

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie)

Evaluation des PN-freien Intervall (PNFI) – Suche nach  
sinnvollen Parametern und Kriterien zur Bestimmung einer  
metabolisch akzeptablen PNFI-Dauer

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Maute, André

2018

Dekan: Prof. Dr. med. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Handgretinger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Riessen

Tag der Disputation: 04.07.2018

# Inhalt

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>2</b>
1.1.	Thema	2
<b>1.2.</b>	<b>Grundlagen des chronischen Darmversagens</b>	<b>3</b>
1.2.1.	Physiologische Grundlagen	3
1.2.2.	Definition des chronischen Darmversagens	5
1.2.3.	Pathophysiologie & Formen	6
1.2.3.1.	Kurzdarmsyndrom	6
1.2.3.1.1.	Definition und Ätiologie	6
1.2.3.1.2.	Pathophysiologie und Klinik	7
1.2.3.2.	Funktionelles Darmversagen	9
1.2.3.2.1.	Definition und Ätiologie	9
1.2.3.2.2.	Pathophysiologie und Klinik	10
1.2.4.	Komplikationen	11
<b>1.3.</b>	<b>Ernährung bei chronischem Darmversagen</b>	<b>15</b>
1.3.1.	Orale und enterale Ernährung	15
1.3.2.	Total parenterale Ernährung	16
1.3.2.1.	Grundlagen	16
1.3.2.2.	Komplikationen	17
1.3.2.2.1.	IFALD	18
1.3.2.2.2.	Renale Komplikationen	19
1.3.2.2.3.	Osteopathie	19
1.3.2.3.	Zyklisierung der PN	20
1.3.2.4.	Monitoring des PNFI	21
<b>1.4.</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>22</b>
<b>1.5.</b>	<b>Ziel der Arbeit</b>	<b>23</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>24</b>
<b>2.1.</b>	<b>Studienkonzept</b>	<b>24</b>
<b>2.2.</b>	<b>Statistik</b>	<b>33</b>
<b>2.3.</b>	<b>Ethik-Kommission</b>	<b>35</b>

<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
<b>3.1.</b>	<b>Patientengruppe</b>	<b>36</b>
3.1.1.	Geschlecht und Alter	36
3.1.2.	Grunderkrankung	36
3.1.3.	Gewichts- und Größenverteilung	37
3.1.4.	Rest-Dünndarmlänge	38
3.1.5.	Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms	39
3.1.6.	Verbleibende Colonanteile	39
3.1.7.	Ileozökalklappe	40
3.1.8.	Stomata / PEG / Jejunalsonde	41
3.1.9.	IFALD	41
3.1.10.	Nierenfunktion	45
3.1.11.	Ernährung	49
	3.1.11.1. Orale und enterale Ernährung	49
	3.1.11.2. Parenterale Ernährung	51
3.1.12.	Stuhlausscheidung	61
<b>3.2.</b>	<b>PNFI</b>	<b>63</b>
3.2.1.	PNFI-Dauer	64
3.2.2.	Aus- und Einschleichen	67
3.2.3.	Veränderungen während des PNFI	68
	3.2.3.1. Veränderungen des Körpergewichts	68
	3.2.3.2. Veränderungen des Serum-pH-Wertes	69
	3.2.3.3. Veränderungen des Laktats	70
	3.2.3.4. Veränderungen des Bikarbonats	72
	3.2.3.5. Veränderungen des Base Excess (BE)	73
	3.2.3.6. Veränderungen des Hämatokrits	74
	3.2.3.7. Veränderungen des Blutzuckers	75
	3.2.3.8. Veränderungen des Serum-Natriums	78
<b>3.3.</b>	<b>Metabolische Veränderungen im PNFI</b>	<b>80</b>
3.3.1.	Art der Veränderungen im Säure-Basen-Status (SBS)	80
3.3.2.	Veränderungen im Säure-Base-Status in Bezug auf die kritische PNFI-Länge	83
	3.3.2.1. Kritische PNFI-Länge	83
	3.3.2.2. Veränderungen im SBS in den Altersgruppen	83
	3.3.2.3. Veränderungen im SBS in den Diagnosegruppen	84
	3.3.2.4. Veränderungen im SBS unter enteraler/oraler Ernährung	84
	3.3.2.5. Veränderungen im SBS bei Ausschleichphase	84

