vorliegen einer Nephrocalcinose untersucht.

Alle Ultraschalluntersuchungen der Nieren wurden während der gesamten Studiendauer durch einen Kinderarzt mit langjähriger Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik vorgenommen.

Die Untersuchungen erfolgten mit einem Accuson Sonolayer Gerät, es wurden hierbei ein 5 MHz und 7,5 MHz Schallkopf benutzt.

Die Diagnose der Nephrocalcinose wurde dann gestellt, wenn bei den Patienten ein Typ 3 oder 4 entsprechend der Klassifikation nach Pohlandt vorlag (Abb. 2.4.3).

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden anhand von Videobändern dokumentiert. Zur Befundkontrolle wurden Kopien aller Bänder an Prof. D. Weitzel, DKD Wiesbaden verschickt. Prof. Weitzel ist ein langjährig ausgewiesener, national und international bekannter Experte in der pädiatrischen Ultraschalldiagnostik (111, 112).

Bei der sonographischen Untersuchung der Kinder wurde ein standardisierter Untersuchungsablauf befolgt:

- Longitudinalschnitt rechts in Höhe der vorderen Axillarlinie, um die Echogenität von Leber und Nierenparenchym zu erfassen. Gleichbleibende Einstellung der Geräteparameter für alle nachfolgenden Untersuchungen.
- Transversalschnitt über der Blase zur Abschätzung der Füllung und von Sludge.
- Darstellung beider Nieren von dorsal: Longitudinal- und Transversalschnitte, jeweils mit Durchmustern der Nieren.
- Dokumentation durch Video (VHS-System) und Printer (Sony HG-Papier).

Abweichungen von diesem Untersuchungsablauf ergaben sich, wenn ein Umlagern belastungsinstabiler Kinder, insbesondere sehr junger und beatmeter Kinder, nicht möglich war. Es erfolgte dann die Untersuchung nur von dorsal. Zusätzlich wurde der Hydratationszustand der Kinder dokumentiert.

Die Einteilung in das vorläufige Bewertungsschema erfolgte grob unmittelbar nach der Untersuchung, die Festlegung anhand der Videoaufzeichnungen.

Die Befundung erfolgte anhand des von Pohlandt vorgeschlagenen Schemas (siehe Abb. 2.4.3).

Alle Patienten und Ultraschallbefunde von Typ 3 und höher erhielten die Diagnose einer Nephrocalcinose und wurden in der retrospektiven Auswertung der Gruppe N zugewiesen.

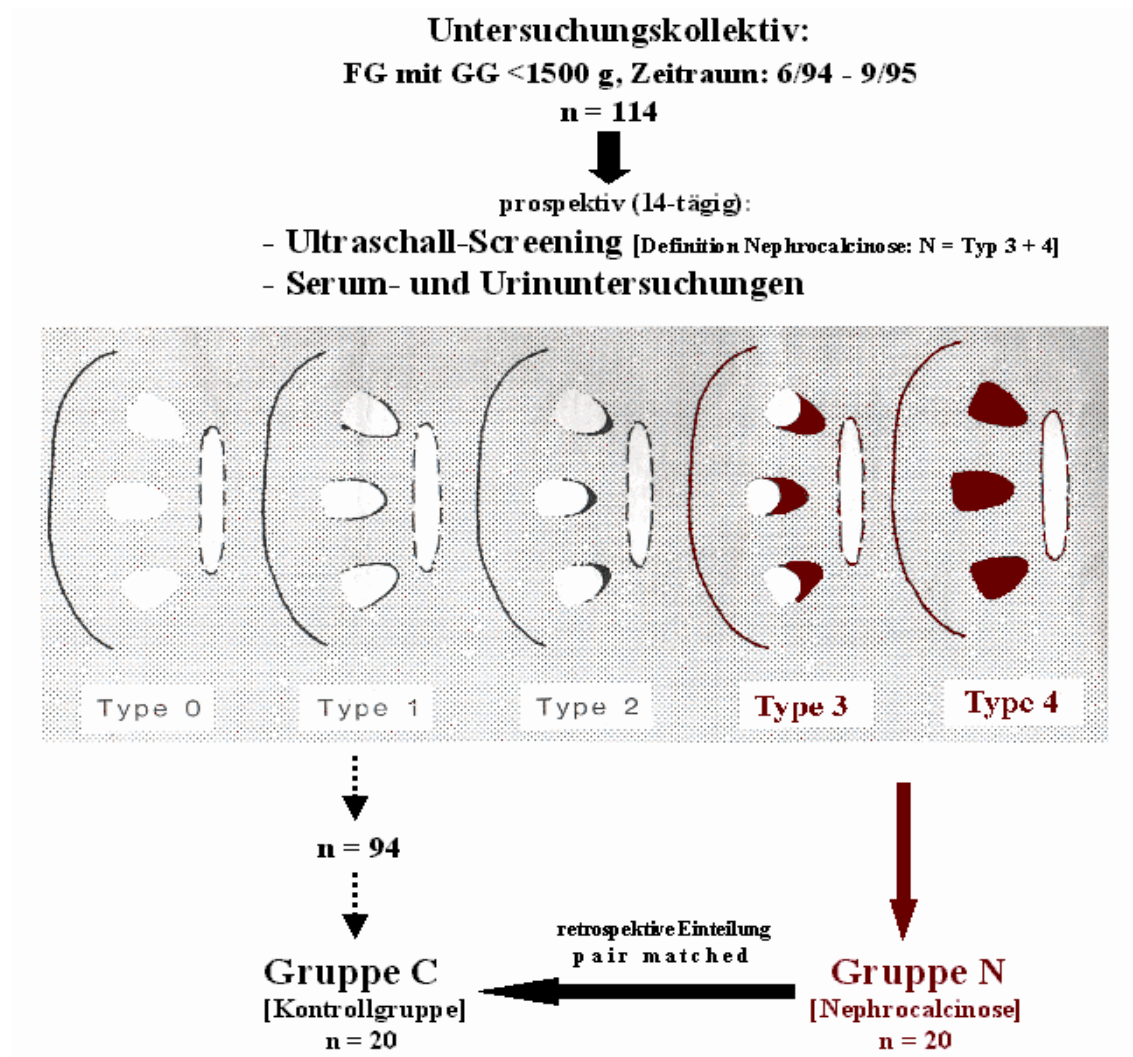


Abb.2.4.3: Schema der prospektiv/retrospektiven Studie

2.5 Laboranalysen

Die Laboruntersuchungen wurden im Labor der Klinik der Kinder- und Jugendmedizin (kapillare Blutgasanalysen, Routineblutparameter) und dem Labor des Forschungsinstitutes für Kinderernährung (Analysen von Urin) durchgeführt.

Die Bestimmung von pH-Wert, pCO₂, aktuellem Bikarbonat und Basenüberschuß aus Kapillarblut erfolgte mit dem vollautomatischen Blutgassystem Corning 278 (Ciba-Corning, Gießen).

Natrium, Kalium und Calcium im Serum wurden flammenphotometrisch, Chlorid coulometrisch mit einem Chloridmeter (Ciba-Corning, Gießen) bestimmt. Phosphat im Serum wurde photometrisch anhand der Bildung des gelben Phosphor-Molybdo-Vanadat Komplexes gemessen. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wurde mit dem optimierten UV-Test (Boehringer, Mannheim) erfasst. Die Kreatininbestimmung in Serum und Urin erfolgte mit dem Kreatinin-Analysator 2 (Beckmann, München) durch Ermittlung der Reaktionskinetik der Bildung des orange-gelben Komplexes, den Kreatinin in alkalischer Lösung mit Pikrat bildet (9).

Parameter des Mineralstoff-Stoffwechsels wurden in Blut- und Spontanurinproben untersucht. Die Serumparameter und das Urin-Kreatinin wurden durch Standardmethoden untersucht. Das Urin-Calcium wurde durch Flammenspektrometrie bestimmt.

2.6 Statistik

Die Daten wurden mit der statistischen Software SSPS 11.5.1 computergestützt analysiert, dabei wurden nicht-parametrische Tests (Chi-square, ANOVA) angewendet; p-Werte <0,1 wurden in Text und Tabellen eingefügt, p-Werte <0,05 wurden als signifikant angesehen.

In den Tabellen wurden Mittelwerte und Streuungen angegeben.

Die Boxplots bestehen jeweils aus einer Box, die jeweils vom ersten und dritten Quartil (25. bzw. 75. Percentile) begrenzt wird und deren innere Linie den Median repräsentiert. Ferner werden der kleinste und größte Wert markiert, sofern sie keine Ausreißer sind.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der Spontanurinproben

3.1.1 Kreatininkonzentration im Urin

Tab. 3.1.1: Kreatininkonzentration im Urin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=64 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Kreatinin im Urin [mmol/l]				P		
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	0,74	1,07	1,25	<0,01	<0,001	<0,05
S.D.	0,41	1,08	0,80			
Minimum	0,25	0,28	0,37			
Maximum	2,45	8,0	5,60			
Median	0,59	0,77	1,16			

Kreatinin im Urin [mmol/l]

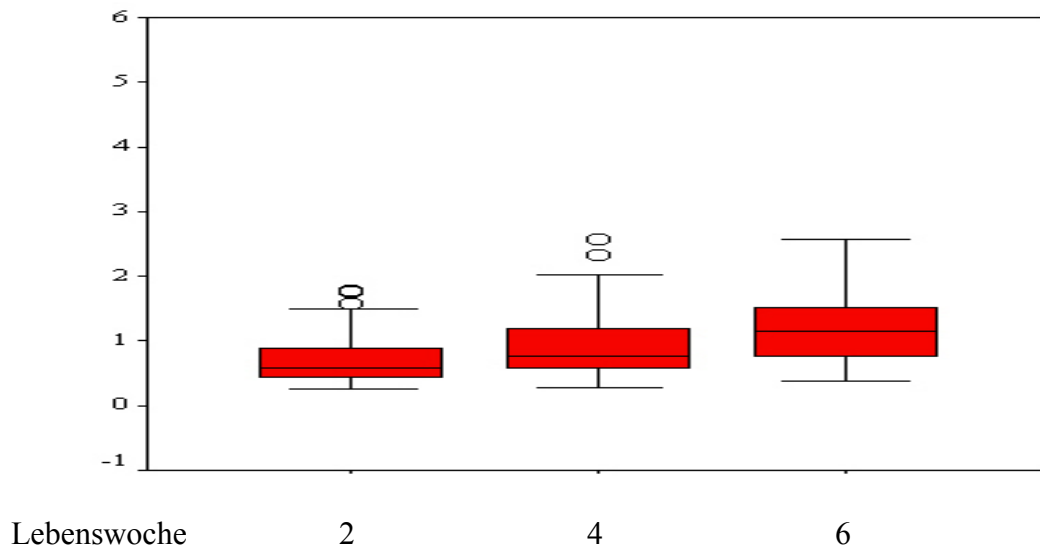


Abb. 3.1.1: Daten für die Kreatininkonzentration im Urin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=64 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.1.2 Calciumkonzentration im Urin

Tab. 3.1.2: Calciumkonzentration im Urin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=62 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Calcium im Urin [mmol/l]				P		
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	1,18	2,23	2,58	<0,001	<0,001	<0,05
S.D.	0,85	2,07	1,88			
Minimum	0,10	0,29	0,28			
Maximum	3,88	10,0	11,0			
Median	1,02	1,80	2,22			

Calcium im Urin [mmol/l]

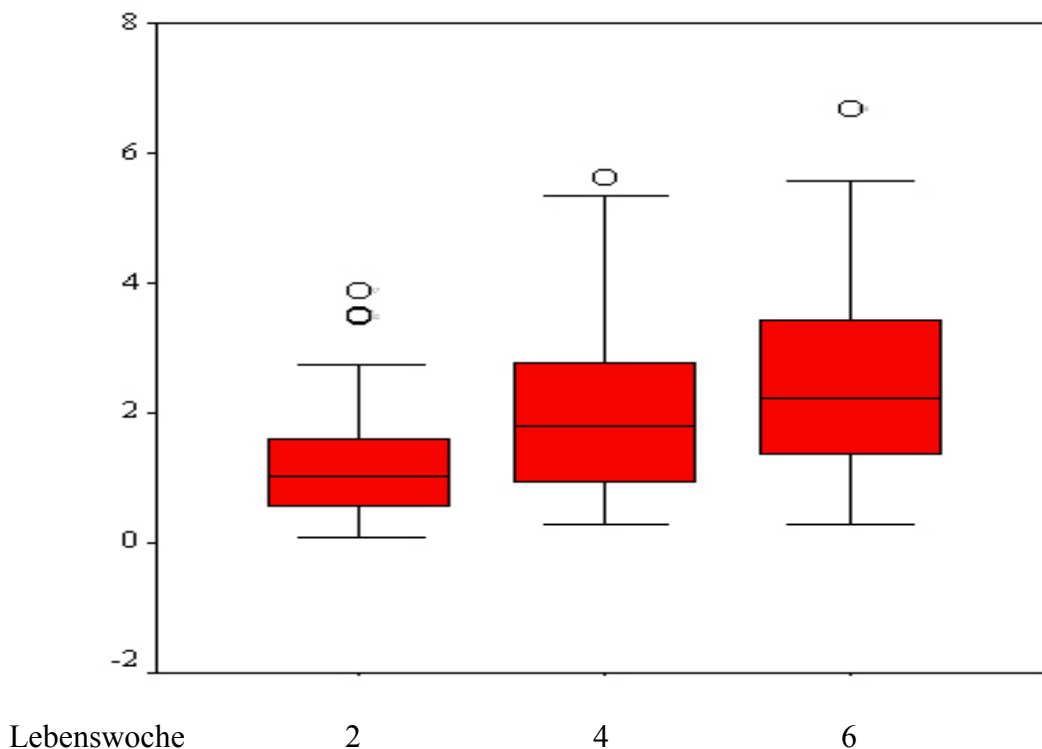


Abb. 3.1.2: Daten für die Calciumkonzentration im Urin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=62 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.1.3 Normierte (Kreatinin) Calciumkonzentration im Urin

Tab. 3.1.3: Calciumkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=62 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Calcium im Urin bezogen auf Kreatinin [mmol/mmol]				P		
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	1,90	2,46	2,51	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	1,47	1,54	2,14			
Minimum	0,16	0,29	0,17			
Maximum	6,32	7,82	12,3			
Median	1,47	2,15	2,25			

(n.s.: nicht signifikant)

Calcium im Urin bezogen auf Kreatinin [mmol/mmol]

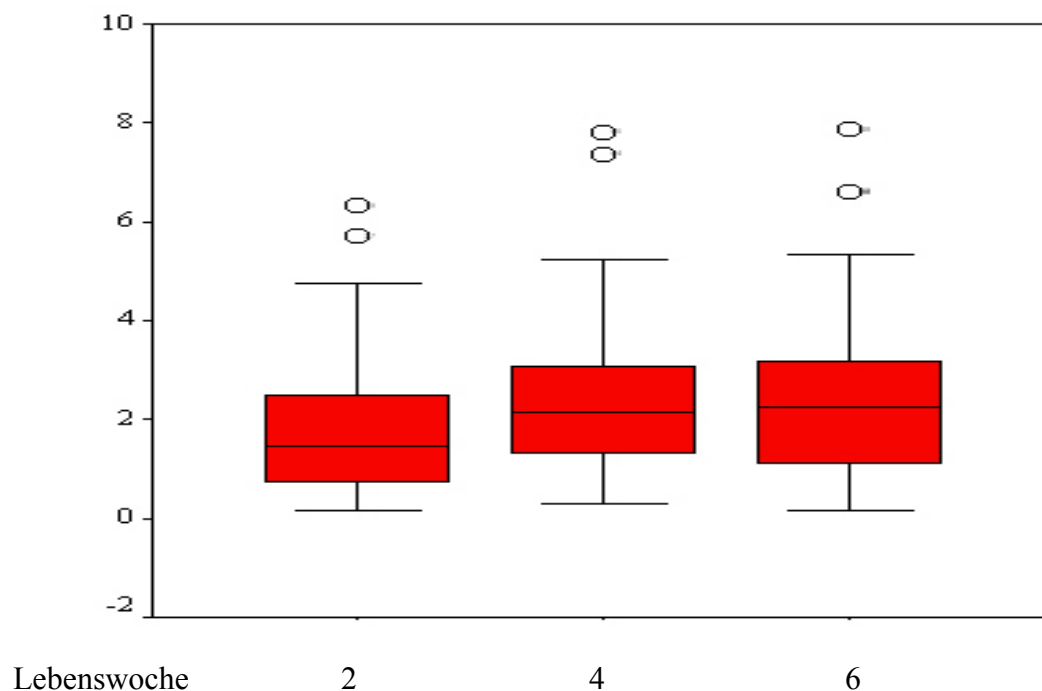


Abb. 3.1.3: Daten für die Calciumkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=62 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.1.4 Phosphatkonzentration im Urin

