

# Welche Wirkung hat Fencheltee-Beimischung in die Milch auf die dyspeptischen Beschwerden frühgeborener Kinder?

Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie

H. Siegart<sup>1</sup>, B. Dinten-Schmid<sup>1</sup>, M. Silvani<sup>1</sup>, P. Weber-Zinnert<sup>1</sup>, M. Wolf<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Neonatologie, UniversitätsSpital Zürich

## Zusammenfassung

### Ziel

Im Rahmen einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten, (placebokontrollierten), klinischen Untersuchung mit Kontrollgruppe wurde der Vergleich zwischen der mit Fencheltee oder nur mit Wasser zubereiteten Milch auf die Verdauungsbeschwerden frühgeborener Kinder evaluiert.

### Patienten und Methoden

93 frühgeborene Kinder einer schweizerischen Neonatologie-Klinik erhielten, ergänzend zur Muttermilch entsprechend ihrer randomisierten Gruppenzuteilung konventionell mit Wasser (Placebo) oder mit Fencheltee zubereitete adaptierte Milch.

Hauptzielparameter war die Veränderung des Messinstrumentes „Dyspeptische Beschwerden“ im Gesamtkollektiv. Während der Interventionsdauer von 3 Wochen wurde an insgesamt sechs Tagen ein Summenscore aus sechs Einzelsymptomen wie Schlaf, Unruhe, Unbehagen bis Schmerz beurteilt.

Die Auswertung der Daten wurde anhand deskriptiver Analysen, Gruppenvergleiche und Regressionsanalysen durchgeführt.

### Ergebnisse

Für Stunden- wie Tageswerte ist in der Interventionsgruppe der Anteil höherer Scores kleiner, verglichen mit der Kontrollgruppe (62,1% zu 76,9% respektive 59,3% zu 65,4%), bei nicht signifikantem Unterschied.

Die Regressionsanalyse zeigt, dass die Scores der Tageswerte der Interventionsgruppe verglichen mit denjenigen der Kontrollgruppe über alle sechs Beurteilungstage mit  $\beta$ -Koeffizienten von -1.944 bis -1.378 signifikant tiefer sind ( $p = 0.001$  bis  $0.01$ ). Für die Stundenwerte der Scores wird im Vergleich der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe das gleiche Ergebnis ersichtlich mit  $\beta$ -Koeffizienten von -0.927 und -0.956 bei teilweise signifikanten  $p$ -Werten ( $p = 0.016$ ;  $0.055$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die vorliegende Studie untersuchte unseres Wissens erstmals die Wirkung von Fencheltee auf die dyspeptischen Beschwerden frühgeborener Kindern. Der Vergleich beider Behandlungsmethoden zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Dadurch ergeben sich deutliche Hinweise für die Wirksamkeit von Fenchel auf die dyspeptischen Beschwerden frühgeborener Kinder. Insgesamt kann Fencheltee als wahrscheinlich wirksam und gut verträglich beurteilt werden.

**Schlüsselwörter:** Fenchel (*Foeniculum vulgare*), Neonatologie, frühgeborene Kinder, dyspeptische Beschwerden, randomised clinical trial (RCT)

# 1. Einleitung

## Dyspeptische Beschwerden

Im Kindesalter gehören Funktionsstörungen des Magen-Darmtraktes zu den am weitesten verbreiteten Befindlichkeitsstörungen. Vor allem bekannt sind die Drei-Monats-Koliken im Säuglingsalter (Wessel et al., 1954). Schätzungen der kumulativen Inzidenz variieren je nach Definition von 10 bis 40% (Hewson et al., 1987; Crowcraft et al., 1997). Auch frühgeborene Kinder können von dyspeptischen Beschwerden betroffen sein. Eine in den elf neonatologischen Kliniken der Deutschschweiz durchgeführte Umfrage bei Pflegeexpertinnen (2002) ergab, dass folgende Symptome bei frühgeborenen Kindern mit Verdauungsbeschwerden beobachtet werden: Appetitlosigkeit (Schlechtes Trinkverhalten), Spucken bis Erbrechen (erhöhter Magenrest), Blähungen, Wind, Unwohlsein (unruhiges Verhalten), leidender Gesichtsausdruck bis schmerzbedingtes Weinen, Verstopfung oder Diarrhoe. Im Vergleich mit den Symptomen erwachsener Patienten findet sich eine grosse Übereinstimmung (Gschossmann et al., 2002; Malfertheiner et al., 2001; Saller et al., 2001).

## Fenchel

Fenchel wurde über unzählige Generationen als traditionelle Heilpflanze und Lebensmittel mit wohltuender Wirkung konsumiert. Die "Deutsche Gesellschaft für Ernährung", die US-amerikanische "Food and Drug Administration" und Swissmedic (2006) haben Fenchel als unbedenklich eingestuft und Fencheltee auch für Kinder zugelassen. Fenchel wird von der ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) und der Kommission E am früheren Bundesgesundheitsamt in Deutschland positiv monographiert, d.h. die Behandlung von krampfartigen gastrointestinalen Beschwerden, von Blähungen, von Flatulenz sowie von Katarrh des oberen Respirationstraktes wird als wirksam und mit einer positiven Nutzen-Risiko-Analyse beurteilt. Eine besondere Stellung hat Fencheltee bei Säuglingen und Kleinkindern als Spasmolytikum bei krampfartigen Bauchbeschwerden und als Karminativum bei Blähungen, da er neben seiner guten Wirksamkeit als sehr gut verträglich gilt (Forster et al., 1980 ; Iten et al., 2003; Iten et al., 2004).