3.3.2.6.	Veränderungen im SBS unter Bikarbonatzufuhr	85
3.3.2.7.	Veränderungen im SBS bezogen auf die Stuhlfrequenz	86
3.3.3.	PNFI-Dauer und Dehydratation	86
3.3.4.	PNFI-Dauer und Hypoglykämie	87
3.3.5.	Veränderungen im SBS bei IFALD	87
3.3.6.	Veränderungen im SBS bei Niereninsuffizienz	88
<b>3.4.</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>89</b>
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>92</b>
4.1	Patienten	94
4.2	PNFI und Veränderungen während des PNFI	101
4.3	Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen	116
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>120</b>
<b>6.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>123</b>
6.1	Klassifikation der Nierenfunktion	123
6.2	Intestinale Rehabilitation	123
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>126</b>
<b>8.</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b>	<b>135</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>136</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CDV	Chronisches Darmversagen
BE	Base Excess
CIPO	Chronic intestinal pseudoobstruction
CPCS	Center for Pediatric Clinical Studies
cm	Zentimeter
dl	Deziliter
EN	Enteral nutrition
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
fDV	Funktionelles Darmversagen
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
ICV	Ileocecal Valve
IFALD	Intestinal failure-associated liver disease
kcal	Kilokalorie
KDS	Kurzdarmsyndrom
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
LILT	Longitudinal intestinal lengthening and tailoring
m	Meter
MC	Metabolic Change
mg	Milligramm
MMIHS	Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome
mmol	Millimol
MVID	Microvillus inclusion disease
NEC	Necrotizing enterocolitis
ON	Oral nutrition
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
PN	Parenteral nutrition
PNFI	Parenteral nutrition free interval
PTLD	Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disease
SBS	Säure-Basen-Status
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SDS	Standard deviation score
STEP	Segmentale Transversoenteroplastik
TPN	Total parenteral nutrition

# 1. Einleitung

## 1.1. Thema

Viele Kinder mit chronischem Darmversagen (Kurzdarmsyndrom oder funktionelles Darmversagen) sind auf eine tägliche, dauerhafte parenterale Ernährung (PN) angewiesen, um ihren Kalorien- und Flüssigkeitsbedarf zu decken. Diese wird in der Regel zyklisiert. Dies bedeutet, dass die Kinder täglich eine Infusionspause haben, die von wenigen Stunden bis zu über 10 Stunden betragen kann, in der sie ohne relevante Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr sind.

In der klinischen Erfahrung zeigen einige Kinder erhebliche Veränderungen im Säure-Basen-Status und im Blutzucker-Stoffwechsel während einer solchen Infusionspause. Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, welche metabolischen Veränderungen während diesem PN-freien Intervall (PNFI) beobachtet werden. Es soll überprüft werden, ob Kriterien zu erkennen sind, die Hinweise auf die metabolischen Belastungen während des PNFI geben und die dabei helfen, die tolerable Dauer des PNFI individuell zu bestimmen. Darüber hinaus soll nach Risikofaktoren gesucht werden, die einen Einfluss auf die metabolische Belastung innerhalb des PNFI aufweisen.

Da das chronische Darmversagen einerseits keine einheitliche Ätiologie besitzt und andererseits andere Determinanten, wie verschiedene Komplikationen oder die Ernährungsform, auch einen Einfluss auf den Stoffwechsel dieser Patienten haben, insbesondere während des PNFI, sollen im Folgenden die in diesem Kontext relevanten Grundlagen zur Physiologie und Ernährung bei chronischem Darmversagen dargestellt werden.