Tab. 3.1.4: Phosphatkonzentration im Urin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=61 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Phosphat im Urin [mmol/l]	P					
	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	2,41	4,17	4,54	<0,001	<0,01	n.s.
S.D.	3,17	4,26	5,28			
Minimum	0,00	0,19	0,00			
Maximum	15,7	22,9	27,3			
Median	1,32	2,99	2,74			

(n.s.: nicht signifikant)

Phosphat im Urin [mmol/l]

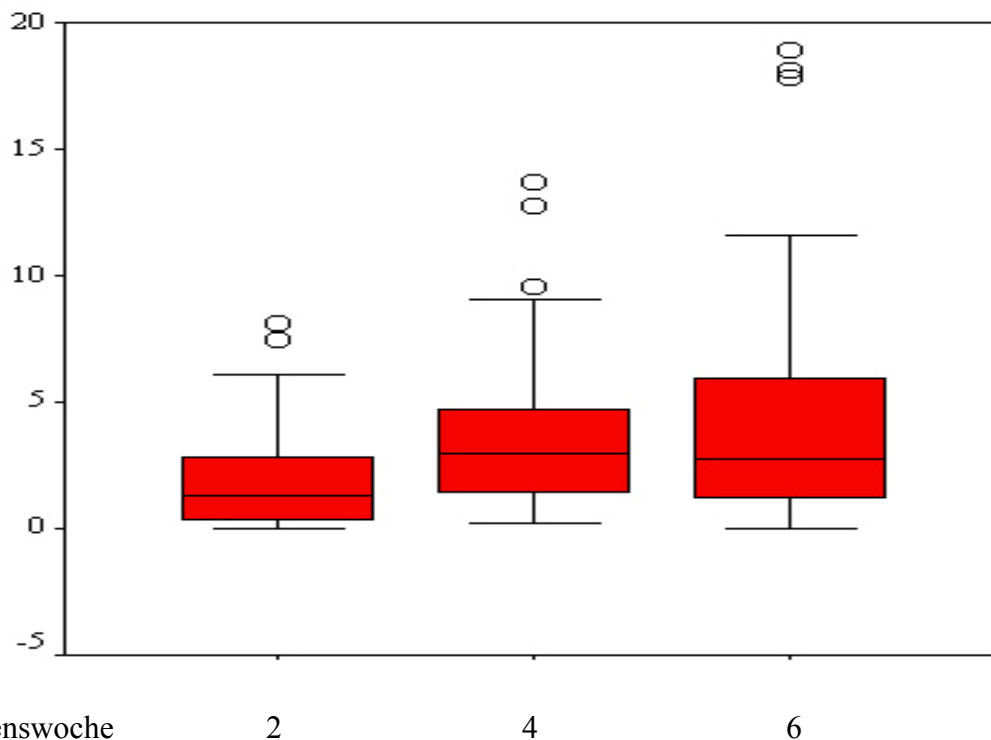


Abb. 3.1.4: Daten für die Phosphatkonzentration im Urin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=61 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.1.5 Normierte (Kreatinin) Phosphatkonzentration im Urin

Tab. 3.1.5: Phosphatkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=61 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Phosphat im Urin bezogen auf Kreatinin [mmol/mmol]				P		
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	3,13	4,60	3,59	<0,01	n.s.	<0,01
S.D.	3,00	3,20	3,26			
Minimum	0,00	0,15	0,00			
Maximum	11,43	12,74	13,53			
Median	1,95	4,27	2,62			

(n.s.: nicht signifikant)

Phosphat im Urin bezogen auf Kreatinin [mmol/mmol]

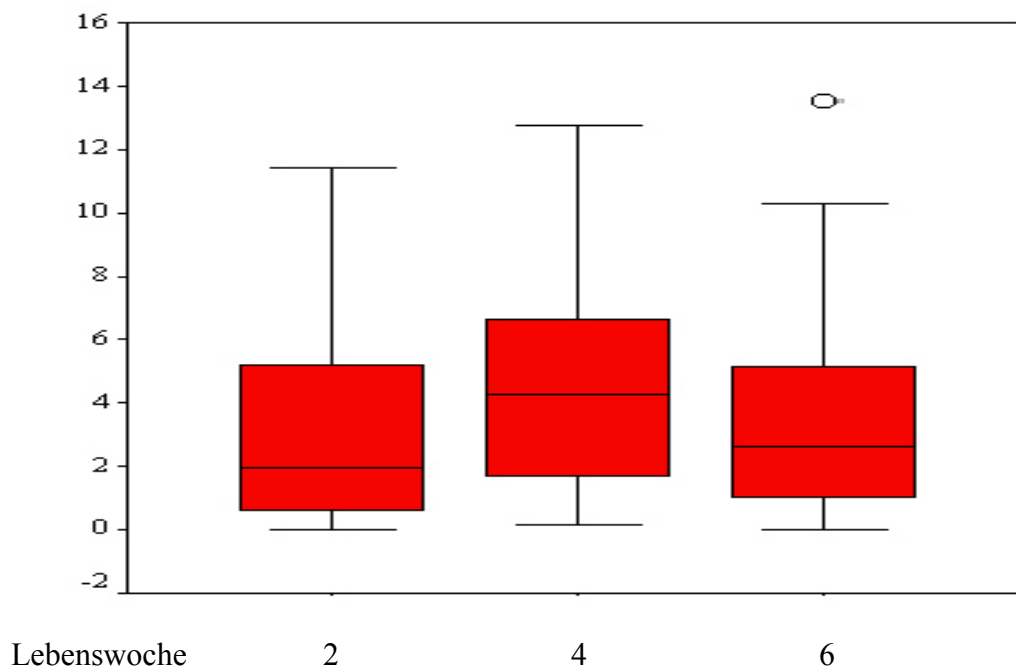


Abb. 3.1.5: Daten für die Phosphatkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=61 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Wichtige Befunde aus der Analyse der Spontanurinproben:

Mit zunehmendem Alter steigen sowohl die Konzentration von Kreatinin wie auch von Calcium im Urin an; der Quotient aus Calcium/Kreatinin nimmt tendenziell zu (aber nicht signifikant).

Die Phosphatkonzentration im Urin steigt von der 2. zur 4. Lebenswoche deutlich signifikant an und bleibt in der 6. Lebenswoche auf diesem Niveau. Damit ergibt sich für den Quotienten Phosphat/Kreatinin für die 4. Lebenswoche ein signifikant höherer Wert als in der 2. bzw. 6. Lebenswochen (jeweils bezogen auf die Mittelwerte).

3.2 Analyse der Serumproben

3.2.1 Kreatininkonzentration im Serum

Tab. 3.2.1: Kreatininkonzentration im Serum von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=43 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$]				P		
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	60,47	47,67	40,23	<0,001	<0,001	<0,001
S.D.	19,51	12,12	9,38			
Minimum	30,0	20,0	20,0			
Maximum	110,0	90,0	70,0			
Median	60,0	50,0	40,0			

Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$]

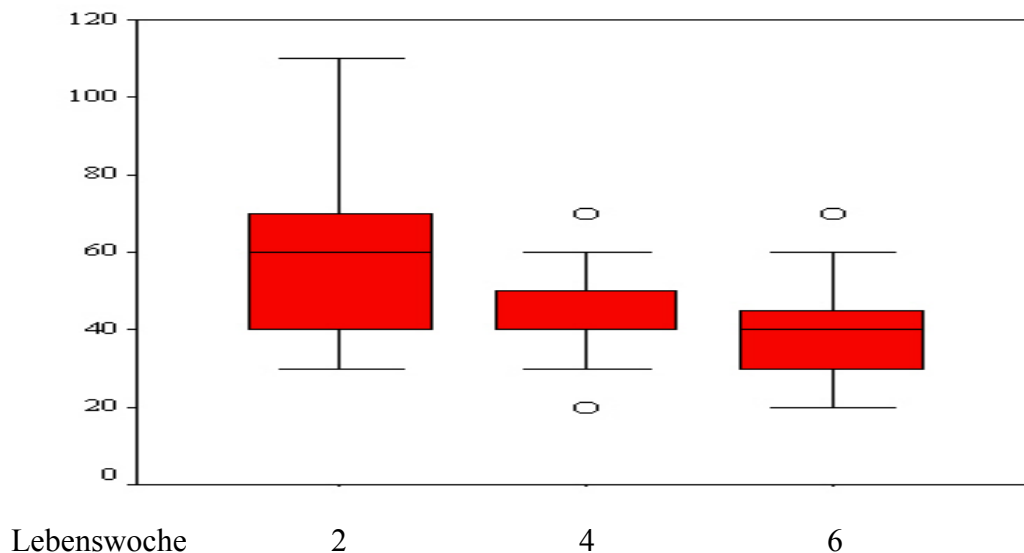


Abb. 3.2.1: Daten für die Kreatininkonzentration im Serum von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=61 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.2.2 Calciumkonzentration im Serum

Tab. 3.2.2: Calciumkonzentration im Serum von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=60 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Calcium im Serum [mmol/l]				P		
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	2,34	2,36	2,31	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	0,16	0,13	0,10			
Minimum	1,90	2,11	2,06			
Maximum	2,67	2,74	2,57			
Median	2,34	2,36	2,32			

(n.s.: nicht signifikant)

Calcium im Serum [mmol/l]

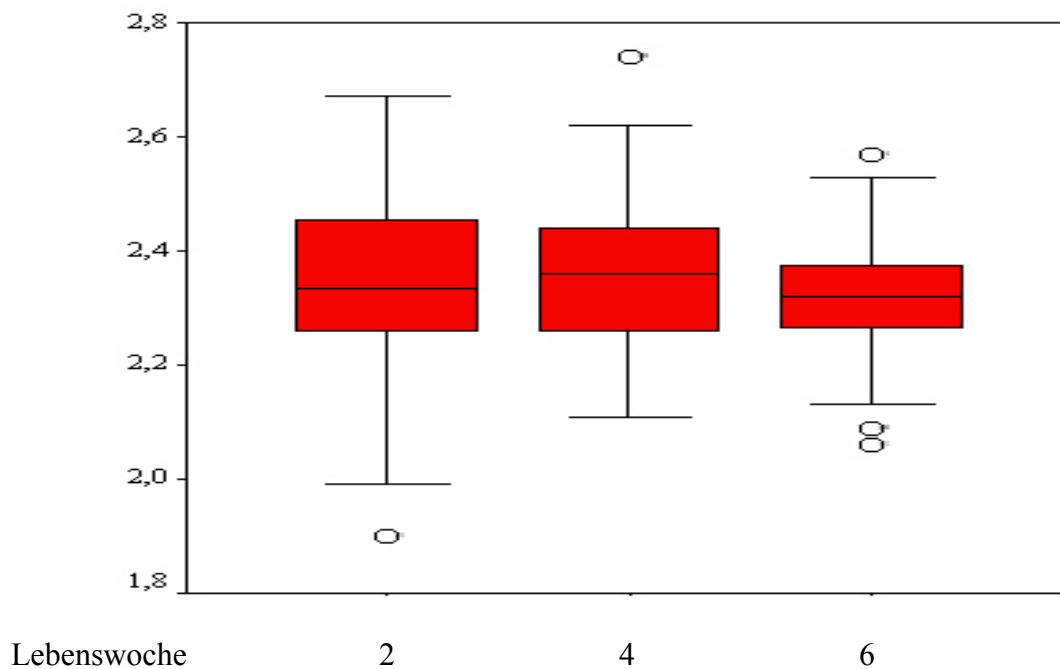


Abb. 3.2.2: Daten für die Calciumkonzentration im Serum von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=61 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.2.3 Phosphatkonzentration im Serum

Tab. 3.2.3: Phosphatkonzentration im Serum von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=56 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Phosphat im Serum [mmol/l]				P		
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	1,94	2,28	2,16	=0,001	<0,01	n.s.
S.D.	0,39	0,87	0,44			
Minimum	0,88	1,20	1,54			
Maximum	2,90	6,54	4,54			
Median	1,98	2,18	2,14			

(n.s.: nicht signifikant)

Phosphat im Serum [mmol/l]

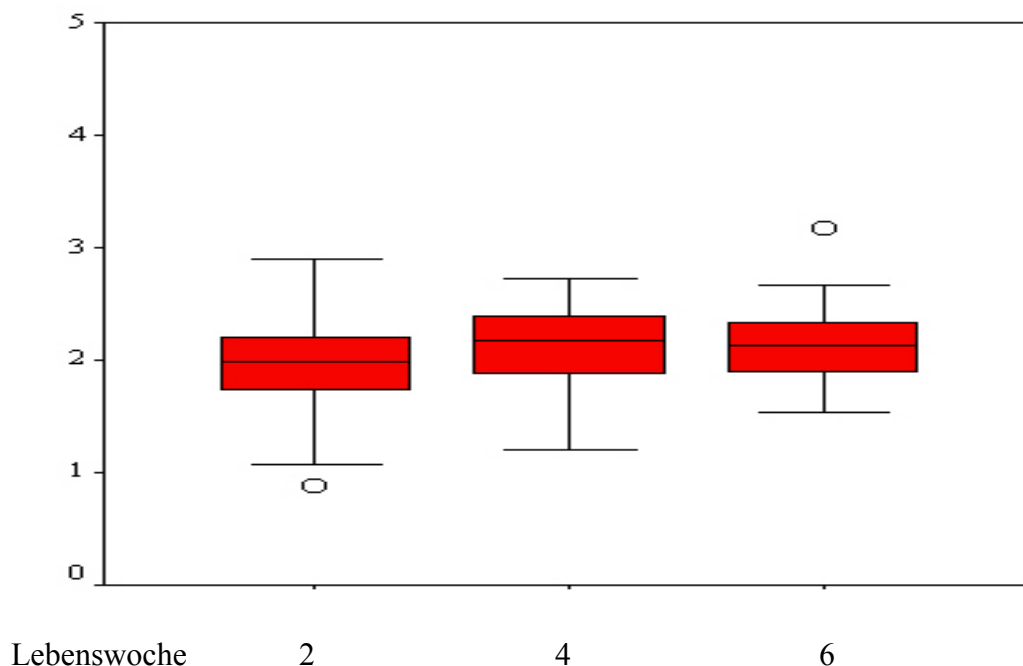


Abb. 3.2.3: Daten für die Phosphatkonzentration im Serum von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=56 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.2.4 Alkalische Phosphatase-Werte im Serum

Tab. 3.2.4: Alkalische Phosphatase-Werte im Serum von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; n=58 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Alkalische Phosphatase im Serum [U/l]				P		
Postnatales Alter [Wochen]	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
\bar{x}	510	569	514	<0,01	n.s.	<0,01
S.D.	135	147	141			
Minimum	210	299	262			
Maximum	920	1051	920			
Median	499	564	478			

(n.s.: nicht signifikant)

Alkalische Phosphatase im Serum [U/l]