In drei experimentellen Studien wurde die Wirkung von Fencheltee an termingeborenen Kindern mit Koliken, im Alter von zwei bis zwölf Wochen untersucht. Weizman et al. (1993) hat die Wirkung eines Kräutertees (u.a. Fenchel), Alexandrovich et al. (2003) einer Fenchelsamenöl – Emulsion und Savino et al. (2005) der Lösung eines Kräuterextraktes (u.a. Fenchel) mit Placebo verglichen. Alle drei Untersuchungen belegen, dass die Koliken in den Interventionsgruppen mit signifikantem Unterschied zu den Kontrollgruppen eliminiert werden konnten. In allen drei Untersuchungen wurden keine unerwünschten Nebeneffekte festgestellt.

## Ziel und Forschungsfrage

Das Ziel der Studie war, die Wirksamkeit vom handelsüblichen Phytotherapeutikum Fenchel auf die Verdauungsbeschwerden frühgeborener Kinder systematisch zu untersuchen, mit der Frage: Haben frühgeborene Kinder weniger dyspeptische Beschwerden, wenn sie - in Ergänzung zur Muttermilch – mit adaptierter Milch ernährt werden, die mit Fencheltee, anstatt konventionell nur mit Wasser zubereitet wird?

## 2. Methoden

### Setting

Die Studie wurde auf der Neonatologie des Universitäts-Spitals Zürich vom Juni 2003 bis Juni 2004 durchgeführt. In Anbetracht der positiven Wirkung wird den Kindern in erster Linie Muttermilch verabreicht. Wenn davon zuwenig vorhanden ist, erhalten die Kinder ergänzend adaptierte Milch (Prematil®). Diese Regelung wurde aus ethischen Gründen in der Untersuchung beibehalten.

Die Intervention dieser Untersuchung bestand darin, dass die Milch mit dem standardisiert zubereiteten Fencheltee vermischt wurde, anstatt konventionell nur mit Wasser (Placebokontrolle). Für die Teezubereitung wurde ein im Handel erhältlicher Filterbeutel mit 2 Gramm getrockneten und fein geschnittenen Fenchel Früchten (Sidroga®, Zofingen Schweiz) verwendet. Ein Teebeutel wurde mit 200 ml kochendem Wasser aufgegossen und nach 5 Minuten wieder herausgenommen. Nach dem Auskühlen des Tees erfolgte die weitere Verarbeitung mit dem adaptierten Milchpulver (Saller, Iten 2002).

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Kantons Zürich, spezielle Unterkommission Pädiatrie am Kinderspital Zürich begutachtet und bewilligt.

### Stichprobe

Für die Untersuchung wurden frühgeborene Kinder rekrutiert, die aufgrund ihres Gestationsalters und / oder des zu geringen Gewichtes in der Neonatologie-Klinik hospitalisiert wurden. In die Untersuchung eingeschlossen wurden gesunde Kinder mit dem Geburts – Gestationsalter von 29 0/7 bis 36 6/7 Schwangerschaftswochen, die zur besseren Gewichtszunahme mit Kalorien und Mineralstoffen angereicherte Milch erhielten.

Ausgeschlossen wurden Kinder, deren Verdauung durch Krankheiten (z.B. nekrotisierende Enterokolitis, Allergien), Missbildungen, medikamentöse Therapien (bei Atemproblemen, Infekten) oder Drogenentzug beeinträchtigt werden. Um ausschliesslich verdauungsbedingte Unruhe, Missbehagen oder Schmerzen zu erfassen, wurden ebenfalls die Kinder von der Studie ausgeschlossen, bei denen nicht verdauungsbedingte, möglicherweise schmerzhaft Diagnosen (z.B. neurologische Auffälligkeiten, Hirnblutungen) festgestellt oder schmerzhaft Interventionen (z.B. Pleuradrainage) durchgeführt wurden.