## 1.2. Grundlagen des chronischen Darmversagens

### 1.2.1. Physiologische Grundlagen

Die Hauptaufgabe des Gastrointestinaltraktes besteht in der Aufspaltung und Aufnahme der Nahrung in das Blut- und Lymphgefäßsystem. Dabei dient der Mund der Zerkleinerung, der Oropharynx und der Ösophagus dagegen vorwiegend dem Weitertransport der Nahrung. Der Magen, das Zökum und das Rektum besitzen eine Reservoirfunktion. Im Dünndarm findet der Großteil der Verdauung und Resorption der Nahrung statt. Der Magen-Darm-Trakt besitzt ein sogenanntes enterisches Nervensystem zur Regelung der sekretorischen und motorischen Funktion. Darüber hinaus wirken der Parasympathikus und der Sympathikus modulierend auf Peristaltik, Sekretion und Digestion.

Der Dünndarm gliedert sich in drei Abschnitte. Zunächst das Duodenum (Länge ca. 20 – 30 cm), anschließend das Jejunum (Länge ca. 150 cm) und zuletzt das Ileum (Länge ca. 200 cm; Längenangaben für Erwachsene).

Dabei hängt die Gesamtlänge, die meist zwischen 3,75 und 6 Metern liegt [1], von verschiedenen Faktoren ab (vor allem vom Tonus). Sofern eine Messung nicht intraoperativ erfolgt, kann die Länge zum Beispiel anhand kontrastmittelgestützter Röntgendarstellungen des Magen-Darm-Traktes abgeschätzt werden. Diese Abschätzung ist für die klinischen Belange ausreichend genau [2]. Beim Neugeborenen geht man von einer durchschnittlichen Dünndarmlänge von bereits 275 cm aus, mit einem Lebensjahr von 380 cm, mit 5 Lebensjahren von 450 cm und mit 10 Lebensjahren von 500 cm [3].

Die Dünndarmmotilität, die vorwiegend über eine Schrittmacherautonomie sowie das enterische Nervensystem geregelt wird, ermöglicht eine Durchmischung des Speisebreis, eine Vermengung mit den Verdauungssekreten (aus dem Magen, dem Pankreas und der Leber), ermöglicht die Resorption und den Transport des Nahrungsbreis. Das Dünndarmsekret, von dem täglich ca. 2,5 – 3 Liter gebildet werden [4], dient

hauptsächlich dem Schutz des Darmepithels sowie dem reibungsarmen Weitertransport des Speisebreis.

Der Dünndarm ist der Hauptresorptionsort für Wasser, Elektrolyte, Verdauungsendprodukte, Vitamine und Spurenelemente. Dabei hängt der Hauptresorptionsort von der Art des Stoffes ab. Dies kann bei Resektionen von bestimmten Darmabschnitten relevant sein und das klinische Bild prägen. Zum Beispiel werden von den 85 % des Wassers, das im Dünndarm aufgenommen wird, 55 % im Duodenum und Jejunum und 30 % im Ileum absorbiert. Der Großteil des noch verbleibenden, kleinen Anteils an Flüssigkeit wird vom Dickdarm aufgenommen. Die Resorption von Monosacchariden wie Glukose ist bereits in proximalen Dünndarmabschnitten weitgehend abgeschlossen. Proteine werden zu 50 – 60 % bereits in Duodenum resorbiert, weitere 30 % bis zum Ileum. Lipide werden zu 95 % im Duodenum und proximalen Jejunum aufgenommen. Das Ileum hat eine besondere Bedeutung für die Resorption von Gallensäuren und Vitamin B<sub>12</sub>. [5]

Der Dickdarm gliedert sich bei ca. 1,2 – 1,5 m Gesamtlänge (Angabe für Erwachsene [6]) in vier Abschnitte Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens und Colon sigmoideum.