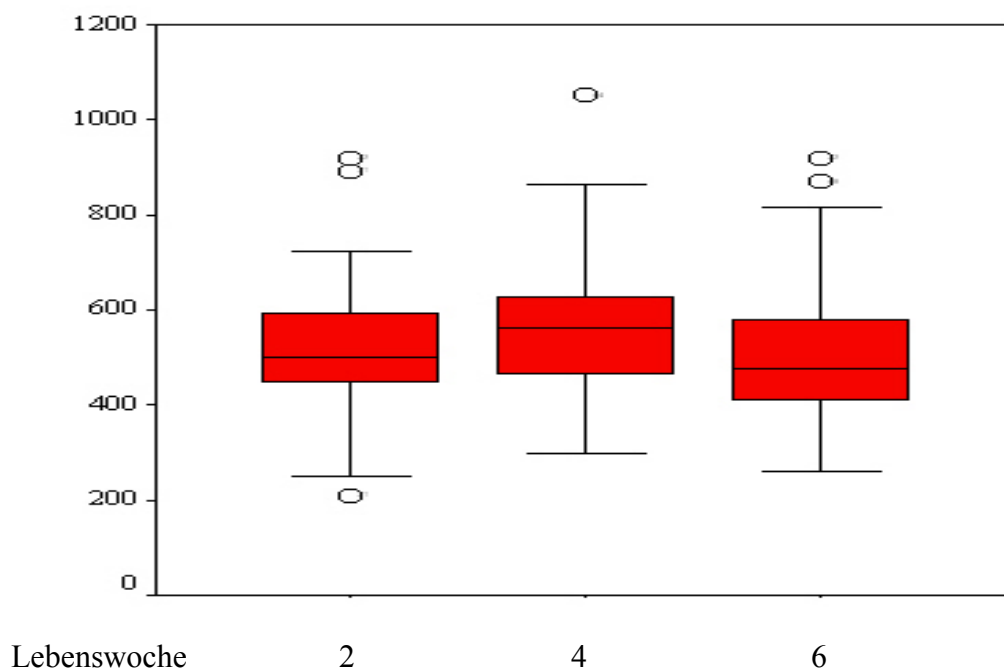


Abb. 3.2.4: Daten für die alkalische Phosphatase-Werte im Serum von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; n=58 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Wichtige Befunde aus der Analyse der Serumproben:

Mit zunehmendem Alter nimmt die Kreatininkonzentration im Serum bis zur 6. Lebenswoche signifikant ab. Die Calciumkonzentration im Serum liegt von der 2.-6. Lebenswoche konstant um 2,34 mmol/l. Die Phosphatkonzentration liegt in der 2. Lebenswoche noch knapp unter 2 mmol/l, ab der 4. Lebenswoche ist sie signifikant höher um 2,2 mmol/l. Die Werte der alkalischen Phosphatase liegen für alle Untersuchungszeitpunkte zwischen 510 und 570 U/l; in der 4. Lebenswoche zeigen die Patienten die etwas höheren Werte (jeweils bezogen auf die Mittelwerte).

3.3 Datenanalyse (Mittelwerte und Konfidenzintervalle) der Urin- bzw. Serumparameter aus 3.1 und 3.2

Tab. 3.3 : Übersicht über Mittelwerte und Grenzen des 95% Konfidenzintervalls der ausgewerteten Urin- bzw. Serumparameter von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen

Postnatales Alter [Wochen]	2			4			6		
	\bar{x}	95%Konfidenzintervall		\bar{x}	95% Konfidenzintervall		\bar{x}	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze		Untergrenze	Obergrenze		Untergrenze	Obergrenze
Urin									
Kreatinin [mmol/l]	0,74	0,64	0,85	1,07	0,80	1,34	1,25	1,05	1,45
Calcium [mmol/l]	1,18	0,96	1,40	2,23	1,70	2,76	2,58	2,10	3,06
Calcium/Kreatinin [mmol/mmol]	1,90	1,52	2,27	2,46	2,06	2,85	2,51	1,97	3,06
Phosphat [mmol/l]	2,41	1,60	3,22	4,17	3,09	5,26	4,53	3,18	5,89
Phosphat/Kreatinin [mmol/mmol]	3,13	2,36	3,90	4,60	3,78	5,42	3,59	2,76	4,43
Serum									
Kreatinin [μ mol/l]	60,47	54,46	66,47	47,67	43,95	51,40	40,23	37,34	43,12
Calcium [mmol/l]	2,34	2,30	2,38	2,36	2,33	2,39	2,31	2,29	2,34
Phosphat [mmol/l]	1,94	1,84	2,05	2,28	2,05	2,52	2,16	2,04	2,28
Alkalische Phosphatase [U/l]	510	475	546	569	530	608	514	477	551

3.4 Ernährung, Wachstum und Urinexkretion

Tab. 3.4: Übersicht von Daten für Ernährung (u.a. Zufuhr von Calcium und Phosphat) sowie geschätzte Werte für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die tägliche renale Calcium- bzw. Phosphatexkretion von 114 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1,5 kg im Alter von 2, 4 und 6 Wochen

Postnatales Alter (Wochen)				P		
	2	4	6	(2./4.LW)	(2./6.LW)	(4./6.LW)
	\bar{x} (S.D.)	\bar{x} (S.D.)	\bar{x} (S.D.)			
Patientendaten						
Wachstum [g/kg/d, gemittelt]	10,46 (8,64)	14,72 (5,95)	16,11 (4,92)	<0,01	<0,001	n.s.
Flüssigkeitszufuhr [ml/kg/d]	191,69 (21,42)	174,76 (18,61)	162,84 (21,69)	<0,001	<0,001	=0,001
Enterale Ernährung [%]	51,97 (25,55)	85,13 (25,22)	97,55 (9,48)	<0,001	<0,001	<0,001
Ernährungsquotient [kcal/kg/d]	100,76 (15,22)	123,45 (22,68)	130,37 (20,31)	<0,001	<0,001	<0,05
Calcium-Zufuhr [mmol/kg/d]	1,24 (1,26)	2,26 (1,12)	2,85 (0,75)	<0,001	<0,001	<0,01
Phosphat-Zufuhr [mmol/kg/d]	1,42 (1,33)	1,92 (0,74)	2,27 (0,55)	<0,001	<0,001	=0,01
Urin (Spoturinproben)						
Ca-Exkretion* [mmol/kg/24 h]	0,14 (0,11)	0,15 (0,11)	0,13 (0,12)	n.s.	n.s.	n.s.
P-Exkretion* [mmol/kg/24 h]	0,20 (0,18)	0,27 (0,21)	0,17 (0,18)	<0,05	n.s.	<0,001
GFR* [ml/min/ 1.73m ²]	16,13 (12,39)	28,96 (32,67)	51,75 (53,42)	=0,001	<0,001	=0,001

* geschätzte Werte

Wichtige Befunde aus der Analyse der Daten zu Ernährung, Wachstum und Urinexkretion:

Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der enteralen Ernährung; konsekutiv nehmen die Energiezufuhr und die Zufuhr von Calcium und Phosphat zu. Das Körpergewichtwachstum (in g/kg/d) steigt von ca. 10,5 in der 2. Lebenswoche auf knapp 15 bzw. 16 nach 4 bzw. 6 Lebenswochen.

Die Schätzung von Daten für die tägliche Urinexkretion führt für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von der 2. bis 6. Lebenswoche zu einer deutlichen Zunahme von erst 17 auf dann 44 ml/min/1,73m² KO. Die tägliche Urinexkretion von Calcium liegt von der 2.-6. Lebenswoche recht konstant um 0,14 mmol/kg, während die Phosphatexkretion in der 4. Lebenswoche signifikant höher liegt als nach 2 bzw. 6 Lebenswochen (damit im Verlauf entsprechend dem Quotienten Phosphat/Kreatinin; jeweils bezogen auf die Mittelwerte).

3.5 Übersicht von Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose

Tab. 3.5: Patientendaten, Parameter in Serum oder Urin, Dauer der antibiotischen Behandlung (Mittelwerte) und Häufigkeit auffälliger Werte in Blut- (kapilläre oder venöse Proben) oder Spoturinproben bei 20 sehr kleinen Frühgeborenen mit Nephrocalcinose (Gruppe N) und 94 Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe R), beide Gruppen mit Formula- oder Muttermilchernährung mit Supplement (n.s.: nicht signifikant)

Patientendaten	Gruppe N \bar{x} (S.D.)	Gruppe R \bar{x} (S.D.)	P (N:R)
Geburtsgewicht [g]	1135 (255)	1140 (235)	n.s.
Gestationsalter [Wochen]	29.2 (2.8)	28.6 (2.5)	n.s.
Geschlecht [weiblich:männlich]	8 : 12	48 : 46	n.s.
Nabelschnur-pH	7.26 (0.08)	7.28 (0.07)	n.s.
Therapiedauer			
Tage mit Intensivtherapie	50 (89)	38 (32)	n.s.
Assistierte Beatmung [Tage]	13 (16)	13 (14)	n.s.
Antibiotische Behandlung [Tage]	23 (18)	22 (15)	n.s.
Furosemidgabe [Tage]	19 (48)	17 (30)	n.s.
Steroidgabe [Tage]	12 (28)	10 (20)	n.s.
Theophyllingabe [Tage]	71 (82)	54 (25)	n.s.
Tage bis zur Entlassung	92 (80)	75 (34)	n.s.
Häufigkeit „auffälliger“ Werte			
Blut			
Patienten mit Azidose [$\text{pH}_{\text{cap}} < 7.25$] Tag 2–7	16/20	18/94	<0.01
Patienten mit S-Crea > 0.06 mmol/l	9/20	39/94	n.s.
Patienten mit S-Ca > 2.6 mmol/l	2/20	10/94	n.s.
Patienten S-P < 1.6 mmol/l	5/20	4/94	<0.05
Urin (Spoturinproben)			
Patienten mit U-Ca > 2.0 mmol/l	15/20	71/94	n.s.
Patienten mit U-Ca > 3.0 mmol/l	12/20	42/94	n.s.
Patienten mit U-Ca/Crea > 2.5 mmol/mmol	16/20	53/94	n.s.
Patienten mit U-P > 6.0 mmol/l	11/20	40/94	n.s.
Patienten mit U-P/Crea > 6.0 mmol/mmol	14/20	37/94	n.s.

Wichtige Befunde aus der retrospektiven Analyse – mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nephrocalcinose bei kleinen Frühgeborenen:

Für die ausgewerteten Patientendaten bzw. orientierende Kenngrößen der Therapie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu den Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und der Restgruppe (Gruppe R) von Frühgeborenen.

Demgegenüber zeigten Frühgeborene mit Entwicklung einer Nephrocalcinose relativ häufiger eine metabolische Azidose in der ersten Lebenswoche bzw. fielen durch ein niedriges Serumphosphat in der 2. Lebenswoche auf (jeweils bezogen auf die Mittelwerte).

3.6 Retrospektive Analyse der Spontanurinproben für Frühgeborene mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose

3.6.1 Kreatininkonzentration im Urin

Tab. 3.6.1: Kreatininkonzentration im Urin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen

(Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; in den Gruppen N bzw. C je n=13 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Kreatinin im Urin [mmol/l]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	0,82	0,80	1,19	1,58	1,06	1,36	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	0,62	0,42	0,97	2,02	0,33	0,40			
Minimum	0,25	0,32	0,34	0,45	0,61	0,74			
Maximum	2,45	1,77	4,0	8,00	1,59	2,28			
Median	0,62	0,81	1,13	0,80	0,95	1,2			

(n.s.: nicht signifikant)

Kreatinin im Urin [mmol/l]

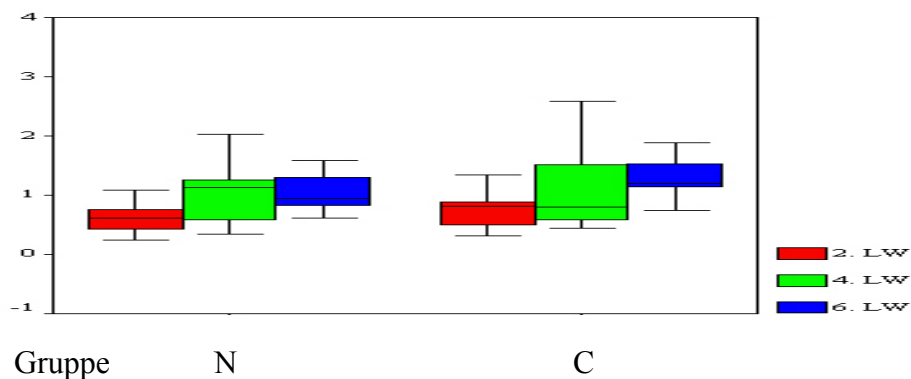


Abb. 3.6.1: Daten für die Kreatininkonzentration im Urin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; in den Gruppen N bzw. C je n=13 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.6.2 Calciumkonzentration im Urin

Tab. 3.6.2: Calciumkonzentration im Urin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; Gruppe N n=13, Gruppe C n=12 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Calcium im Urin [mmol/l]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	1,60	1,01	2,93	1,99	3,11	2,03	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	0,93	1,00	2,66	0,94	1,69	1,36			
Minimum	0,20	0,31	0,56	0,60	0,29	0,43			
Maximum	3,52	3,88	10,0	3,58	5,58	5,23			
Median	1,58	0,64	2,03	1,94	2,74	1,65			

(n.s.: nicht signifikant)

Calcium im Urin [mmol/l]

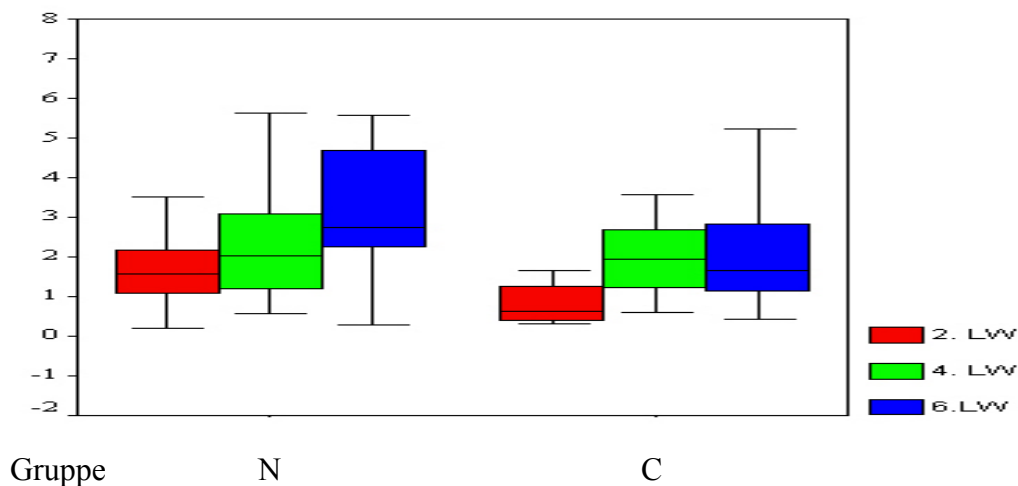


Abb. 3.6.2: Daten für die Calciumkonzentration im Urin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; Gruppe N n=13, Gruppe C n=12 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.6.3 Normierte (Kreatinin) Calciumkonzentration im Urin

Tab. 3.6.3: Calciumkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; Gruppe N n=13, Gruppe C n=12 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Calcium im Urin bezogen auf Kreatinin [mmol/mmol]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	2,50	1,71	2,47	2,27	3,01	1,59	<0,05	n.s.	n.s.
S.D.	1,77	1,85	1,15	1,52	1,72	1,27			
Minimum	0,48	0,27	1,03	0,33	0,33	0,38			
Maximum	6,32	5,71	4,93	5,23	6,60	4,89			
Median	1,99	0,64	2,44	2,06	2,88	1,33			

(n.s.: nicht signifikant)

Calcium im Urin bezogen auf Kreatinin [mmol/mmol]