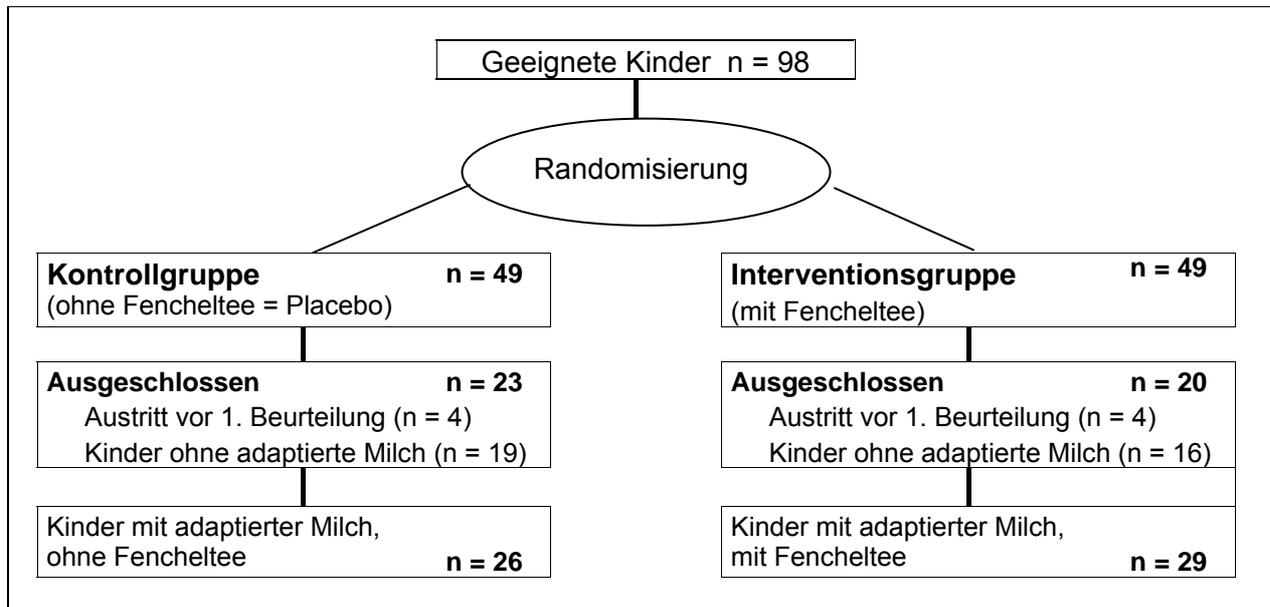
Alle Eltern waren mit der Teilnahme ihrer Kinder an der Studie einverstanden.

Von Juni 2003 bis Juni 2004 entsprachen 98 Kinder den Selektionskriterien und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Anhand der mit Losziehung vorgängig erstellten Randomisierungsliste wurden sie auf zwei unabhängige Gruppen verteilt (Abb. 1). Zwillinge waren im Rahmen der normalen Randomisierung den Gruppen zugeordnet worden. Per Zufall wurden bei allen Zwillingspaaren je ein Kind der Kontroll- und das andere Kind der Interventionsgruppe zugeteilt.

Die zwei Gruppen unterschieden sich darin, dass die Kinder der Kontrollgruppe adaptierte Milch ohne Fencheltee (Placebo) und diejenigen der Interventionsgruppe adaptierte Milch mit Fencheltee erhielten. Kinder, die im Verlauf der Untersuchung ausschliesslich Muttermilch erhielten, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen, da sie keine adaptierte Milch und dadurch auch keinen Fencheltee erhielten. Ebenso ausgeschlossen wurden Kinder, bei denen keine Beurteilung der dyspeptischen Beschwerden durchgeführt wurde. Dies ergibt eine endgültige Stichprobe von 55 Kindern, davon wurden 26 Kinder der Kontrollgruppe ohne Fencheltee und 29 Kinder der Interventionsgruppe mit Fencheltee zugewiesen.

In Folge von Austritt und Verlegung nahm die Zahl der in die Studie aufgenommenen Kinder während der drei Wochen (= sechs Beurteilungstage) dauernden Untersuchung laufend ab. Am zweiten Beurteilungstag waren noch 37 Kinder in der Studie, dies entspricht einem Ausfall von 32,7%. Bis zum dritten Beurteilungstag gab es weitere 11 Austritte, mit 12 Kinder in der Kontrollgruppe und 14 in der Interventionsgruppe verblieben insgesamt noch 47,3 % der

Nettostichprobe. Bis zum sechsten Beurteilungstag blieben 12 Kinder, dies entspricht 21,8 % der Nettostichprobe.



**Abbildung 1** Brutto-, Nettostichprobe: Kinder mit adaptierter Milch

### Messinstrumente

Um die Zielparameter zu erheben, wurden zwei Instrumente, das Messinstrument für „dyspeptische Beschwerden“ und das Verlaufprotokoll verwendet.

Das Messinstrument „dyspeptische Beschwerden“ wurde mangels geeigneter Instrumente zur Schmerzerfassung (Blauer et al. 1998; Morrell et al. 2002,) für diese Untersuchung entwickelt. Dazu wurde eine Befragung der Pflegeexpertinnen der Neonatologie – Kliniken der Deutschschweiz durchgeführt (2002). Anschliessend wurden die auf die akute Schmerzerfassung neugeborener Kinder bezogenen, validierten Kriterien des Berner Schmerzscores (Cignacco, 2001) angepasst und mit den von den Pflegexpertinnen genannten Verdauungsparametern ergänzt. Das adaptierte Instrument wurde anschliessend durch Pflegefachleute der Neonatologie am Universitätsspital Zürich inhaltlich überprüft. Das Instrument dyspeptische Beschwerden ist ein Score aus sechs Items, die den Zustand der Kinder von Wohlbefinden, über Unbehagen bis Schmerz erfassen. Die Items sind Schlaf, Weinen, „Knorzen“ (typische Lautäusserung des Unwohlseins bei Verdauungsbeschwerden), Tonus, Bewegung, Gesichtsmimik. Sie werden einzeln beurteilt von 0 = keine Beschwerden, bis 3 = sehr starke Beschwerden und als Summenscore von 0 bis maximal 18 dokumentiert.