Zwischen Dünndarm und Dickdarm im rechten Unterbauch liegt die Ileozökalklappe (Bauhin-Klappe), die eine funktionelle Barriere des terminalen Ileums gegenüber dem Colon ermöglicht. Bei Resektion oder Dysfunktion dieser Klappe muss zum einen mit Rückfluss von Darminhalt gerechnet werden, zum anderen ist bereits ein erniedrigter Druck der Ileozökalklappe mit einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms mit Dickdarmbakterien assoziiert [7]. Dies kann unter anderem die Resorptionsfunktion beeinflussen.

Kurzkettige Kohlenhydrate werden vom Colonmikrobiom zu kurzkettigen Fettsäuren fermentiert, können dann im Colon aufgenommen werden und dienen zusätzlich der Energieaufnahme. Diese Energiezufuhr kann beim Erwachsenen bis zu 1000 kcal/Tag betragen.

Im Dickdarm, vorwiegend im aufsteigenden Colon ascendens und im Colon transversum, erfolgt die Resorption des restlichen Wassers und der restlichen Elektrolyte. Darüber hinaus wird der Darminhalt durchgemischt, eingedickt und bis zur Entleerung beziehungsweise dem Übertritt in das Rektum gespeichert.

### 1.2.2. Definition des chronischen Darmversagens

Das chronische Darmversagen (CDV) ist dadurch charakterisiert, dass der Magen-Darm-Trakt längerfristig nicht in der Lage ist, den Bedarf des Körpers an Nährstoffen - insbesondere Kohlenhydrate, Proteine, Fette, Elektrolyte, Vitamine - oder Flüssigkeit zu decken [8]. Eine international vereinbarte Definition dieses Krankheitsbildes war lange nicht vorhanden, wurde aber 2015 von der ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) vorgeschlagen: *„Intestinal failure is defined as the reduction of gut function below the minimum necessary for the absorption of macronutrients and/or water and electrolytes, such that intravenous supplementation is required to maintain health and/or growth“* [9].

Die Inzidenz und Prävalenz sowie demographische Angaben zum CDV sind aufgrund der bisher nicht vorhandenen, einheitlichen Definition nicht eindeutig zu ermitteln [10]. Die Punktprävalenz wird in einer Studie aus England auf 13,7 Patienten pro Million Kinder geschätzt [11], in einer anderen Studie auf 2 – 5 Patienten pro Million [12]. Weitere Studien sprechen von einer Inzidenz von 2 – 3 Patienten / 1 Million / Jahr und einer Prävalenz von 4 – 5 / 1 Million / Jahr [13].

Es handelt sich somit um eine seltene Erkrankungsgruppe, welche häufig komplexe Krankheitsbilder umfasst, die hohe Anforderungen an die medizinische Versorgung stellt und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen signifikant vermindert [14]. Die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann sich zum Beispiel auf die Aktivitätsverminderung aufgrund der PN-Abhängigkeit beziehen und auch physische (zum Beispiel Diarrhö) und emotionale Aspekte (zum Beispiel Angst vor Infektionen, Folgeerkrankungen) einbeziehen [15].

### 1.2.3. Pathophysiologie & Formen

Das CDV kann anhand der Pathophysiologie unterteilt werden. In der vorliegenden Studie wurde eine Unterteilung in das Kurzdarmsyndrom (KDS) auf der einen und das funktionelle Darmversagen (fDV) auf der anderen Seite vorgenommen. Schlussendlich führen beide Ätiologien zu einem intestinalen Versagen, Malabsorption, Maldigestion und/oder einer Motilitätsstörung. Das CDV kann temporär oder dauerhaft eine partielle oder total parenterale Ernährung (TPN) erforderlich machen.