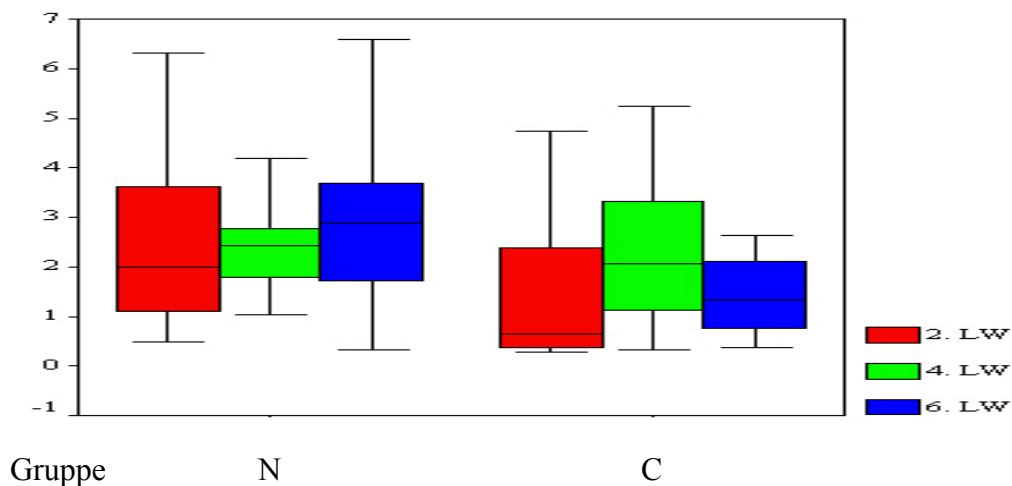


Abb. 3.6.3: Daten für die Calciumkonzentration bezogen auf Kreatinin im Urin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; Gruppe N n=13, Gruppe C n=12 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.6.4 Phosphatkonzentration im Urin

Tab. 3.6.4: Phosphatkonzentration im Urin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; Gruppe N n=12, Gruppe C n=13 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Phosphat im Urin [mmol/l]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	3,10	3,03	5,31	5,35	3,34	5,60	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	3,89	4,57	6,04	5,39	2,29	5,05			
Minimum	0,17	0,09	0,68	0,19	0,21	0,00			
Maximum	13,4	15,7	22,9	17,2	6,92	18,1			
Median	1,64	0,75	3,35	3,30	3,05	4,01			

(n.s.: nicht signifikant)

Phosphat im Urin [mmol/l]

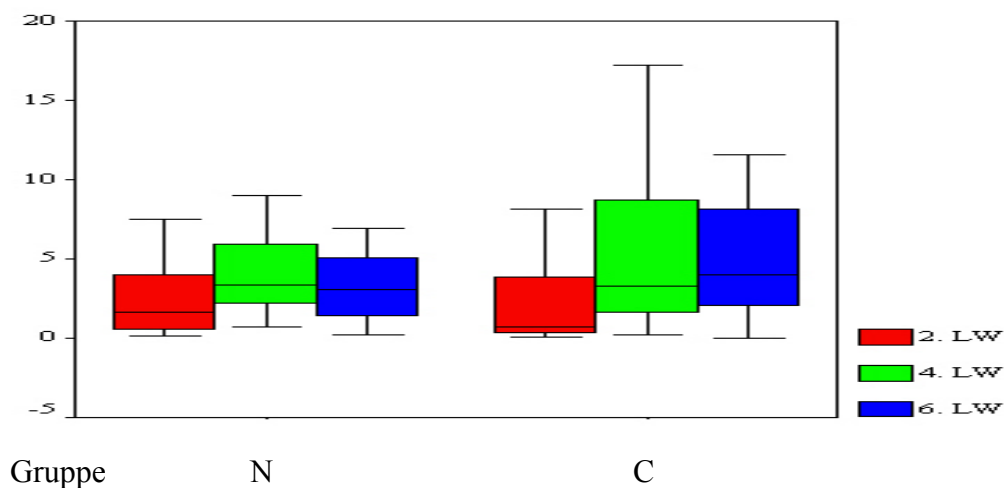


Abb. 3.6.4: Daten für die Phosphatkonzentration im Urin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; Gruppe N n=12, Gruppe C n=13 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.6.5 Normierte (Kreatinin) Phosphatkonzentration im Urin

Tab. 3.6.5: Phosphatkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; Gruppe N n=12, Gruppe C n=13 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Phosphat im Urin bezogen auf Kreatinin [mmol/mmol]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	3,87	3,32	4,99	4,27	3,21	4,02	n.s.	<0,05	n.s.
S.D.	3,04	3,75	2,92	3,45	2,29	3,05			
Minimum	0,26	0,13	0,33	0,15	0,25	0,00			
Maximum	7,60	10,97	9,47	10,85	7,26	9,59			
Median	4,02	1,53	5,85	3,62	2,71	3,21			

(n.s.: nicht signifikant)

Phosphat im Urin bezogen auf Kreatinin [mmol/mmol]

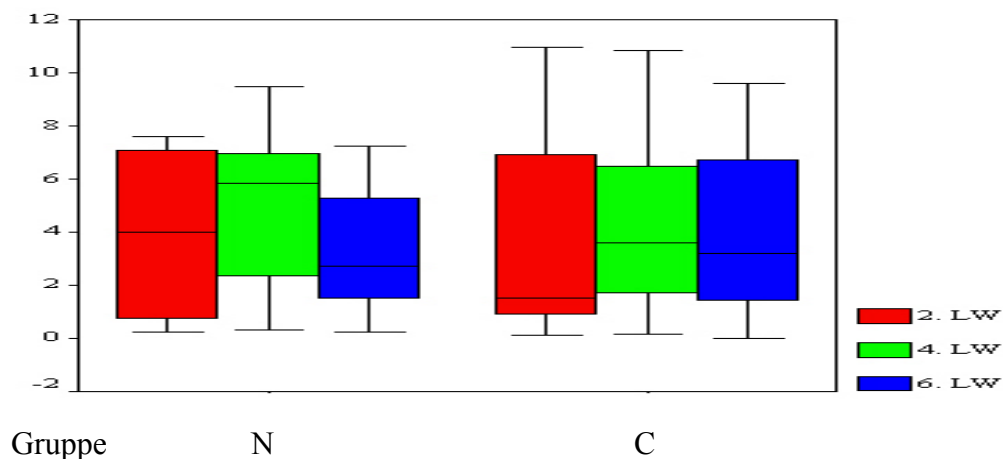


Abb. 3.6.5: Daten für die Phosphatkonzentration bezogen auf Kreatinin im Urin von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Perzentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; Gruppe N n=12, Gruppe C n=13 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Wichtige Befunde aus der retrospektiven Analyse der Urinproben bei Frühgeborenen mit (Gruppe N) bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C):

Mit zunehmendem Alter nimmt die Kreatininkonzentration im Urin in den Gruppen N bzw. C zu, insbesondere ab der 4. Lebenswoche. Bei tendenziell besonders hoher Kreatininkonzentration für die Gruppe C in der 4. Lebenswoche ergeben sich bis zur 6. Lebenswoche keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Auch in den Gruppen N bzw. C nehmen die Calciumkonzentration und die Werte des Quotienten Calcium/Kreatinin tendenziell von der 2.-6. Lebenswoche zu. Auffällig ist, dass Frühgeborene mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) von der 2.-6. Lebenswoche eine tendenziell höhere Urin-Calciumkonzentration und für die 2. Lebenswoche sogar einen signifikant höheren Calcium/Kreatinin-Quotienten im Urin zeigen.

Wie für die prospektive Analyse nimmt die Phosphatkonzentration von der 2.-4. Lebenswoche in beiden Gruppen tendenziell deutlich zu. Dabei ist der Quotient Phosphat/Kreatinin in der 4. Lebenswoche signifikant höher für Frühgeborene mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (jeweils bezogen auf die Mittelwerte).

3.7 Retrospektive Analyse der Serumproben bei Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose

3.7.1 Kreatininkonzentration im Serum

Tab. 3.7.1: Kreatininkonzentration im Serum von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen

(Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; Gruppe N n=9, Gruppe C n=6 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	55,56	58,33	50,0	48,33	40,0	40,0	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	10,14	13,29	10,0	11,69	5,00	8,94			
Minimum	40,0	40,0	30,0	30,0	30,0	30,0			
Maximum	70,0	80,0	60,0	60,0	50,0	50,0			
Median	60,0	60,0	50,0	50,0	40,0	40,0			

(n.s.: nicht signifikant)

Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$]

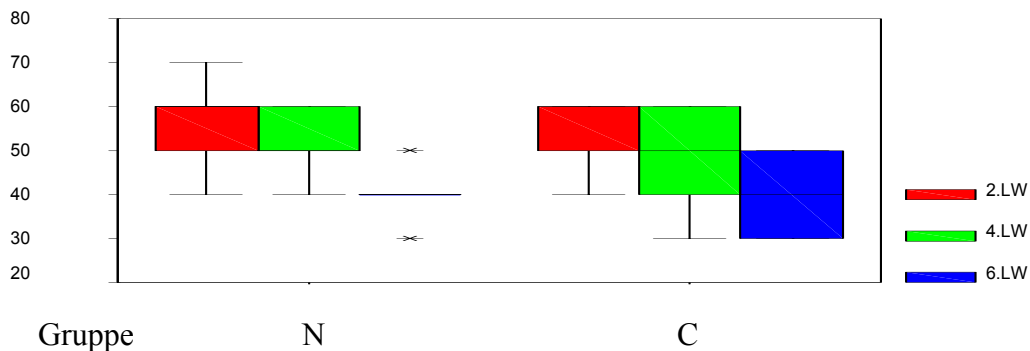


Abb. 3.7.1: Daten für die Kreatininkonzentration im Serum von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; Gruppe N n=9, Gruppe C n=6 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.7.2 Calciumkonzentration im Serum

Tab. 3.7.2: Calciumkonzentration im Serum von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; Gruppe N n=13, Gruppe C n=9 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Calcium im Serum [mmol/l]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	2,34	2,34	2,41	2,34	2,33	2,29	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	0,15	0,18	0,13	0,11	0,10	0,14			
Minimum	2,01	2,12	2,20	2,16	2,20	2,06			
Maximum	2,55	2,67	2,74	2,47	2,57	2,47			
Median	2,34	2,33	2,39	2,36	2,35	2,30			

(n.s.: nicht signifikant)

Calcium im Serum [mmol/l]

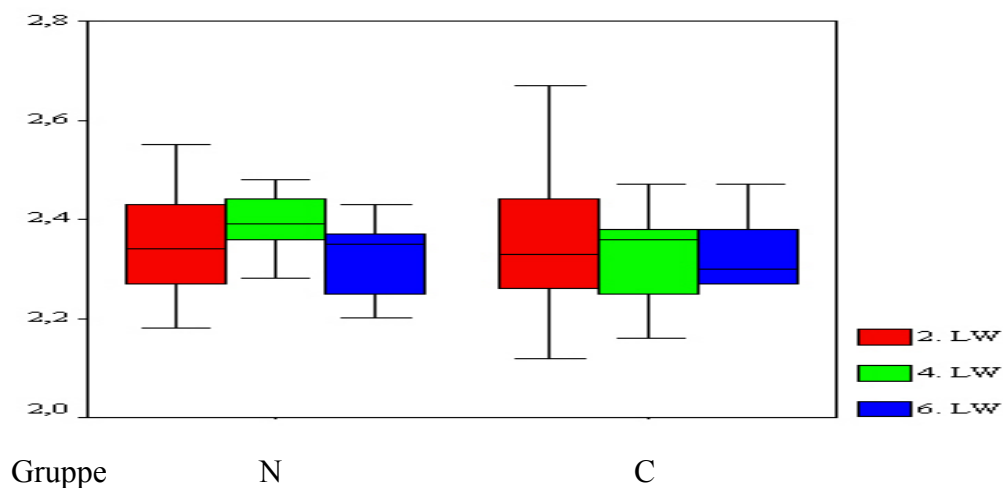


Abb. 3.7.2: Daten für die Calciumkonzentration im Serum von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; Gruppe N n=13, Gruppe C n=9 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.7.3 Phosphatkonzentration im Serum

Tab. 3.7.3: Phosphatkonzentration im Serum von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; Gruppe N n=12, Gruppe C n=9 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Phosphat im Serum [mmol/l]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	1,93	2,01	2,19	2,10	2,07	2,16	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	0,38	0,23	0,36	0,41	0,26	0,30			
Minimum	1,42	1,72	1,70	1,32	1,72	1,70			
Maximum	2,71	2,40	2,72	2,72	2,45	2,67			
Median	1,88	1,93	2,10	2,21	2,06	2,25			

(n.s.: nicht signifikant)

Phosphat im Serum [mmol/l]

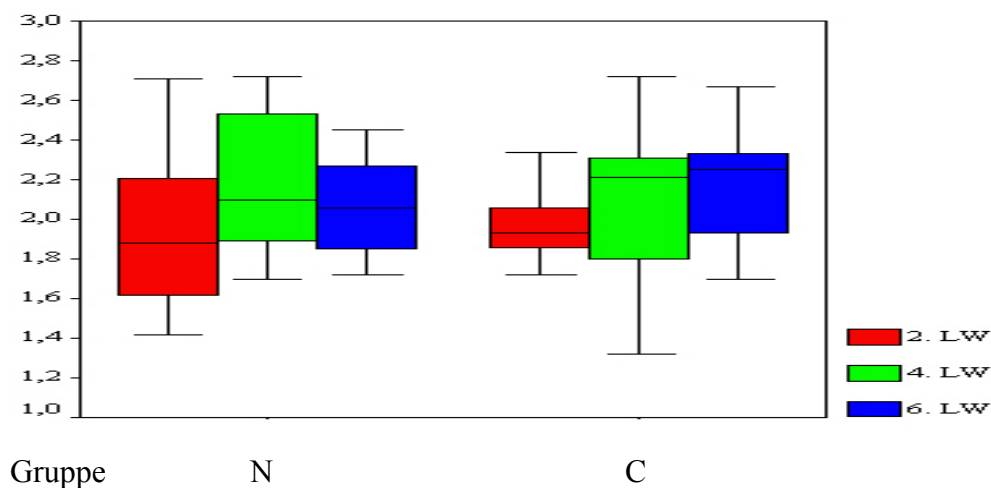


Abb. 3.7.3: Daten für die Phosphatkonzentration im Serum von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; Gruppe N n=12, Gruppe C n=9 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

3.7.4 Alkalische Phosphatase-Werte im Serum

Tab. 3.7.4: Alkalische Phosphatase-Werte im Serum von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (S.D.) bzw. weitere statistische Kenngrößen; Gruppe N n=13, Gruppe C n=9 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Alkalische Phosphatase im Serum [U/l]							P		
Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	N:C		
	2		4		6		2	4	6
\bar{x}	474	565	584	581	498	564	n.s.	n.s.	n.s.
S.D.	104	184	143	158	111	144			
Minimum	301	299	299	411	343	349			
Maximum	673	892	802	863	762	816			
Median	473	556	588	580	472	583			

(n.s.: nicht signifikant)

Alkalische Phosphatase im Serum [U/l]

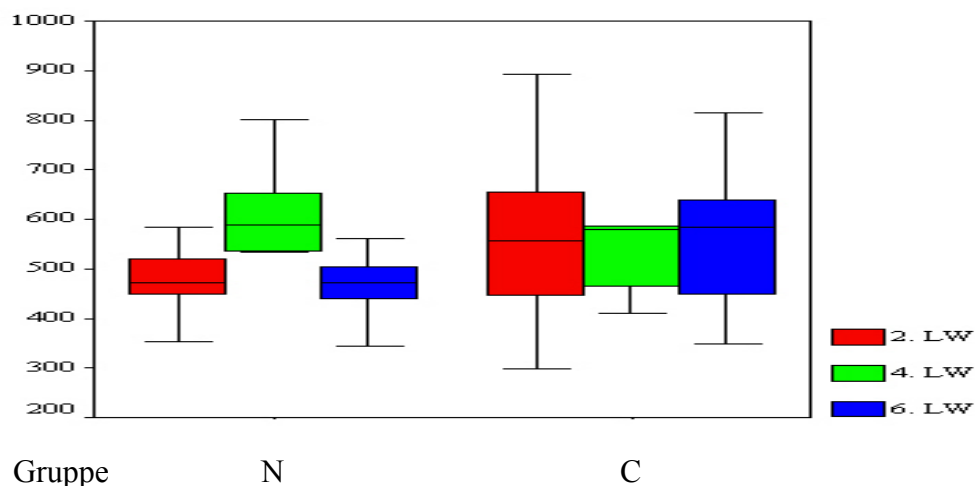


Abb. 3.7.4: Daten für die alkalische Phosphatase im Serum von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (dargestellt sind Median, erster und dritter Quartil (25. bzw. 75. Percentile) sowie kleinster und größter Wert, sofern sie keine Ausreißer sind; Gruppe N n=13, Gruppe C n=9 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz)

Wichtige Befunde aus der retrospektiven Analyse der Serumproben bei Frühgeborenen mit (Gruppe N) bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C):

Für die Serumwerte ergibt sich kein Unterschied der Gruppen für Kreatinin, Calcium und Calcium/Kreatinin bzw. auch die alkalische Phosphatase (jeweils bezogen auf die Mittelwerte).