Im Verlaufprotokoll wurden weitere im Zusammenhang mit dyspeptischen Beschwerden wesentliche Verdauungsparameter wie geblähtes Abdomen, Wind, Stuhlkonsistenz, -häufigkeit, Spucken und Erbrechen erfasst. Zusätzlich wurde die Ernährung d.h. die Milchart: Muttermilch und adaptierte Milch und davon je die 24 Stunden - Trinkmenge dokumentiert.

Eine Pilotphase der Datenerhebung fand im Juni 2003 statt. Die Instrumente mussten nur geringfügig geändert werden.

### Datenerhebung

Die Zielparameter wurden nach Studienbeginn während drei Wochen, an zwei Tagen pro Woche, jeweils am Montag und Donnerstag (Beurteilungstage 1 bis 6) beurteilt (Abb. 2). Die Daten wurden wie folgt erhoben: Durch eine verblindete Pflegefachperson, die nicht wusste welche Kinder Fencheltee erhielten, wurden an den Beurteilungstagen die Kinder am Morgen (Score A) und Abend (Score B) anhand der Kriterien des Messinstrumentes „dyspeptischen Beschwerden“ beurteilt.

Das Pflorgeteam war für die Beurteilung der Kriterien des Verlaufprotokolls zuständig. An den Beurteilungstagen dokumentierten sie die Verdauungsparameter der Kinder anhand des Verlaufprotokolls während 24 Stunden. Da sie den Kindern je nach randomisierter Gruppenteilung die entsprechende Milch mit oder ohne Fencheltee geben mussten, waren sie nicht verblindet, Die Kinder selber kann man auch als verblindet bezeichnen, da sie wohl den geschmacklichen Unterschied wahrnehmen, die Bedeutung davon jedoch nicht interpretieren konnten.

So	<b>Montag</b> <b>Beurteilungstag 1</b> Score A - Score B Verdauungsparameter	Di	Mi	<b>Donnerstag</b> <b>Beurteilungstag 2</b> Score A - Score B Verdauungsparameter	Fr	Sa	So	<b>Montag</b> <b>Beurteilungstag 3</b> Score A - Score B Verdauungsparameter	ff.
----	---	----	----	---	----	----	----	---	-----

Tage	Sonntag / Mittwoch	<b>Montag / Donnerstag = Beurteilungstage</b>			
Tageszeit	12Uhr	24Uhr		12Uhr	
Daten- erhebung			Score A		Score B
	<b>Verlaufprotokoll 24 Std.</b> <b>Verdauungsparameter und Ernährung</b>				

**Abbildung 2 Datenerhebung: Während drei Wochen werden an insgesamt sechs Beurteilungstagen (Montag und Donnerstag) dyspeptische Beschwerden (Score A, B), Kriterien des Verlaufprotokolls (Verdauungsparameter) und die Ernährung erfasst.**

Um die Wirkung von Milchart und -menge, respektive Fencheltee auf die Verdauung zu untersuchen, wurden somit an den Beurteilungstagen die Zielparame-ter (Scores, Verdauungsparameter) und Art und Menge der Milch während 24 Stunden vor der Scoremessung erfasst. Dies wird im folgenden als „Tageswerte“ bezeichnet (Abb. 3c).

Da zur Wirkungsdauer des Fencheltees keine schlüssigen Angaben gemacht werden können (Saller 2002), wurde neben den Tageswerten auch kurzfristiger Stundenwert erhoben. Um die Wirkung des Fenchels auf den einzelnen Score genauer darzustellen, wurde - auf der Basis der oben erwähnten Datenerhebung – nachträglich eine zweite Erhebung aus der Krankengeschichte aller Kinder mit adaptierter Milch (Nettostichprobe n = 55) durchgeführt. Dazu wurden Art und Menge der verabreichten Milch für eine Zeitdauer bis 3 Stunden (Abb. 3a) respektive bis 7 Stunden (Abb. 3b) vor jeder Scoremessung (Sore A oder B) dokumentiert. Diese Daten werden im folgenden als „Stundenwerte Typ 1 respektive Typ 2“ bezeichnet. Dadurch bestand zusätzlich die Möglichkeit die kurzfristige Wirkung des Fencheltees zu untersuchen.

Stunden vor Score	Tageszeit																
	12	13	ff.	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
a) 3h								←			Sc A						
														←			Sc B
b) 7h				←							Sc A						
										←							Sc B
c) 24h											Sc A						Sc B
	←																

**Abbildung 3 Datenerhebung für Stundenwerte Typ 1 (a), Typ 2 (b) und Tageswerte (c): Milchart und Milchmenge wird während 3h (a), 7h (b) und 24h (c) vor der Scoremessung (Sc A , Sc B) erfasst.**

## Datenanalyse

Als Hauptzielparameter wurde die Veränderung des Summenscores der dyspeptischen Beschwerden im Gesamtkollektiv untersucht, um die Wirkung des in der adaptierten Milch enthaltenen Fencheltees zu evaluieren.

Für die Analyse der Stundenwerte (Abb. 3a, b) wurden die einzelnen Daten pro Kind bis 3 Stunden, respektive bis 7 Stunden vor dem Score verwendet. Basierend auf der Summe aller Messungen wurde von den Scores, der Muttermilch- wie auch der adaptierten Milchmenge je der Mittelwert gebildet.