#### 1.2.3.1. Kurzdarmsyndrom

##### 1.2.3.1.1. Definition und Ätiologie

Ein Kurzdarmsyndrom entsteht bei Erwachsenen meist, sofern weniger als 200 cm Restdünndarm ab dem duodenojejunalen Übergang vorhanden sind [16]. Sind weniger als 40 cm vorhanden, spricht man auch von einem Ultra-Kurzdarmsyndrom. Bei Neugeborenen sind Dünndarmlängen von weniger als 20 – 40 cm oder das Fehlen mehr als der Hälfte des Colons oftmals mit einem Kurzdarmsyndrom vergesellschaftet [17]. Bei Säuglingen spricht man von einem Kurzdarmsyndrom, sofern weniger als 80 cm Restdünndarm vorhanden sind, bei weniger als 20 cm von einem Ultrakurzdarmsyndrom. Bei älteren Kindern spricht man bei einem Restdünndarm von weniger als 100 cm von einem Kurzdarmsyndrom, bei weniger als 40 cm von einem Ultrakurzdarmsyndrom.

Das Hauptproblem stellt die aufgrund der verminderten Dünndarmfläche deutlich eingeschränkte Resorption von Nahrung dar.

Meist können Dünndarmlängen über 50 % noch kompensiert werden. Resektionen von 50 – 70 % führen zu einer Malabsorption [18].

Allerdings hängen die Entstehung eines Kurzdarmsyndroms beziehungsweise das Ausmaß der Symptomatik nicht ausschließlich von der Länge des verbleibenden Dünndarms ab, sondern auch von anderen Faktoren wie

- der physiologischen Funktion des fehlenden Darmabschnitts,
- der Adaptationsfähigkeit des Dünndarms [19],
- dem Fehlen der Ileozökalklappe [20] [21],
- dem Fehlen von Colonanteilen und deren Lokalisation,
- der Grunderkrankung [20] [22],
- weiteren Pathologien im Gastrointestinaltrakt (betreffend zum Beispiel Pankreas oder Leber) [16],
- dem Ausmaß entzündlicher Veränderungen des Darms,
- einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms.

Entstehen kann ein Kurzdarmsyndrom bei Kindern zum Beispiel als Folge einer umfassenden Dünndarmresektion [23] aufgrund einer Gastroschisis (= Laparoschisis), einer nekrotisierenden Enterokolitis (Necrotizing enterocolitis = NEC), eines Volvulus, eines Mesenterialinfarktes oder eines Ileus. Weitere Ursachen sind eine Atresie oder Agenesie des Dünndarms.

#### 1.2.3.1.2. Pathophysiologie und Klinik

In einer Studie von Colomb et al. [24] über 302 Kinder mit CDV ergab sich folgende Verteilung der Ätiologien von Kindern, bei denen eine parenterale Ernährung erforderlich war (wobei Mehrfachnennungen möglich waren):

- Primäre Darmerkrankung: 76 % der Patienten
- Kurzdarmsyndrom: 46,7 % der Patienten
- Entzündliche Darmerkrankung: 11 % der Patienten
- Chronisch intestinale Pseudoobstruktion: 10,2 % der Patienten
- Mikrovillusatrophie: 0,7 % der Patienten

Weitere Ursachen waren Epitheldysplasien (2,6 % der Patienten), andere angeborene Durchfallerkrankungen (4,9 % der Patienten), primäre Ursachen außerhalb des Magen-Darm-Traktes (24 % der Patienten), Immunschwäche (13,6 % der Patienten) oder andere Ursachen (10,2 % der Patienten).

Die **Gastroschisis** ist eine angeborene Fehlbildung, bei der es durch einen unvollständigen Verschluss der Bauchwand zum Prolaps von Dünn- und/oder Dickdarmanteilen kommt [25]. Bei diesem bereits pränatal zu diagnostizierenden Krankheitsbild können die Darmschlingen oftmals wieder operativ zurück ins Abdomen verlagert werden. Allerdings entwickeln ca. 7 – 15 % der Neugeborenen/Säuglinge in der Folge eine Darmnekrose [26]. Auch das Auftreten von Darmatresien ist mit einer Gastroschisis assoziiert.