3.8 Retrospektive Analyse von Zufuhr und Urinausscheidung (geschätzt) von Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose

Tab. 3.8: Übersicht von Daten für Ernährung und Zufuhr von Calcium und Phosphat sowie geschätzte Werte für die renale Calcium- bzw. Phosphatexkretion von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) im Alter von 2, 4 und 6 Wochen (Gruppe N n=13, Gruppe C n=11 Frühgeborene mit vollständigem Datensatz; n.s.: nicht signifikant)

Postnatales Alter [Wochen]	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	Gruppe N	Gruppe C	P N:C		
	2		4		6		2	4	6
Patientendaten	\bar{x} (S.D)		\bar{x} (S.D)		\bar{x} (S.D)				
Wachstum [g/kg/d, gemittelt]	9,63 (8,92)	11,36 (7,76)	16,67 (6,62)	13,23 (4,95)	15,64 (3,80)	15,35 (5,65)	n.s.	n.s.	n.s.
Flüssigkeitszufuhr [ml/kg/d]	190,46 (16,10)	181,64 (17,96)	177,38 (15,48)	172,45 (16,80)	171,38 (26,72)	162,64 (21,84)	n.s.	n.s.	n.s.
Enterale Ernährung [%]	54,54 (22,30)	64,82 (31,12)	96,15 (13,87)	83,82 (25,50)	98,46 (5,55)	100,01 (0,03)	n.s.	n.s.	n.s.
Ernährungsquotient [kcal/kg/d]	98,46 (17,66)	106,55 (17,49)	134,69 (17,50)	120,82 (21,63)	139,62 (21,91)	127,18 (15,73)	<0,05	n.s.	n.s.
Calcium-Zufuhr [mmol/kg/d]	1,08 (0,27)	2,05 (2,91)	2,68 (1,05)	2,21 (1,01)	3,19 (1,01)	2,56 (0,78)	n.s.	n.s.	n.s.
Phosphat-Zufuhr [mmol/kg/d]	1,25 (0,36)	2,22 (3,07)	2,14 (0,64)	1,86 (0,67)	2,49 (0,48)	2,06 (0,51)	n.s.	n.s.	n.s.
Urin (Spoturinproben)									
Ca-Exkretion* [mmol/kg/24 h]	0,17 (0,12)	0,11 (0,11)	0,14 (0,06)	0,15 (0,14)	0,13 (0,07)	0,08 (0,06)	n.s.	n.s.	n.s.
P-Exkretion* [mmol/kg/24 h]	0,26 (0,21)	0,14 (0,15)	0,29 (0,19)	0,21 (0,17)	0,15 (0,11)	0,17 (0,16)	n.s.	n.s.	n.s.
GFR* [ml/min/ 1.73m ²]	19,40 (15,81)	12,42 (5,17)	24,80 (17,09)	49,04 (69,31)	35,10 (13,39)	58,76 (29,35)	n.s.	n.s.	n.s.

* geschätzte Werte

Wichtige Befunde aus der retrospektiven Analyse der Daten zu Ernährung, Wachstum und Urinexkretion für die Gruppen N und C :

Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der enteralen Ernährung signifikant von der 2.-4. Lebenswoche ($p < 0,05$). In der Gruppe N ist in der 2. Lebenswoche die Zufuhr von Calcium und auch Phosphat tendenziell besonders niedrig, ab der 4. Lebenswoche tendenziell eher leicht höher als für die Gruppe C.

Die Schätzung von Daten für die tägliche Urinexkretion führt für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in beiden Gruppen zu einer deutlichen Zunahme von Werten um erst 12-19 ml/min/1,73m² KO in der 2. Lebenswoche auf dann 35-59 ml/min/1,73m² KO in der 6. Lebenswoche. Die Urinexkretion von Calcium und auch Phosphat wird für die Gruppe N in der 2. Lebenswoche tendenziell höher geschätzt als für Gruppe C. In der Gruppe N nimmt die geschätzte Urinexkretion von Phosphat bis zur 6. Lebenswoche ab (signifikant von der 4.-6. Lebenswoche, $p < 0,05$; jeweils bezogen auf die Mittelwerte).

3.9 Übersicht der Mittelwerte aus Untergruppen und 95% Konfidenzintervall der Gesamtgruppe (Gruppe A)

Tab. 3.9: Übersicht der Mittelwerte von 20 Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) bzw. 20 paarweise zugeordneten Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C) in Bezug auf die Mittelwerte von allen 114 Frühgeborenen (Gruppe A)

(fett dargestellt sind Mittelwerte außerhalb des 95% Konfidenzintervalls der Gesamtgruppe)

Postnatales Alter [Wochen]	2			4			6		
	Gruppe			Gruppe			Gruppe		
	N	A	C	N	A	C	N	A	C
	\bar{x}			\bar{x}			\bar{x}		
Urin									
Kreatinin [mmol/l]	0,82	0,74	0,80	1,19	1,07	1,58	1,06	1,25	1,36
Calcium [mmol/l]	1,60	1,18	1,01	2,93	2,23	1,99	3,11	2,58	2,03
Calcium/Kreatinin [mmol/mmol]	2,50	1,90	1,71	2,47	2,46	2,27	3,01	2,51	1,59
Phosphat [mmol/l]	3,10	2,41	3,03	5,31	4,17	5,35	3,34	4,54	5,60
Phosphat/Kreatinin [mmol/mmol]	3,87	3,13	3,32	4,99	4,60	4,27	3,21	3,59	4,02
Serum									
Kreatinin [μ mol/l]	55,56	60,47	58,33	50,00	47,67	48,33	40,00	40,23	40,00
Calcium [mmol/l]	2,34	2,34	2,34	2,41	2,36	2,34	2,33	2,31	2,29
Phosphat [mmol/l]	1,93	1,94	2,01	2,19	2,28	2,10	2,07	2,16	2,16
Alkalische Phosphatase [U/l]	474	510	565	584	569	581	498	514	564

Prospektiv ermittelte Konfidenzintervalle für die Frühgeborenen aus Gruppe A und Mittelwerte für die Gruppen N bzw. C entsprechend der retrospektiven Analyse:

Für die Urindaten zeigt die Gruppe C gegenüber der Gesamtgruppe eine erhöhte Kreatininkonzentration in der 4. Lebenswoche und (ebenso wie Gruppe N) eine leicht erhöhte Phosphatkonzentration in der 4. Lebenswoche.

Die Patienten der Gruppe N zeigen von der 2.-6. Lebenswoche eine erhöhte Calcium-Urinkonzentration gegenüber der Gesamtgruppe; in der 2. Lebenswoche ist auch der Calcium/Kreatinin-Quotient signifikant höher.

Im Serum zeigen sich im Unterschied zu den Urindaten nur geringere Schwankungen der Messwerte. In der 2. Lebenswoche sind die Werte für die alkalische Phosphatase in der Gruppe N etwas niedriger und in der Gruppe C etwas höher als für die Gesamtgruppe (jeweils bezogen auf die Mittelwerte).

4 Diskussion

4.1 Konzeption der Studie

4.1.1 Patienten

Kleine Frühgeborene benötigen eine hohe Zufuhr an Calcium und Phosphat um eine ausreichende Mineralisation während der postnatalen Wachstumsphase zu gewährleisten (6). In Folge der physiologisch (Unreife) eingeschränkten Nierenfunktion weisen sie andererseits aber ein beträchtliches Risiko auf, eine Nephrocalcinose zu entwickeln (30, 36). Da die relative Körpergewichtszunahme bei sehr kleinen Frühgeborenen besonders hoch ist und die Nierenfunktion mit Schwangerschaftsalter und postnatalem Alter zunimmt (105, 49), wurden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1,5 kg als Probanden für die prospektive Studie gewählt.

Innerhalb des Untersuchungszeitraums von 15 Monaten konnten in unserer Klinik über 140 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1,5 kg nach der Entbindung eingeschlossen werden. Nach Ausschluss von Patienten entsprechend den vorher festgelegten Kriterien (früh verstorbene Patienten, Patienten mit schweren klinischen Auffälligkeiten, siehe Methodik), konnten Daten an 114 Frühgeborenen erhoben werden (siehe auch Ergebnisse).

4.1.2 Auswertung/Analyse

Mit Abschluss der prospektiven Untersuchung konnte für jeden Patienten festgelegt werden, inwieweit Zeichen einer Nephrocalcinose im Verlauf der sonographischen Untersuchungen der Nieren dokumentiert worden waren. Anschließend wurden Patienten retrospektiv der Gruppe ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe R) bzw. der Gruppe mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) zugeordnet. Eine 3. Untergruppe entstand durch paarweise Zuordnung jeweils eines Patienten der Gruppe N aus Gruppe R (Gruppe C):

1. Gruppe N: 20 Patienten mit Entwicklung einer Nephrocalcinose
2. Gruppe R: 94 Patienten ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose

1. Gruppe C: 20 Patienten aus der Gruppe R (jeweils einem Patienten der Gruppe N paarweise zugeordnet; siehe Methodik)

Alle Patienten in der endgültigen Auswertung wiesen Datensätze auf für die 2., 4. und 6. Lebenswoche. Da die Auswertung entsprechend den retrospektiv gebildeten drei Gruppen (siehe Abb. 2.1) erst mit Ende der Beobachtungszeit möglich wurde, sind diese Vergleichsdaten dem Niveau einer retrospektiven Analyse zuzuordnen (für die endgültige statistische Analysen wurden nur die Patienten mit vollständigem Datensatz für alle Untersuchungszeitpunkte (2.-6. Lebenswoche) berücksichtigt).

4.2 Untersuchungen

4.2.1 Serum

Entsprechend dem standardmäßigem Vorgehen in der Klinik und ausgerichtet an den individuellen klinischen Erfordernissen wurden venöse Blutentnahmen bei den Patienten durchgeführt. Dementsprechend konnten die Serumbestimmungen der Elektrolyte im Rahmen von Routineuntersuchungen meist zeitnah zum vorgesehenen Zeitpunkt alle 2 Lebenswochen erfolgen.

Des Weiteren wurden bei Frühgeborenen mit Intensivbetreuung regelmäßig kapilläre Blutproben entnommen. Damit konnten aus kleinen Blutmengen Parameter des Blutbildes aber auch Werte für den Blutzucker bestimmt werden. Außerdem wurden für diese Patienten mit hohem Risiko von Störungen der Säure-Basen-Regulation (68) regelmäßig Blutgasanalysen vorgenommen (insbesondere bei Frühgeborenen mit künstlicher Beatmung oder Atemhilfe).

4.2.2 Urin

Die Probengewinnung erfolgte über regelmäßige Kontrollen des Spontanurines (Beutelurin). Einerseits erhält man so frühzeitig Hinweise auf mögliche Harnwegsinfekte bzw. glomeruläre und/oder tubuläre Funktionsstörungen bei den kleinen Frühgeborenen.

Unter der Vorstellung, dass die absorbierte Mineralstoffmengen entweder im Körper eingelagert werden oder aber im Urin wieder ausgeschieden werden, können Urinuntersuchungen aber auch andererseits weitergehend Hinweise auf den Mineralstoff-Stoffwechsel geben (63).

Ausgehend von der Idee eines Bilanzmodelles liefert die Ausscheidung von Elektrolyten im Urin einen Hinweis darauf, wie viel von der absorbierten Menge (Zufuhr enteral x Absorptionskoeffizient + Zufuhr parenteral) nicht im Körpergewebe eingelagert, sondern wieder ausgeschieden wird (82, 83, 51). Damit wird die Urinexkretion als der nicht retinierte Anteil der absorbierten Mineralstoffmenge verstanden (also: Urinexkretion: Absorption – Retention).

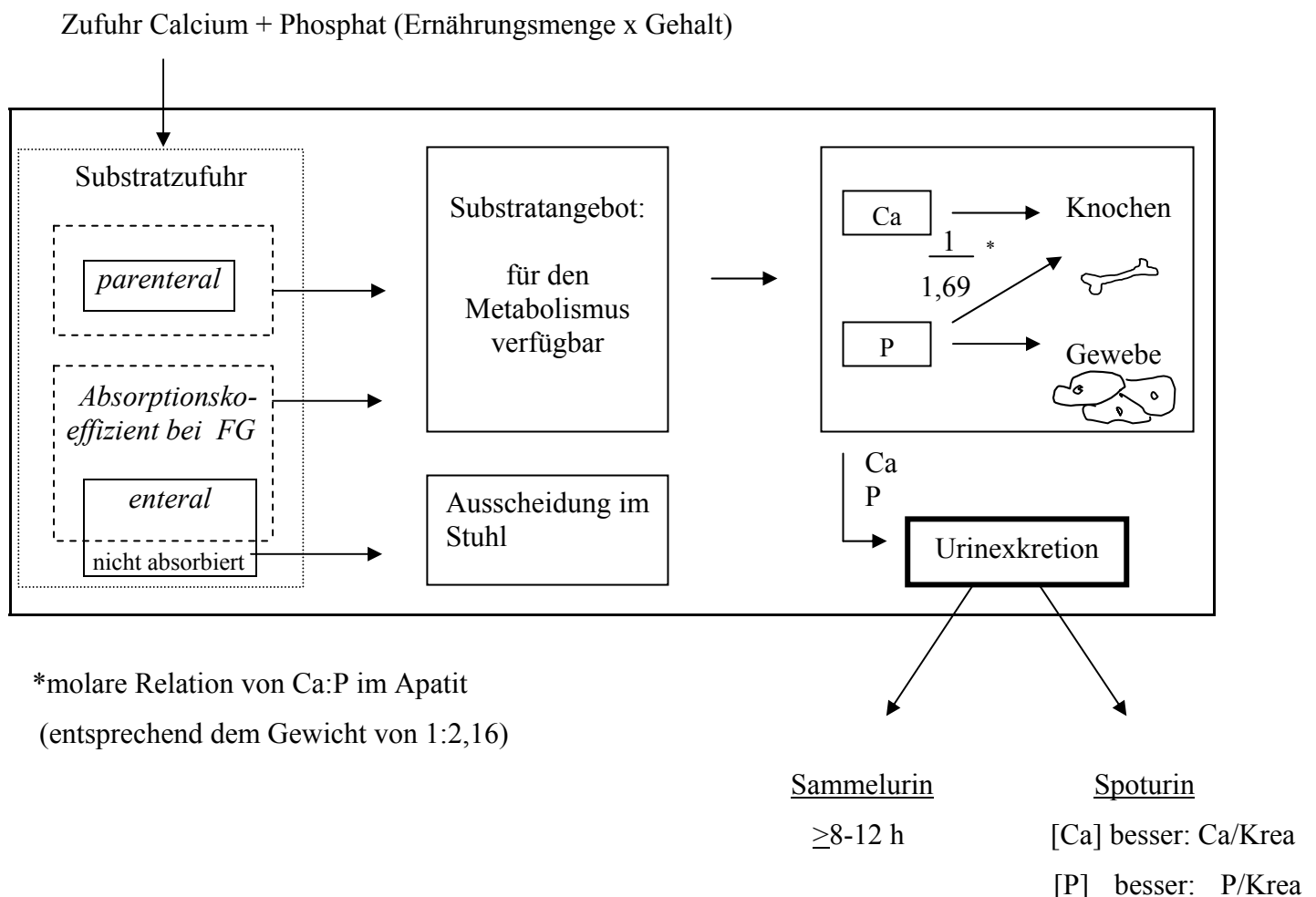


Abb. 4.2.2: Schema für ein Bilanzmodell des Calcium- bzw. Phosphatstoffwechsels bei Früh- und Neugeborenen

Das Schema zeigt ein vereinfachtes Modell des Calcium- und Phosphatumsatzes, insbesondere bezogen auf den Mineralstoff-Stoffwechsel des Knochens. Menge der zugeführten Nahrung und deren Gehalt an Calcium und Phosphat legen die enterale Zufuhr fest. Enteral aufgenommene Nahrungsbestandteile werden mit unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten aufgenommen; der Rest wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Parenteral verabreichte Zufuhrmengen stehen dem Metabolismus unmittelbar als Substrat zur Verfügung. Das für den Stoffwechsel verfügbare Phosphat bedient zunächst den Zellstoffwechsel. Anschließend kann Phosphat je nach verfügbarer Calcium-Menge als mineralisierte Knochensubstanz Apatit (damit in einem molar bzw. gewichtsmäßig festem Verhältnis zu Calcium) eingebaut werden. Unter diesem Gesichtspunkt wird klar, dass die mit dem Urin ausgeschiedenen Mineralstoffmengen als ein Indikator dieses Stoffwechsel-Prozesses angesehen werden können (52).