Die Basis für die Analyse der Tageswerte (Abb. 3c) bilden die Daten über 24 Stunden. Pro Beurteilungstag wurde der Tagesscore, ein Mittelwert von Morgen- und Abendscore gebildet. Für die Datenauswertung wurde entsprechend der Anzahl Beurteilungstage der Mittelwert von Tagesscore, der Menge Muttermilch und adaptierten Milch verwendet.

Die Daten wurden mit EpiData Version 3.0 erfasst. Die Analyse der Daten erfolgte mittels SPSS Version 12.0 für Windows. Die Grafiken und Abbildungen wurden mit Microsoft Excel 2000 und SPSS 12.0 erstellt. Zur Beschreibung der Daten werden die Mittelwerte, die Standardabweichung (SD) und das Minimum und Maximum angegeben. Folgende statistische Tests wurden angewendet: Zum Vergleich von stetigen, nicht normalverteilten Messwerten zwischen zwei Gruppen wurde der Mann-Whitney Test benutzt. Kategoriale Messwerte wurden mit einem  $\chi^2$ -Test zwischen den Gruppen verglichen. Vergleiche bei denen der simultane Einfluss mehrerer Variablen berücksichtigt werden sollte, wurden bei stetigen Zielvariablen mit ANOVA und ANCOVA und der multiplen linearen Regression Tests gemacht, bei kategorialen Zielvariablen mit multinomialer Regression. Stetige Variablen, die nicht approximativ normalverteilt sind, wurden auf Normalverteilung transformiert. Das Signifikanzniveau für die Tests ist jeweils 0.05.

Der Einfluss der Intervention auf die Werte des dyspeptischen Scores wurde mittels multiplen linearen Regressionen ermittelt. Es wurde überprüft, ob sich zwischen der Höhe des mittleren Scores und der Verabreichung von mit Fencheltee zubereiteter adaptierter Milch ein Zusammenhang nachweisen lässt.

Aufgrund der kleinen Stichprobe bestand die Zielsetzung darin, die wichtigsten erklärenden Variablen zu berücksichtigen. Deshalb wurde, neben vielen möglichen Einflussfaktoren auf die Verdauung, für die unabhängigen Variablen Art und Menge der Milch als direkteste Einflussgrösse auf die Verdauung gewählt. Der Einbezug von Alter, respektive Gewicht erbrachte keine weiteren signifikanten Korrelationen. In allen Modellen wurde die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den unabhängigen Variablen (Muttermilch, adaptierte Milch, je die Interaktion mit der Gruppe) und der abhängigen Variable dyspeptische Beschwerden (Score) anhand der Methode „enter“ gerechnet. Bei dieser Methode werden alle Variablen in einem Schritt in die jeweilige Regressionsgleichung aufgenommen. Dabei interessierte weniger die Erklärungskraft der einzelnen Regressionsmodelle ( $R^2$ ), also wie hoch der Anteil der Varianz ist, der durch die Variablen geklärt wird, sondern vielmehr, inwiefern die jeweilige Variable in statistisch signifikantem Zusammenhang mit der untersuchten abhängigen Variable steht. Die Grösse des  $\beta$ -Koeffizienten steht für dessen relativen Erklärungsbeitrag für die Regressionsgleichung; seinem Vorzeichen ist die Richtung des Zusammenhangs zwischen den Variablen abzulesen. Der jeweilige T-Wert und dessen Signifikanz zeigt die Bedeutsamkeit des untersuchten statistischen Zusammenhangs.

### 3. Ergebnisse

#### Beschreibung der Patientencharakteristika

In Tabelle 1 sind die Patientencharakteristika dargestellt. Kontroll- und Interventionsgruppe waren hinsichtlich Gestationsalter, Gewicht bei Studienbeginn, Geschlecht, Verweildauer in der Studie und Grund des Studienstopps vergleichbar. Hinsichtlich der mittleren Menge der Muttermilch und adaptierten Milch für einzelne Beurteilungstage, aber auch über alle sechs Beurteilungstage konnten für die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

**Tabelle 1** Charakteristika der Patienten

	Kontrollgruppe n = 26	Interventionsgruppe n = 29	p-Wert
Gestationsalter	33.32 (± 1.832)*	33.04 (± 1.299)*	0.53
(Schwangerschaftswochen)	30.3 / 37.1°	30.5 / 36.0°	
Gewicht (Gramm)	1618.89 (± 310.277)*	1512.31 (± 283.455)*	0.20
bei Studienbeginn	780 / 2380°	1050 / 2150°	
Verweildauer in der Studie	3.15 (± 2.051)*	3.39 (± 2.1489)*	0.67
(Beurteilungstage)	1 / 6°	1 / 6°	
Muttermilch (ml)	115.12 (± 84.750)*	135.42 (± 89.685)*	0.39
6 Beurteilungstage	0 / 264°	0 / 247°	
Adaptierte Milch (ml)	108.06 (± 92.201)*	106.89 (± 93.594)*	0.96
6 Beurteilungstage	5 / 305°	11.25 / 300°	
Geschlecht			
Knaben : Mädchen	15 : 11	14:15	0.34
Grund des Studienstopps			
Verlegung : Austritt	11 : 9	10 : 8	0.62

\* Mittelwert ± Standardabweichung  
° Minimum / Maximum

#### Wirkung des Fencheltees auf die dyspeptischen Beschwerden

Eine Wirkung des Fencheltees auf die Verdauungsparameter des Verlaufprotokolls (geblähtes Abdomen, Wind, Stuhl, Spucken, Erbrechen) konnte mit dieser Untersuchung nicht signifikant nachgewiesen werden. Diese Verdauungsparameter werden deshalb nicht weiter beschrieben.

Nachstehend werden die Veränderungen des Summenscores der dyspeptischen Beschwerden dargestellt. In einem ersten Schritt wurden die mittleren Tagesscores der zwei Gruppen anhand des  $\chi^2$ - Testes verglichen (Tab. 2). Die Kinder der Fencheltee-Gruppe haben, verglichen mit der Kontrollgruppe sowohl bei den Tageswerten (24 Stunden), wie bei den Stundenwerten (bis 3 Stunden) einen kleineren Anteil höherer Scores (62,1% zu 76,9% respektive 59,3% zu 65,4%). Sowohl bei den Tages- wie den Stundenwerten konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p= 0.185$  respektive  $0.43$ ).

**Tabelle 2 Verteilung der mittleren Scorehöhe in Kontroll- und Interventionsgruppe**

<b>Stundenwerte bis 3 Stunden</b>				
Summenscore	Kontrollgruppe (n = 27)	Interventionsgruppe (n = 27)	Pearson Chi-Quadrat Wert	p-Wert
Score <2	9 (34,6 %)	11 (40,7 %)		
Score >2	17 (65,4 %)	16 (59,3 %)	0.212	0.43
<b>Tageswerte über 24 Stunden (mittlerer Tagesscore von 3 Beurteilungstagen)</b>				
Summenscore	Kontrollgruppe (n = 26)	Interventionsgruppe (n = 29)	Pearson Chi-Quadrat Wert	p-Wert
Score <2	6 (23,1 %)	11 (37,9 %)		
Score >2	20 (76,9 %)	18 (62,1%)	1.416	0.19

Score <2 = keine Beschwerden  
Score >2 = zunehmende Beschwerden bis Schmerzen

Im Weiteren wurde mit Regressionsanalysen die Abweichung der Scoremittelwerte der Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe berechnet. Die Bedeutung der einzelnen Variablen: Muttermilch, adaptierte Milch und der Einfluss der Intervention (Interaktion Gruppe) ist in Tabelle 3 erkennbar. Im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhen positive Koeffizienten die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit an dyspeptischen Beschwerden zu leiden, negative Koeffizienten verringern diese. Bereits nach 3 Stunden wird die Tendenz sichtbar, dass der Beschwerdenscore gegenüber der Kontrollgruppe tiefer ist. Nach 7 Stunden ist diese Wirkung mit  $p < 0.05$  signifikant. Die signifikante Wirkung zeigt sich auch bei den Analysen der Tageswerte über zwei bis sechs Tage ( $p < 0.05$  bis  $0.001$ ). Die Ergebnisse lassen sich wie folgt beschreiben, ändert sich die Menge der verabreichten adaptierten Milch, respektive Fencheltee um 100 ml verändert sich der Score um die Grösse des  $\beta$ -Quotienten. Mit andern Worten, je grösser die Menge des Fencheltees, die die Kinder der Interventionsgruppe erhalten, desto tiefer ist der Score und desto weniger dyspeptische Beschwerden haben sie.

Die Ausprägungen der  $\beta$ -Quotienten der Tageswerte zeigen, dass mit zunehmender Dauer der Fencheltee verabreichung der Score nicht linear tiefer wird, d.h. dass der Effekt in etwa gleich gross bleibt. Somit ist davon auszugehen, dass bei Kindern, die sowohl Muttermilch, wie adaptierte Milch erhalten, Fencheltee eine eher kurzfristige Wirkung hat.

**Tabelle 3 Einfluss von Milchart und -menge auf die dyspeptischen Beschwerden.**

Darstellung der Abweichung von Scoremittelwerten der Interventions- zur Kontrollgruppe.

<b>Stundenwerte</b>	Adaptierte Milch		Adaptierte Milch*Gruppe					
	$\beta$	T	$\beta$	T				
Mittelwert von								
3 Stunden n = 46	-.011	-.051	-.956	- 1.972				
7 Stunden n = 52	.250	1.185	<b>-.927*</b>	- 2.509				
<b>Tageswerte</b>	Muttermilch		Adaptierte Milch		Muttermilch*Gruppe		Adapt. Milch*Gruppe	
Mittelwert von	$\beta$	T	$\beta$	T	$\beta$	T	$\beta$	T
2 Tagen n = 48	<b>.830*</b>	2.353	<b>.830*</b>	2.246	<b>- 2.039***</b>	- 3.609	<b>- 1.944***</b>	- 3.679
3 Tagen n = 52	.598	1.427	.534	1.415	<b>- 1.605*</b>	- 2.586	<b>- 1.406**</b>	- 2.788
4 Tagen n = 52	.430	.978	.433	1.126	<b>- 1.433*</b>	- 2.223	<b>- 1.378**</b>	- 2.676
5 Tagen n = 52	.496	1.151	.529	1.398	<b>- 1.439*</b>	- 2.263	<b>- 1.481**</b>	- 2.917
6 Tagen n = 54	.531	1.367	.507	1.391	<b>- 1.527*</b>	- 2.612	<b>- 1.538**</b>	- 3.124