Bei der Urinuntersuchung handelt es sich um eine wenig invasive, technisch einfache Untersuchung. Sowohl für die Sammlung von Urin über 8-12h (Sammelurine) wie auch für Beutelurine (Spoturine) bestehen an der Klinik ausreichend Erfahrungen aus der engen Zusammenarbeit mit dem Forschungsinstitut für Kinderernährung in Dortmund (entsprechende Studien wurden seit Mitte der 80iger Jahre an der hiesigen Klinik vorgenommen (z.B. 65, 43, 67, 31, 45, 49).

Aus diesen früheren Untersuchungen gibt es Daten für komplette Bilanzuntersuchungen (inclusive Stuhl, z.B. 31, 65, 47) sowie für zahlreiche Sammelurine. Des weiteren sind über diese Kooperation Publikationen zu Urinbefunden und Mineralstoff-Stoffwechsel von Frühgeborenen entstanden (44, 68, 50, 46, 101). In der Literatur finden sich aus anderen Arbeitsgruppen nur vereinzelt Angaben zur Zusammensetzung von Spoturinen bei Frühgeborenen (71, 2).

Zunehmend werden Urinkonzentrationen verschiedener Substrate zur Standardisierung auf Kreatinin bezogen (damit soll unterschiedlich konzentrierten Urinportionen Rechnung getragen werden). Aus unserer Sicht sollte diese Art der Standardisierung auch für die Angabe von Mineralstoffkonzentrationen im Urin gewählt werden (ergänzende Diskussion unter 4.7).

Daher wurden in den Spontanurinproben die Konzentrationen von Calcium, Phosphat und Kreatinin bestimmt und anschließend Calcium/Kreatinin- bzw. Phosphat/Kreatinin-Quotienten berechnet.

Untersuchungen bei Frühgeborenen aus unserer Gruppe haben deutliche Schwankungen in der Konzentration einzelner Spontanurine am gleichen Sammeltag gezeigt; demgegenüber wiesen Sammelperioden über ein oder mehrere Fütterungsperioden (4-8h) relativ konstante Konzentrationen auf (106). Analysen zeigten, dass unter der Annahme einer mittleren Kreatininausscheidung von 9 mg/kg/d (0,08 mmol/kg/d) die täglichen Ausscheidungsraten von Calcium und auch Phosphat über Rückrechnung aus dem gemessenen Calcium/Kreatinin- bzw. Phosphat/Kreatinin-Quotienten recht genau abgeschätzt werden konnten (siehe dazu auch 101, 51). Nach diesem Verfahren wurden die als Konzentration in mmol/l vorliegenden Daten der Urinalysen für Calcium bzw. Phosphat umgerechnet auf die geschätzte Urinausscheidung des jeweiligen Mineralstoffes je Kilogramm Körpergewicht je Tag.

4.3 Ultraschall

4.3.1 Diagnose einer Nephrocalcinose

In der modernen Frühgeborenen-Intensivmedizin sind regelmäßige Ultraschalluntersuchungen ein fester Bestandteil der Routinediagnostik. Insbesondere die Schädelsonographie (orientierende Darstellung der Gehirnstrukturen durch die regelrecht noch weit offene Fontanelle) wird in sehr regelmäßigen Abständen häufig durchgeführt (Ultraschalluntersuchungen des Bauchraumes bzw. auch des Herzens bei entsprechender Klinik eines Patienten).

Die Ultraschalluntersuchung der Nieren hat sich als Standardmethode zur Diagnose einer Nephrocalcinose etabliert (76, 36, 30). Mit diesem nicht invasiven Verfahren können Ablagerungen kalkhaltiger Mineralstoffsalze dokumentiert werden. Mit zunehmender Verfeinerung der Ultraschalltechnik sind auch Vorschläge für eine graduierte Einteilung von Kalkablagerungen im Nierengewebe vorgeschlagen worden.

Wir haben uns für die Klassifikation nach Pohlandt (81) entschieden, die uns aus funktionellen Gesichtspunkten besonders sinnvoll erscheint, da die Nephrocalcinose in verschiedenen Entwicklungsstadien abgrenzbar wird.

In neueren Quellen wird vermutet, dass die ersten sehr frühen Stadien einer vermehrten Mineralstoffeinlagerung im Nierenparenchym möglicherweise zumindest bei kleinen Frühgeborenen auch ein transitorisches Phänomen ohne zugrundeliegenden Krankheitswert sein könnten (85, 30). Dafür würde auch die gute Rückbildungstendenz dieser Veränderungen sprechen (40, 92).

Als ausreichend für die Diagnose einer Nephrocalcinose haben wir Veränderungen im Ultraschall beginnend ab Stadium 3 betrachtet (vgl. Methodik 2.4.3).

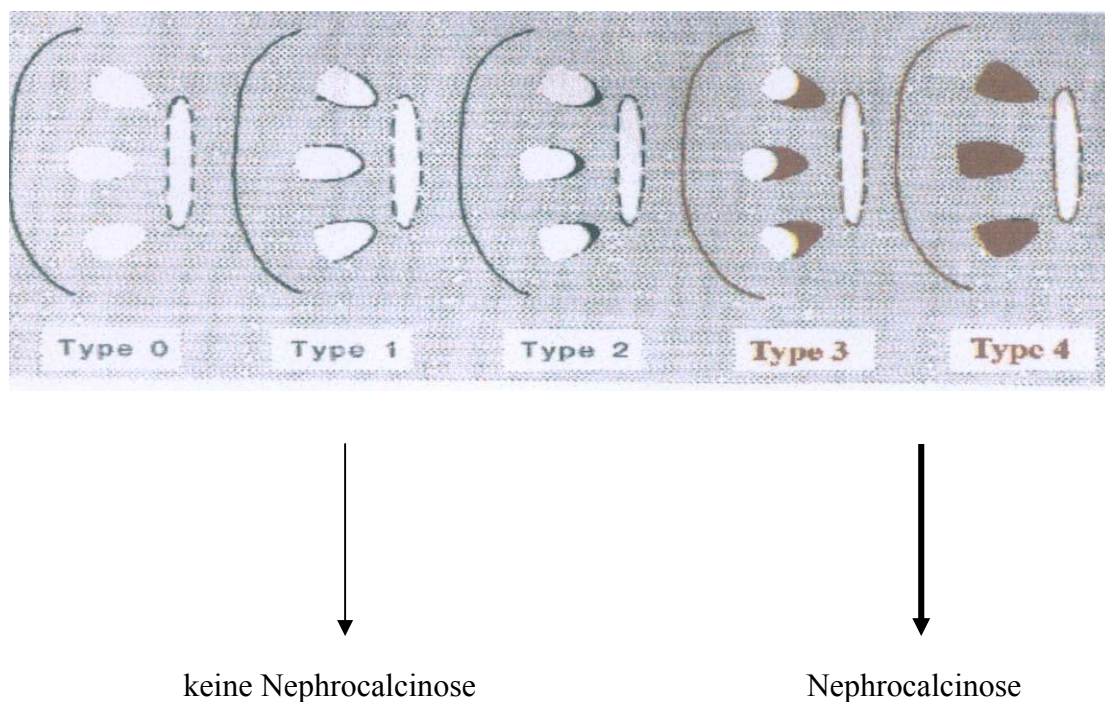


Abb. 4.3.1: Schema zur Einteilung der Ultraschall-Befunde (modifiziert nach Pohlandt, Müller 1987)

Die bei diesem Vorgehen beobachtete Häufigkeit einer diagnostizierten Nephrocalcinose bei kleinen Frühgeborenen lag bei ca. 17,5%. Dieser Wert liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Befunde vergleichbarer neuerer Erhebungen (76, 36) und spricht für die Validität der von uns vertretenen Einteilung (weitere Argumente unter 4.5).

4.3.2 Standardisierung

Alle Ultraschalluntersuchungen der Nieren wurden während der gesamten Studiendauer durch den gleichen Kinderarzt mit langjähriger Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik bei Kindern und besonders auch Frühgeborenen vorgenommen. Die Untersuchungen wurden mit einem leistungsfähigem Ultraschallgerät (Accuson Sonolayer) mit einem 5 MHz und einem 7,5 MHz Schallkopf durchgeführt (siehe Methodik 2.4.3).

4.3.3 Befundkontrolle (externer Gutachter)

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden im standardisiertem Untersuchungsablauf auf Videobändern dokumentiert. Zur Validierung erhielt Prof. D. Weitzel, DKD Wiesbaden Kopien aller Bänder (Prof. Weitzel ist ein langjährig ausgewiesener, national und international bekannter Experte in der pädiatrischen Ultraschalldiagnostik (111)).

Die verblindete Zweitbeurteilung eines repräsentativen Anteils der Ultraschallbefunde (zufällige Auswahl durch den externen Gutachter) belegte eine hohe Treffsicherheit der eigenen Ultraschall-Befunde (siehe Methodik).

4.4 Ernährung, Wachstum und Daten des Mineralstoff-Stoffwechsels bei kleinen Frühgeborenen in den ersten 6 Lebenswochen

Wie erwartet stieg mit zunehmendem Alter von Frühgeborenen der Anteil der enteralen Ernährung; entsprechend nahmen die Energiezufuhr und die Zufuhr von Calcium und Phosphat zu. Die Daten für das Körpergewichtswachstum (ca. 15 bzw. 16 g/kg/d nach 4 bzw. 6 Lebenswochen) belegen, dass in unserem Kollektiv von Frühgeborenen der Nahrungsaufbau insgesamt zufriedenstellend zügig durchführbar war. Eine vollständige enterale Ernährung (~160-170 ml/kg/d) wurde bei Patienten ohne schwere Komplikationen im Mittel erreicht nach ca. 2-3 Wochen.

Die Geschwindigkeit des enteralen Nahrungsaufbaues bei kleinen Frühgeborenen ist bis in die letzten Jahre umstritten. Während Vertreter forcierter Ernährungsregimes

insbesondere vor Entwicklungsverzögerungen/Mangelzuständen warnen (84), weisen die Befürworter eines gemäßigten Nahrungsaufbaues auf die Risiken im Zusammenhang mit einer maximalen Beanspruchung des noch unreifen Darmes hin. In den zurückliegenden Jahren sind widersprüchliche Arbeiten bezüglich des Risikos zur Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Nahrungsaufbaues erschienen (11, 18). Eine aktuelle Meta-Analyse (78) betont in diesem Zusammenhang die Bedeutung eines standardisierten Regimes für den Nahrungsaufbau bei kleinen Frühgeborenen.

Die Urindaten spiegeln mit zunehmender Ausscheidung von Kreatinin und Elektrolyten die postnatal fortgesetzte Reifung der Nierenfunktion und das Wachstum wider; entsprechend nehmen auch die Schätzwerte für die tägliche Urinexkretion bzw. für die glomeruläre Filtrationsrate in den ersten Lebenswochen zu. Diese Daten liegen im Erwartungsbereich für kleine Frühgeborene (49, 105).

4.5 Auftreten einer Nephrocalcinose

Frühgeborene machen während der postnatalen Periode eine intensive Wachstumsentwicklung durch. Eine adäquate Mineralisation ist abhängig von einer ausreichenden Zufuhr von Calcium und Phosphat. Dabei kann die für Frühgeborene notwendige Supplementierung von Muttermilch bzw. Ernährung mit Frühgeborenen-Formula assoziiert sein mit Risiken, wie z.B. mit der Entwicklung einer Nephrocalcinose (3, 23).

Bei Frühgeborenen kann eine renale Kalzifikation frühzeitig durch Ultrasonographie diagnostiziert werden, die Inzidenz wird beschrieben zwischen 2,5 bis 64%. Frühe Formen einer Nephrocalcinose scheinen in mindestens 50% der Fälle vorübergehend zu sein, während ausgeprägtere Formen bis zu mehreren Jahren nachweisbar sein können (Quellen zum Verlauf: 40, 41, 100). Die sonographische Diagnose einer Nephrocalcinose (116) und die Klassifikation bezogen auf Pohlandt und Müller (81) erlaubten uns zwischen frühen Veränderungen der Echogenität und zwei Formen einer manifesten Nephrocalcinose zu unterscheiden.

Die Inzidenz einer definitiven Nephrocalcinose in unserer Studie (20/114 Patienten) liegt in der gleichen Größenordnung wie in vergleichbaren Studien an Frühgeborenen aus der Literatur (76, 36). Im Unterschied dazu könnte die hohe Prävalenz von

Vorformen in unserem Kollektiv (mehr als 50% der Frühgeborenen zeigte einen Typ I oder II) dafür sprechen, dass geringgradige Veränderungen wie z.B. periphere Hyperechogenität der Pyramiden möglicherweise ein transientes häufiges sonographisches Phänomen bei kleinen Frühgeborenen darstellen (85, 30).

4.6 Mineralstoffumsatz bei Frühgeborenen - Diskussion der retrospektiven Analyse

Die retrospektive Analyse zeigte bezüglich des enteralen Nahrungsaufbaues keine Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose. Ebenso fanden sich keine statistisch signifikanten Differenzen in der Beatmungsdauer und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (Tab. 3.5). Auch für die in der Literatur angegebenen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nephrocalcinose wie Steroidgabe und insbesondere auch Furosemidtherapie zeigte diese Gesamtanalyse keine Differenzen zwischen den Gruppen (21, 37, 38).

Die angeschlossene feinere Analyse über den Vergleich zwischen Patienten mit Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) und der retrospektiv über paarweise Zuordnung gebildeten Vergleichsgruppe ohne Nephrocalcinose (Gruppe C) zeigte eine höhere Calcium/Kreatinin-Konzentration bei gleichzeitig niedrigem Serum-Phosphat bei Frühgeborenen der Gruppe N. Dieser Befund könnte ebenso wie die größere Häufigkeit einer metabolischen Azidose in der ersten Lebenswoche dafür sprechen, dass frühe Störungen der Säure-Basen-Regulation bzw. Mineralisationsstörungen (und/oder auch relativer Phosphatmangel) in den ersten Lebenswochen eine prädiktive Rolle für die spätere Entwicklung der Nephrocalcinose bei Frühgeborenen spielen könnten. Dabei ist besonders interessant, dass sich diese Differenzen zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt des sonographischen Nachweises der Nephrocalcinose (meist ab der 6. Lebenswoche) bereits zurückgebildet haben. Nach diesen Befunden erscheint eine engmaschige Kontrolle des Mineralstoff-Stoffwechsels bei kleinen Frühgeborenen bereits in den ersten Lebenswochen insbesondere auch zur Prävention in einer Phase mit besonders hohem Risiko pathophysiologischer Entwicklungen bei Frühgeborenen (68) besonders sinnvoll.

Als weiteres wesentliches Ergebnis zeigt sich, dass zur Differenzierung zwischen den Gruppen mit und ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose die Urindaten besonders

hilfreich sind. Für die untersuchten Serumparameter zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede.