Multiple Regression mit folgenden adjustierten Variablen: Muttermilch; adaptierte Milch, respektive Fencheltee und je die Interaktionen mit der Gruppe

P-Werte sind signifikant bei  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$ ,  $p < 0.001^{***}$ , Tendenzen bei  $p < 0.1$

Negativer  $\beta$  - Quotient = pro 100 ml mehr adaptierter Milch, respektive Fencheltee nimmt der Score um die Grösse des  $\beta$  - Quotienten ab

## 5. Diskussion

Durch diese Studie wurde unseres Wissens erstmals die Wirkung von Fencheltee auf dyspeptische Beschwerden frühgeborener Kinder in einer Neonatologie-Klinik untersucht. Obwohl es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine kleine Stichprobe mit insgesamt 55 Kindern handelt, konnten für die Studienpopulation der frühgeborenen Kinder deutliche Hinweise auf die Wirksamkeit von Fencheltee gegen dyspeptische Beschwerden aufgezeigt werden.

Bei den durchgeführten Analysen dieser Untersuchung manifestierte sich die Wirkung des Fencheltees durchwegs in einem tieferen Score bei Kindern der Interventionsgruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe. Im Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe zeigte sich teilweise ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl im Hinblick auf die langfristige (Tageswerte), wie auch auf die kurzfristige Wirkung (Stundenwerte) des Fencheltees (Tab. 3).

Wenn Wirkungen und Signifikanzen der Muttermilch in Tabelle 3 betrachtet werden, stellt sich die Frage inwiefern die Muttermilch die Wirkung der adaptierten Milch, respektive des Fencheltees beeinflusst, zumal die Kinder der Interventionsgruppe im Mittel mehr Muttermilch erhalten. Wie in Tabelle 1 gezeigt wurde, bestehen für beide Gruppen in Bezug auf die mittlere Menge der Muttermilch und adaptierten Milch, sowohl für einzelne Beurteilungstage wie auch über die gesamte Zeit von sechs Beurteilungstagen keine signifikanten Unterschiede. Zur Wirkung von Muttermilch und adaptierten Milch kann in dieser Untersuchung keine differenziertere Aussage gemacht werden, da die Kinder in beiden Gruppen sowohl Muttermilch, als auch adaptierte Milch erhalten haben. Falls mit Muttermilch jedoch Verdauungsbeschwerden reduziert werden könnten, hätten die Kinder der Interventionsgruppe möglicherweise weniger Beschwerden. In der Literatur findet man Hinweise, dass je nach Ernährung oder Nikotinkonsum der Mutter die Muttermilch durchaus vermehrte Verdauungsbeschwerden beim Kind verursachen kann.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Wirkung von Fencheltee auf die dyspeptischen Beschwerden der frühgeborenen Kinder aufzeigen. Die positive Wirkung von Fenchel auf Verdauungsbeschwerden wurde auch in den von Weizman et al. (1993), Alexandrovich et al. (2003) und Savino et al. (2005) randomisierten, klinischen Studien bestätigt. In den drei Untersuchungen konnten die dyspeptischen Beschwerden (Koliken) bei termingeborenen Kindern durch Fenchelsamenöl, Kräutertee mit Fenchel oder eine Kräuterextraktlösung mit Fenchel stärker reduziert werden als mit Placebo.

Die Grenzen dieser Untersuchung liegen in der kleinen Anzahl frühgeborener Kinder und der geringen Menge Fencheltee, die die Kinder erhalten haben. Die geringe Datenmenge entstand in erster Linie, durch die frühen Verlegungen und Austritte vieler Kinder innerhalb der ersten Beurteilungstage (Abb. 1; Tab.1).

Ebenfalls dazu beigetragen hat, dass den Kindern in Anbetracht der positiven Wirkung, in erster Linie Muttermilch gegeben wurde. Aus ethischen Gründen wurde die Milchmenge auch nicht standardisiert. Dadurch erhielten circa 30 % der Kinder ausschliesslich Muttermilch und keine adaptierte Milch, respektive Fencheltee und mussten von der Untersuchung ausgeschlossen werden (Abb. 1). Ein weiterer Grund der geringen Fenchelteemenge bestand in der limitierten Trinkmenge der frühgeborenen Kinder. Das verunmöglichte es, den Kindern zusätzlich zur Milch Fencheltee zu geben, wie das in den Studien von Weizman (1993) und Alexandrovich (2003) praktiziert wurde. Auch dies führte dazu, dass die Menge des verabreichten Fencheltees oft nur gering war.