4.7 Vorschläge für ein Monitoring des Mineralstoff-Stoffwechsels bei kleinen Frühgeborenen

Zur Erfassung von Störungen des Mineralstoff-Stoffwechsels bei Frühgeborenen (Ausschluss angeborener Störungen, frühzeitiges Erkennen spezifischer Störungen) schlagen wir, über die üblichen Kontrolluntersuchungen in Blut hinaus, insbesondere regelmäßige Kontrollen von Urinparametern vor (siehe auch 108). Zur klinischen Kontrolle der renalen Calcium- bzw. Phosphat-Ausscheidung sind Spontanurinproben ausreichend, wenn die Calcium/Kreatinin- bzw. Phosphat/Kreatinin-Quotienten bestimmt werden. Erste Werte für Frühgeborene sind in einer aktuellen Arbeit angegeben (2). Unter der Annahme einer mittleren Kreatininausscheidung von 9 mg/kg/d (0,08 mmol/kg/d) können ergänzend die täglichen Ausscheidungsraten von Calcium und auch Phosphat über Rückrechnung aus dem gemessenen Calcium/Kreatinin- bzw. Phosphat/Kreatinin-Quotienten abgeschätzt werden (101).

Für eine Osteomalazie/ Rachitis sprechen pathophysiologische Indikatoren wie eine niedrige Kalziurie, eine nicht eingeschränkte Phosphaturie bei niedrigem Serum-Phosphat-Spiegel als Hinweis für einen Hyperparathyreoidismus und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (dabei ist die Höhe der Kalzi- und Phosphaturie kein Maß für die absolute Calcium- und Phosphatretenion, sondern nur ein Kriterium für die Ausgeglichenheit der intestinalen Resorption von Calcium und Phosphat unter Berücksichtigung der aktuellen Knochenmineralisation des Frühgeborenen (51)).

Da die Zielbereiche von Calcium und Phosphat bei Frühgeborenen noch nicht ausreichend evidenzbasiert definiert sind, werden im folgenden (Tab. 4.7) Normwerte bzw. Risikobereiche vorgestellt, die auf Daten aus Dortmund basieren.

Tab. 4.7: Zielbereiche für Calcium und Phosphat im Serum und im Urin

	Zielbereich		Kommentar
	mg/dl	(mmol/l)	
Serum-Ca	9,2 – 10,4	2,3 – 2,6	erhöht: Hyperkalziurierisiko
Serum-P	5,5 – 8,0	1,8 – 2,6	erniedrigt: P-Mangel?, (Zubereitungsfehler?) erhöht: eingeschränkte GFR?, relativer P-Überschuß?
	mg/kg/d	mmol/kg/d	
Urin-Ca	0,5 – 6,0	0,0125–0,15	erniedrigt: absoluter oder relativer Ca-Mangel? erhöht: P-Mangel? (Zubereitungsfehler?) relativer Ca-Überschuß? (Lasix?, Corticoide?, Natriumzufuhr hoch?, Azidose?) Cave: Nephrocalcinoserisiko
Urin-P	6 - 25	0,19 – 0,81	erniedrigt: P-Mangel? erhöht: P-Überschuß?, Ca-Mangel (Zufuhr?, gestörte intestinale Ca-Absorption?)

4.8 Zusammenfassung

Verlaufsbeobachtung des Mineralstoff-Stoffwechsels anhand von Urin- und Serumproben bei kleinen Frühgeborenen

Einleitung

Frühgeborene haben in der postnatalen Wachstumsphase einen hohen Mineralstoffbedarf, der über den Calcium- bzw. Phosphat-Gehalt von Muttermilch nicht gedeckt werden kann. Zur Vermeidung von Mineralisationsstörungen ist eine Supplementierung der Frühgeborenen-Milchnahrung z.B. mit Calcium und auch Phosphat notwendig. Auf der anderen Seite weisen Frühgeborene ein erhebliches Risiko zur Entwicklung einer Nephrocalcinose in den ersten Lebenswochen auf, neben anderen Risikofaktoren u.a. auch abhängig von der Höhe der Mineralstoffzufuhr.

In der vorliegenden Arbeit wollten wir untersuchen, wie sich Parameter des Mineralstoff-Stoffwechsels in Serum bzw. Urin bei kleinen Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen entwickeln und welche Messgrößen für eine Verlaufsbeobachtung bzw. für eine frühzeitige Erfassung typischer Störungen geeignet sein könnten. Die vorliegende Untersuchung soll einen Beitrag zur Optimierung der Versorgung von Frühgeborenen mit Calcium und Phosphat leisten.

Methodik

In einer prospektiven Studie über 15 Monate wurden bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1,5 kg alle 2 Wochen biochemische Parameter (Calcium, Phosphat, Kreatinin) in Serum und in Spontanurinproben gemessen. Ebenfalls alle 2 Wochen wurde mit Ultraschall untersucht, ob eine Nephrocalcinose vorlag (die Ultraschalluntersuchungen wurden anhand von Videobändern dokumentiert und zur Kontrolle einem externen Gutachter zur Verfügung gestellt).

In Ergänzung zu dieser prospektiven Untersuchung wurden nach Abschluss der Studie retrospektive Analysen durchgeführt. Dabei wurden z.B. Frühgeborene mit

Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe N) verglichen mit einer pair-matched (Gestationsalter, Geburtsgewicht) Gruppe von Frühgeborenen ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose (Gruppe C).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 146 Frühgeborene postnatal eingeschlossen (im folgenden Angaben von Mittelwerten, \bar{x}). Die 114 Frühgeborenen in der späteren Auswertung erhielten in der 2., 4. bzw. 6. Lebenswoche an Flüssigkeitszufuhr 192, 175 bzw. 163 ml/kg/d, davon 52, 85 bzw. 97% oral; die Zufuhr von Calcium und Phosphat betrug 1,3; 2,3 bzw. 2,9 und 1,4; 1,9 bzw. 2,3 mmol/kg/d; die Gewichtszunahme lag bei 10,5; 14,7 bzw. 16,1 g/kg/d. Bei den Frühgeborenen mit vollständigen Datensätzen lagen in der 2., 4. bzw. 6. Lebenswoche das Serum-Calcium und Serum-Phosphat bei 2,34; 2,36 bzw. 2,31 und 1,94; 2,28 bzw. 2,16 mmol/l; im Urin betrug Calcium/Kreatinin 1,90; 2,46 bzw. 2,51 und Phosphat/Kreatinin 3,13; 4,60 bzw. 3,59 mmol/mmol. Insgesamt zeigten 20 der 114 Frühgeborenen im Ultraschall Kriterien einer manifesten Nephrocalcinose. Diese Patienten zeigten in der 2. Lebenswoche ein höheres Urin-Calcium/Kreatinin (2,5 mmol/mmol). Des weiteren boten Frühgeborene mit Entwicklung einer Nephrocalcinose relativ häufiger eine metabolische Azidose in der ersten Lebenswoche bzw. fielen durch ein niedriges Serumphosphat in der 2. Lebenswoche auf. In unserer Studie waren die Serumwerte für Kreatinin, Calcium und Calcium/Kreatinin bzw. auch die alkalische Phosphatase nicht unterschiedlich im Vergleich von Frühgeborenen mit bzw. ohne Entwicklung einer Nephrocalcinose.

Diskussion

Ausgehend von der Idee eines Bilanzmodells liefert die Ausscheidung von Elektrolyten im Urin einen Hinweis darauf, wie viel von der absorbierten Menge (Zufuhr enteral x Absorptionskoeffizient + Zufuhr parenteral) nicht im Körpergewebe eingelagert, sondern wieder ausgeschieden wird. Damit wird die Urinexkretion als der nicht retinierte Anteil der absorbierten Mineralstoffmenge verstanden. Es ist also

sinnvoll zu untersuchen, ob die Calcium- bzw. Phosphatexkretion im Urin Hinweise auf Störungen des Mineralstoff-Stoffwechsels bei Frühgeborenen liefern kann.

Die höhere Calcium/Kreatinin-Konzentration bei gleichzeitig niedrigem Serum-Phosphat nach 2 Lebenswochen bei Frühgeborenen mit Entwicklung einer Nephrocalcinose könnte ebenso wie die größere Häufigkeit einer metabolischen Azidose in der ersten Lebenswoche dafür sprechen, dass frühe Störungen der Säure-Basen-Regulation bzw. Mineralisationsstörungen in den ersten Lebenswochen mit einem erhöhten Risiko für die spätere Entwicklung der Nephrocalcinose bei Frühgeborenen assoziiert sind.

Zum Monitoring des Mineralstoff-Stoffwechsels bei Frühgeborenen schlagen wir, über die üblichen Kontrolluntersuchungen im Blut hinaus, insbesondere regelmäßige Kontrollen von Urinparametern vor. In Spontanurinproben sind dazu insbesondere der Calcium/Kreatinin- bzw. Phosphat/Kreatinin-Quotient sinnvoll.

Literaturverzeichnis

1. **Adams ND**, Rowe JC (1992) Nephrocalcinosis. Clin Perinatol 19 1:179-195
2. **Aladangady N**, Coen PG, White MP, Rae MD, Beattle TJ (2004) Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants. Pediatr Nephrol 19: 1225-1231
3. **Alon US** (1997) Nephrocalcinosis. Curr Opin Pediatr 9: 160-165
4. **American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition** (1999) Calcium Requirements of Infants, Children and Adolescents. Pediatrics 104 (5): 1152-1157
5. **American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition** –Pediatric nutrition handbook, 5th ed. 2004
6. **Atkinson SA** (1994) Calcium and phosphorus needs of premature infants. Nutrition 10 (1): 66-68
7. **Atkinson SA**, Shah JK, McGee C, Steele BT (1988) Mineral excretion in premature infants receiving various diuretic therapies. J Pediatr 113: 540-545
8. **Backström MC**, Kuusela AL, Mäki R (1996) Metabolic bone disease of prematurity. Ann Med 28: 275-282
9. **Bartels H**, Böhmer M, Heierli C (1972) Serum Kreatininbestimmung ohne Enteiweissen. Clin Chem. Acta 37: 193-197
10. **Bérard E**, Dageville C, Bekri S, Boutté P, Coussement A, Mariani R (1995) Nephrocalcinosis and Prematurity: Importance of Urate and Oxalate Excretion. Nephron 69: 237-241

11. **Berseth CL**, Bisquera JA, Paje VU (2003) Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 111 (3): 529-534
12. **Borghi L**, Meschi T, Schianchi T, Biganti A, Guera A, Allegri F, Novarini A (1999) Urine Volume: Stone Risk Factor and Preventive Measures. *Nephron* 81 Suppl 1: 31-37
13. **Brandt I**, Sticker EJ, Lentze MJ (2003) Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 142: 463-8
14. **Brion LP**, Primhak RA (2001) Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *The Cochrane Library* 4. Oxford: Updated Software, Nov. 2001
15. **Brion LP**, Primhak RA, Ambrosio-Perez I (2001) Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *The Cochrane Library* 4. Oxford: Updated Software, Nov. 2001
16. **Bushinsky DA**, Parker WR, Alexander KM, Krieger NS (2001) Metabolic, but not respiratory, acidosis increases bone prostaglandin E2 levels and calcium release. *Am J Physiol Renal Physiol* 12: 1-2
17. **Campfield T**, Braden G, Flynn-Valone P, Powell S (1997) Effect of Diuretics on Urinary Oxalate, Calcium, and Sodium Excretion in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 99 (6): 814-818
18. **Caple J**, Armentrout D, Huseby V, Halbardier B, Garcia J, Sparks JW, Moya FR (2004) Randomized, controlled trial of slow versus rapid feeding volume advancement in preterm infants. *Pediatrics* 114 (6): 1597-1600
19. Christodoulou M, Hein G, Manz F, Kalhoff H (in Vorbereitung) Spot-urine analysis (calcium, phosphorus, creatinine) in very low birthweight infants.

20. **Cooke RJ**, Embleton ND, Griffin IJ, Wells JC, McCormick KP (2001) Feeding Preterm Infants after Hospital Discharge: Growth and Development at 18 Months of Age. *Pediatr Res* 49: 719-722
21. **Cranefield DJ**, Odd DE, Harding JE, Teele RL (2004) High incidence of nephrocalcinosis in extremely preterm infants treated with dexamethasone. *Pediatr Radiol*. 34 (2): 138-42
22. **Downing GJ**, Egelhoff JC, Daily DK, Alon U (1991) Furosemide-related renal calcifications in the premature infant. *Pediatr Radiol* 21: 563-565
23. **Ezzedeen F**, Adelman RD, Ahlfors CE (1988) Renal calcification in preterm infant. Pathophysiology and long-term sequelae. *J Pediatr* 113: 532-539
24. **Faerk J**, Peterson S, Peitersen B, Fleischer Michaelsen K (2000) Diet and bone mineral content at term in premature infants. *Pediatr Res* 47: 148-156
25. **Foley LC**, Luisiri A, Graviss ER, Campbell JB (1982) Nephrocalcinosis: sonographic detection in Cushing syndrome. *Am J Roentgenol* 139: 610-612
26. **Giapros VI**, Papaloukas AL, Challa AS, Nikolopoulos PD, Tsampoulas CG, Andronikou SK (2003) Urinary lithogenic and inhibitory factors in preterm neonates receiving either total parenteral nutrition or milk formula. *Eur J Pediatr* 162: 481-487
27. **Green J**, Kleemann CR (1991) Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 39: 9-26
28. **Halliday HL**, Ehrenkranz RA (2001) Delayed (>3 weeks) postnatal corticoids for chronic lung disease in preterm infants. *The Cochrane Library* 4. Oxford: Updated software, Nov 2001
29. **Hamosh M** (2001) Bioactive Factors in Human Milk. *Pediatr Clin N Am* 48: 69-86

30. **Hein G**, Richter D, Manz F, Weitzel D, Kalhoff H (2004) Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 19: 616-620
31. **Hettrich B**, Kalhoff H, Rudloff S, Diekmann L, Stock GJ, Manz F (1995) Anreicherung einer Frühgeborenenmilchnahrung mit Kalzium und Phosphor zur Verbesserung der Mineralstoffversorgung Früh- und Mangelgeborener. *Klin Pädiatr* 207: 334-340
32. **Hinrichsen KH** (1990) Humanembryologie. Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen. Springer, Berlin
33. **Holland PC**, Wilkinson AR, Diez J, Lindsell DRM (1990) Prenatal deficiency of phosphate, phosphate supplementation, and rickets in very-low-birthweight infants. *Lancet* 335: 697-701
34. **Hoppe B**, Hesse A, Neuhaus T, Fanconi S, Forster I, Blau N, Leumann E (1993) Urinary saturation and nephrocalcinosis in preterm infants: effect of parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 69: 299-303
35. **Hoppe B**, Dätwyler O, Holm C, Forster I, Blau N, Leumann E (1994) Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen: Einfluss auf das Nephrocalcinose-Risiko. *Monatsschr. Kinderheilkd* 142: 162
36. **Hoppe B**, Duran I, Martin A, Kribs A, Benz-Bohm G, Michalk DV, Roth B (2002) Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience. *Pediatr Nephrol* 17: 264-268
37. **Hufnagle KG**, Khan SN, Penn C, Cacciarelli A, Williams P (1982) Renal calcifications: a complication of long term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics* 70: 360-363

38. **Jacinto JS**, Modanlou HD, Crade M, Strauss AA, Bosu SK (1988) Renal Calcification Incidence in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 81: 31-35
39. **Jequier S**, Kaplan BS (1991) Echogenic Renal Pyramids in Children. *J Clin Ultrasound* 19: 85-92
40. **Jones CA**, King S, Shaw NJ, Judd BA (1997) Renal calcification in preterm infants: follow up at 4-5 years. *Arch Dis Child* 76: F185-F189
41. **Jones CA**, Bowden LS, Watling R, Ryan SW, Judd BA (2001) Hypercalciuria in ex-preterm children, aged 7-8 years. *Pediatr Nephrol* 16: 665-671
42. **Kahn P**, Straub CP, Robbins PJ, Wellman HN, Seltzer RA, Telles NC (1969) Retention of radiostrontium, strontium, calcium and phosphorus by infants. *Pediatrics* 43: 651-748
43. **Kalhoff H**, Manz F, Diekmann L, Stock GJ (1990) Suboptimal Mineral Composition of Cow's Milk Formulas: A Risk Factor for the Development of Late Metabolic Acidosis. *Acta Paediatr Scand* 79: 743-749
44. **Kalhoff H**, Manz F, Diekmann L, Kunz C, Stock GJ, Weisser F (1993) Decreased growth rate of low-birth-weight infants with prolonged maximum renal acid stimulation. *Acta Paediatr* 82: 522-527
45. **Kalhoff H**, Wiese B, Kunz C, Diekmann L, Stock GJ, Manz F (1994) Increased Renal Net Acid Excretion in Prematures below 1600g Body Weight Compared with Prematures and Small-for-Date Newborns above 2100g on Alimentation with a Commercial Preterm Formula. *Biol Neonate* 66: 10-15
46. **Kalhoff H**, Manz F (1995) Nutrition, acid-base status and growth in low-birth-weight infants. *Monatsschr Kinderheilkd* 143 Suppl 2: 85-90

47. **Kalhoff H**, Diekmann L, Hettrich B, Rudloff S, Stock GJ, Manz F (1997) Modified Cow's Milk Formula with Reduced Renal Acid Load Preventing Incipient Late Metabolic Acidosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 25: 46-50
48. **Kalhoff H (1999)** Die drohende späte metabolische Azidose der Früh- und Neugeborenen. Verlag deutscher Hochschulschriften Hänsel-Hohenhausen, Egelsbach
49. **Kalhoff H**, Diekmann L, Rudloff S, Manz F (2001) Renal Excretion of Calcium and Phosphorus in Premature Infants With Incipient Late Metabolic Acidosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33: 565-569
50. **Kalhoff H**, Manz F (2001) Nutrition, acid-base status and growth in early childhood. *Eur J Nutr* 40: 221-230
51. **Kalhoff H (2003)** Osteomalazie-(Rachitis)-Prophylaxe bei Frühgeborenen. Evidenz-basierte Pädiatrie, Thieme Stuttgart, EG I/2, S 1-17
52. **Kalhoff H**, Manz F (2005) Estimation of dietary acid load of formulas for preterm infants. *Eur Food Res Technol* 220: 96-100
53. **Kao LC**, Durand DJ, McCrea RC, Birch M, Powers RJ, Nickerson BG (1994) Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 124: 772-781
54. **Karlowicz MG**, Adelman RD (1995) Renal calcification in the first year of life. *Pediatr Clin North Am* 42 (6): 1397-1411
55. **Katz ME**, Karlowicz MG, Adelman RD, Werner AL, Solhaug MJ (1994) Nephrocalcinosis in Very Low Birth Weight Neonates. *J Ultrasound Med* 13: 777-782

56. **Koo WW**, Tsang RC (1993) Calcium, magnesium, phosphorus, and vitamin D. Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines. Williams & Wilkins, Baltimore, S 135-155
57. **Kreuder J**, Otten A, Reiter HL, Klingmüller V, Wolf H (1990) Effizienz und Nebenwirkungen differenter Kalzium- und Phosphatzufuhr in der Prävention der Frühgeborenenosteopenie. Monatsschr. Kinderheilkd 138: 775-779
58. **Krieger NS**, Sessler NE, Bushinsky DA (1992) Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. Am J Physiol 262: 442-448
59. **Kruse K** (2001) Kalzium-Phosphat-Stoffwechselstörungen im Kindesalter (1). pädiat. prax. 59, 247-259
60. **Kruse K** (2001) Kalzium-Phosphat-Stoffwechselstörungen im Kindesalter (2). pädiat. prax. 59, 415-429
61. **Kurl S**, Heinonen K, Länsimies E (2000) Effects of prematurity, intrauterine growth status, and early dexamethasone treatment on postnatal bone mineralization. Arch Dis Child Fetal Neonatal 83: F109-F111
62. **Lehmann CU**, Conner KG, Cox JM (2004) Preventing Provider Errors: Online Total Parenteral Nutrition Calculator. Pediatrics 113: 748-753
63. **Lemann J**, Adams ND, Gray RW (1979) Urinary Calcium excretion in human beings. N Engl J Med 301 (10): 535-541
64. **Leonard MB**, Zemel BS (2002) Current concepts in pediatric bone disease. Pediatr Clin North Am 49: 143-173
65. **Manz F**, Diekmann L, Stock GJ (1989) Effect of Calcium Supplement on Calcium and Phosphorus Balance and Renal Net Acid Excretion in Preterm Infants Fed a Standard Formula. Acta Paediatr Scand 78: 525-531

66. **Manz F (1992)** Why is the phosphorus content of human milk exceptionally low?. *Monatschr Kinderheilk* 140: 35-39
67. **Manz F, Diekmann L, Kalhoff H, Stock GJ, Kunz C (1992)** Low renal net acid excretion, high calciuria and biochemical signs of sodium deficiency in low-birth-weight infants fed a new low-phosphorus formula. *Acta Paediatr* 81: 969-973
68. **Manz F, Kalhoff H, Remer T (1997)** Renal acid excretion in early infancy. *Pediatr Nephrol* 11: 231-243
69. **Manz F, Wentz A, Lange S (2001)** Factors affecting renal hydrogen ion excretion capacity in healthy children. *Pediatr Nephrol* 16: 443-445
70. **Manz F, Schoenau E (2002)** Calcium im Kindesalter. *Annales Nestlé* 60:140-154
71. **Matos V, Drukker A, Guignard JP (1998)** Spot urine samples for evaluating solute excretion in the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80: 240-242
72. **Mihatsch WA, Franz AR, Pohlandt F (2002)** Frühzeitige enterale Ernährung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist nicht mit nekrotisierender Enterokolitis assoziiert. *Monatsschr. Kinderheilkd* 150: 724-733
73. **Misselwitz J, Rönnefarth G (1996)** Nephrocalcinose im Kindesalter. *Kinderarzt* 4: 512-522
74. **Morley R, Lucas A (2000)** Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7,5-8 y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr* 71: 822-828

75. **Moyer-Mileur LJ**, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM (2000) Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics* 106 (5): 1088-1092
76. **Narendra A**, White MP, Rolton HA, Alloub ZI, Wilkinson G, McColl JH, Beattie J (2001) Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 85: 207-213
77. **Oppenheimer SJ**, Snodgrass GJAI (1980) Neonatal rickets. *Arch Dis Child* 55: 945-949
78. **Patole SK**, de Klerk N (2005) Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90 (2): 147-151
79. **Pfitzer A**, Nelle M, Rohrschneider W, Linderkamp O, Tröger J (1998) Inzidenz nephrokalzinose-typischer Sonographiebefunde bei Frühgeborenen während enteraler Kalzium- und Phosphatgabe. *Z. Geburtsh. Neonatol.* 202: 159-163
80. **Pohlandt F** (1984) Bedarf an Kalzium, Phosphor, Magnesium und Vitamin D bei Frühgeborenen, Vermeidung von Knochenmineralmangel. In: Duc G (Hrsg) Workshop für Neonatologen . Vieweg, Braunschweig, S 124-149
81. **Pohlandt F**, Müller M (1987) Renal echogenicity in VLBW infants supplemented with Ca and P to prevent bone demineralization. *Pediatr Res* 22: 233
82. **Pohlandt F** (1994) Prevention of Postnatal Bone Demineralization in Very-Low-Birth-Weight Infants by Individually Monitored Supplementation with Calcium and Phosphorus. *Pediatr Res* 35 (1): 125-129

83. **Pohlandt F (1995)** Vermeidung der postnatalen Knochendemineralisierung durch eine individuell gesteuerte Kalzium- und Phosphatsubstitution bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht. *Monatsschr Kinderheilkd* 143 Suppl 2: 130-136
84. **Pohlandt F, Mihatsch WA (2001)** Wichtige Aspekte der enteralen Ernährung von sehr kleinen Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 149 Suppl 1: 38-45
85. **Pope JC, Trusler LA, Klein AM, Walsh WF, Brock AYJW (1996)** The natural history of nephrocalcinosis in premature infants treated with loop diuretics. *J urol* 156: 709-712
86. **Rawlings DJ, Cooke RJ, McCormick K, Griffin IJ, Faulkner K, Wells JCK, Smith JS, Robinson SJ (1999)** Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80 (3): F188-F191
87. **Rowe JC, Wood DH, Rowe DW, Raisz LG (1979)** Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *N Engl J Med* 300: 293-296
88. **Rowe JC, Rowe D, Horak E, Spackman T, Saltzman R, Robinson S, Philipps A, Raye J (1984)** Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: Evidence for inadequate dietary phosphorus. *J Pediatr* 104: 112-117
89. **Rowe JC, Goetz CA, Carey DE, Horak E (1987)** Achievement of in utero retention of calcium and phosphorus accompanied by high calcium excretion in very low birth weight infants fed a fortified formula. *J Pediatr* 110: 581-585
90. **Saarela T, Lanning P, Koivisto M (1999)** Prematurity-associated nephrocalcinosis and kidney function in early childhood. *Pediatr Nephrol* 13: 886-890

91. **Saarela T**, Lanning P, Koivisto M, Paavilainen T (1999) Nephrocalcinosis in full-term infants receiving furosemide treatment for congestive heart failure: a study of the incidence and 2-year follow up. *Eur J Pediatr* 158: 668-672
92. **Saarela T**, Vaarela A, Lanning P, Koivisto M (1999) Incidence, ultrasonic patterns and resolution of nephrocalcinosis in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 88: 655-660
93. **Salle B**, Senterre J, Putet G, Rigo J (1986) Effects of calcium and phosphorus supplementation on calcium retention and fat absorption in preterm infants fed pooled human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5: 638-642
94. **Schanler RJ**, Abrams SA, Carza C (1988) Mineral balance studies in very low birth weight infants fed human milk. *J Pediatr* 113: 230-238
95. **Schanler RJ** (1999) Follow-up bone development in premature infants. In: Bonjour JP, Tsang RC, eds. *Nutrition and bone development*. Nestlé Nutrition Workshop Series Vol. 41. Philadelphia: Lippincott-Raven, S 99-109
96. **Schanler RJ**, Shulman RJ, Lau C (1999) Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 103: 1150-1157
97. **Schanler RJ** (2001) The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am* 48: 207-219
98. **Schell-Feith EA**, Holscher HC, Zonderland HM, Kist-van Holthe JE, Conneman N, van Zwieten PHT, Brand R, van der Heijden AJ (2000) Ultrasonographic features of nephrocalcinosis in preterm neonates. *Br J Radiol* 73: 1185-1191
99. **Schell-Feith EA**, Kist-van Holthe JE, Conneman N, van Zwieten PHT, Holscher HC, Zonderland HM, Brand R, van der Heijden BJ (2000) Etiology

of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney Int* 58 (5): 2102-2110

100. **Schell-Feith EA**, Kist-van Holthe JE, Conneman N, van Zwieten PHT, Zonderland HM, Holscher HC, Swinkels DW, Brand R, Berger HM, van der Heijden BJ (2003) Preterm neonates with nephrocalcinosis: natural course and renal function. *Pediatr Nephrol* 18: 1102-1108
101. **Schönau E**, Kalhoff H, Rauch F, Manz F (2001) Knochenentwicklung bei Frühgeborenen: Physiologie und Ernährung. In: Wollmann HA, Ranke MB (Hrsg) *Perinatale Endokrinologie* Palatium Verlag, Edition J&J, Mannheim, S.159-170
102. **Shaw JCL** (1973) Parenteral nutrition in the management of sick low birth-weight infants. *Pediatr Clin North Am* 20: 333-358
103. **Short A**, Cooke RWI (1991) The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child* 66: 412-417
104. **Sikora P**, Roth B, Kribs A, Michalk DV, Hesse A, Hoppe B (2003) Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney Int* 63 (6): 2194-9
105. **Sonntag J**, Prankel B, Waltz S (1996) Serum creatinine concentration, urinary creatinine excretion and creatinine clearance during the first 9 weeks in preterm infants with a birth weight below 1500g. *Eur J Pediatr* 155 (9): 815-819
106. **Tölle HG**, Manz F, Diekmann L, Kalhoff H, Stock GJ (1991) Effect on Renal Net Acid Excretion of Various Mineral Contents in Three Lots of a Common Pre-term Formula. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis* (4): 235-238

107. **Trotter A**, Maier L, Grill HJ, Kohn T, Heckmann M, Pohlandt F (1999) Effects of postnatal estradiol and progesterone replacement in extremely preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4531-4535
108. **Trotter A**, Pohlandt F (2002) Calcium and phosphorus retention in extremely preterm infants supplemented individually. *Acta Pediatr* 91: 680-683
109. **Voyer M**, Satge P (1979) Composition et croissance normales du foetus in utero. Etude critique. *Ann Pediatr* 26 : 345-351
110. **Weber A**, Loui A, Jochum F, Bühner C, Obladen M (2001) Breast milk from mothers of very low birthweight infants: variability in fat and protein content. *Acta Pediatr* 90: 772-775
111. **Weitzel D**, Dinkel E, Dittrich M., Peters H (1984) Pädiatrische Ultraschalldiagnostik. Springer, Berlin Heidelberg
112. **Weitzel D** (2002) Sonographisches Screening der Säuglingshüfte. *Radiologe* 42 (8): 637-645
113. **Widdowson EM**, Spray CM (1951) Chemical development in utero. *Arch Dis Child* 26: 205-213
114. **Widdowson EM** (1968) Growth and composition of the fetus and newborn. *Biology of Gestation* 2: 1-49
115. **Wilson DC**, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure C, Dodge JA (1997) Randomized controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 47: 271-286
116. **Woolfield N**, Haslam R, Quesne GLE, Chambers HM, Hogg R, Jureidini K (1988) Ultrasound diagnosis of nephrocalcinosis in preterm infants. *Arch Dis Child* 63: 86-89

117. **Yanagawa N**, Lee DBN (1992) Renal Handling of Calcium and Phosphorus. In: Fredric LC, Murray JF (Hrsg) Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Raven Press, S 3-40
118. **Zamora SA**, Belli DC, Rizzoli R (2001) Lower femoral neck bone mineral density in prepubertal former preterm girls. Bone 29: 424-427
119. **Ziegler EE**, O'Donnell M, Nelson SE, Fomon SJ (1976) Body composition of the reference fetus. Growth 40: 329-341
120. **Ziegler EE** (2001) Breast-milk fortification. Acta Pediatr 90: 720-723

Lebenslauf

Stand Februar 2008

Persönliche Daten:

Name, Vorname: Christodoulou, Maria
Geburtsdatum/-ort: 04.11.1971, Dortmund
Familienstand: verheiratet
Nationalität: griechisch

Schulbildung:

8/1977-5/1990 Schulbesuch mit Erlangen der
allgemeinen Hochschulreife

Hochschulbildung:

11/1990-9/1996 Humanmedizinisches Studium an der
Georg-August-Universität Göttingen
10/1996-9/1997 Praktisches Jahr im Zentralkrankenhaus
Sankt-Jürgen-Straße Bremen
22.10.1997 Abschluss des Studiums mit dem dritten
Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit:

1/1998-6/1999 Ärztin im Praktikum an der Professor-
Hess-Kinderklinik des Zentralkranken-
hauses Sankt-Jürgen-Straße Bremen
7/1999-4/2001 Assistenzärztin an der Professor-Hess-
Kinderklinik (Leiter: Prof. Dr. Huppertz)
4/2001-1/2004 Assistenzärztin im Klinikum
Dortmund, Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin (Leiter: Prof. Dr. Wagner)
31.01.2004 Facharztprüfung für Kinder- und
Jugendmedizin
2/2004-10/2007 Erziehungszeit
seit 01.11.2007 Niederlassung in einer Gemeinschafts-
praxis als Fachärztin für Kinder- und
Jugendmedizin

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Kalhoff, Oberarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Klinikum Dortmund für seine stets freundliche, konsequente Hilfestellung und Unterstützung in der umfangreichen Vorbereitung der Dissertationsschrift. Ich bin ihm in besonderer Weise für Anregung, Förderung und stetig wohlwollende Zusammenarbeit dankbar.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. G. Hein für seine freundliche Kooperation in der Auswertung der Patientendaten.