Eine weitere Einschränkung der Untersuchung war die Tatsache, dass alle Kinder – auch diejenigen ohne dyspeptische Beschwerden in die Studie aufgenommen wurden. Gemäss der Literatur (Hewson et al., 1987, Crowcraft et al., 1997) entwickeln 10 bis 40 % der Kinder dyspeptische Beschwerden. Wenn man davon ausgehen kann, dass 60 bis 90 % der Kinder

keine Beschwerden haben, kann bei fehlenden Beschwerden der Einfluss des Fenchels auch nicht festgestellt werden.

Weitere Möglichkeiten der reduzierten Wirkung des Fencheltees besteht in der Zubereitungs- und Verabreichungsart. Prof. Dr. R. Saller hat darauf hingewiesen, dass der Fencheltee am wirkungsvollsten ist, wenn er frisch zubereitet wird. Mit der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Zubereitungsart des Tees für 24 Stunden ist davon auszugehen, dass ein Anteil der ätherischen Öle verdampft ist, bevor die Kinder den Tee erhalten haben. Ein weiterer zu beachtender Aspekt ist die Mischung des Tees mit der adaptierten Milch. Da die Wirkstoffe des Tees mit den Milchproteinen Verbindungen eingehen, wird die Wirkung des Fenchels v.a. bei längerer Lagerung möglicherweise beeinflusst.

All diese Bedingungen mögen den Effekt des Fencheltees und damit die Möglichkeit eingeschränkt haben, Unterschiede der dyspeptischen Beschwerden und der Verdauungsparameter ausgeprägter aufzuzeigen. Dass trotz dieser vielfältigen Einschränkungen eine Wirkung der Fencheltee - Milchmischung auf die dyspeptischen Beschwerden der frühgeborenen Kinder gezeigt werden konnte, weist auf eine deutliche Wirksamkeit des Fencheltees hin.

### **Schlussfolgerung**

Beim Vergleich der beiden Behandlungsmethoden konnte trotz vieler Einschränkungen ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auf der Basis dieser Untersuchung ergeben sich deutliche Hinweise für die Wirksamkeit von Fenchel auf die dyspeptischen Beschwerden frühgeborener Kinder. Diese Hypothese sollte weiter getestet werden. Insgesamt kann der Fencheltee als wahrscheinlich wirksam, sehr gut verträglich und frei von Nebenwirkungen beurteilt werden.

## 6. Bibliographie

- Alexandrovich IV, Rakoviskaya OL, Kolmo EA, Sodorova TA, Shhushunov S. Effect of fennel (*Foeniculum Vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Alternative therapies in health and medicine*, 2003 Jul-Aug; 9(4): 58-61
- Blauer T, Gerstmann D: A Simultaneous comparison of three neonatal pain scales during common NICU procedures. *clin J Pain* 1998, Volume 14(1 March); 39-47
- Bortz, Jürgen: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2004
- Brosius, Felix (1998): SPSS 8: Professionelle Statistik unter Windows. mitp, Bonn
- Cignacco E. Schmerzerfassung bei Neugeborenen – eine Literaturübersicht. *Pflege* 2001; 14:171-181. Bern
- Crowcraft, N.S; Strachan D.P. The social origins of infantile colic: questionnaire study covering 76 747 infants. *BMJ* 1997; 314-325 (3 May)
- Forster HB, Niklas H, Lutz S. 1980. Antispasmodic effects of some medicinal plants. *J Med Plant Res* 40: 309–319
- Gschossmann J.M; Holtmann G; Mayer E.A: Epidemiologie und klinische Phänomenologie viszeraler Schmerzen. *Schmerz* 2002, 16:447- 451
- Hardmann JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2001 (p.68)
- Hewson P, Oberklaid F, Menahem S. Infant colic, distress and crying. *Clin Pediatr* 1987; 26:69
- Iten F, Meier B, Saller R. Wirksamkeit von Teemischungen bei dyspeptischen Beschwerden – eine Anwendungsbeobachtung. *Forschende Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2002; 9:277-282
- Iten F, Saller R: persönliche Beratungen und Unterlagen 2002 bis 2003
- Iten F, Saller R: Fencheltee: Risikoabschätzung der phyto-genen Monosubstanz Estragol im Vergleich zum natürlichen Vielstoffgemisch. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2004;11:104-108
- Malfertheiner P, Holtmann G, Peitz U, et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Behandlung der Dyspepsie. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 937 – 956, Thieme Verlag Stuttgart, New York
- Morell C, Woodfield T, Nestrop L. Clinical practice guidelines: The recognition and assessment of acute pain in children. Audit protocol. September 2002. ISBN 1-904114-04-0
- Saller R, Iten F, Reichling J. Dyspeptische Beschwerden und Phytotherapie – eine Übersicht über traditionelle und moderne Phytotherapeutika. *Forschende Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2001; 8:263-273
- Shah AH, Qureshi S, Ageel AM: Toxicity studies in mice of ethanol extract of *Foeniculum vulgare* fruit and *Ruta chalepensis* aerial parts. *J Ethnopharmacol* 1991;34:167-172
- Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis*(ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother. Res.* 2005; 19, 335-340
- Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut: <http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Stoffliste.pdf> (updated 2006 Juni 30 ;cited 2006 Juli 10)
- Talley NH, Stanghellini V, Heading RC et al: Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; Suppl. 22: 37 – 42
- Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr.* 1993; 122: 650 – 652)
- Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called 'colic'. *Pediatrics* 1954; 14: 421 – 435