Die **nekrotisierende Enterokolitis** ist eine transmurale, das heißt alle Schichten der Organwand betreffende, Entzündung der Darmwand, die mit Nekrosen einhergeht. Vor allem betroffen sind das terminale Ileum und das Colon ascendens von Früh- beziehungsweise Neugeborenen. Sie zeigt insbesondere bei kleinen Frühgeborenen eine hohe Inzidenz zwischen 3,4 – 15 % [27]. Bei ausgiebigen Nekrosen kann, aufgrund der notwendigen chirurgischen Resektion der betroffenen Darmabschnitte, ein Kurzdarmsyndrom resultieren [28].

Ein **Volvulus** ist definiert als Drehung eines Darmabschnittes um die Achse des Mesenterialstiels, eventuell mit nachfolgender Ischämie und Nekrose [29]. Verständlicherweise kann auch hier, meist aufgrund einer operativen Resektion bei einer irreversiblen Darmischämie, ein Kurzdarmsyndrom die Folge sein.

Eine **Darmatresie**, die angeboren oder zum Beispiel in Folge eines Volvulus auftreten kann und die durch eine intestinale Passagestörung charakterisiert ist, kann ebenfalls zu einem Kurzdarmsyndrom führen. Jejunum-, Ileum- und Colonatresien treten mit einer Häufigkeit von 1:8000 Geburten auf, wobei Dünndarmatresien deutlich häufiger als Colonatresien auftreten [30].

Eine weitere Ursache des Kurzdarmsyndroms sind verschiedene Formen von intestinalen **Agnesien**, das heißt dem partiellen oder vollständigen Fehlen von Darmanteilen [31].

Wie beschrieben, hängt die Entwicklung eines CDV neben der Dünndarmlänge von weiteren anatomischen Aspekten und vom Ausmaß des Funktionsverlust ab.

Klinisch können sich Maldigestion und Malabsorption unter anderem zeigen durch

- Stuhlauffälligkeiten (zum Beispiel chronische (evtl. chologene) Diarrhö, Massenstühle, Steatorrhoe) [32],
- Gewichtsverlust,
- Gedeihstörung / Wachstumsstörung,
- Muskelschwäche,
- Hämorrhagische Diathese,
- Stoffwechselstörung,
- Dehydratation,
- Mangelsyndrome (zum Beispiel hypoproteinämische Ödeme, geblähtes Abdomen, Vitaminmangelsyndrome (zum Beispiel Anämie, Adynamie)),
- Sekundär endokrine Störungen (zum Beispiel Amenorrhö) [33],
- Calciumphosphatstoffwechselstörungen (Osteopathie).

### 1.2.3.2. Funktionelles Darmversagen

#### 1.2.3.2.1. Definition und Ätiologie

Funktionelle Störungen der Digestion, Absorption und Motilität können zu einem chronischen Darmversagen führen. Als Definition kann die oben genannte ESPEN-Definition herangezogen werden, die besagt, dass ein Darmversagen dadurch definiert ist, dass die Darmfunktion die minimal notwendige Resorption von Nährstoffen, Wasser oder Elektrolyten nicht mehr erbringen kann und eine intravenöse Ergänzung erforderlich ist, um die Gesundheit beziehungsweise das Wachstum zu erhalten [9].

Mögliche Ursachen eines funktionellen Darmversagens sind zum Beispiel die Mikrovillusatrophie (Microvillus inclusion disease = MVID) und die chronisch intestinale Pseudoobstruktion (Chronic intestinal pseudoobstruction = CIPO), die Aganglionose (Morbus Hirschsprung, Jirásek-Zuelzer-Wilson-Syndrom), das Megazystis-Mikrocolon-intestinale Hypoperistaltik-Syndrom (Megacystis

microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome = MMIHS) und die Tufting-Enteropathie.

#### 1.2.3.2.2. Pathophysiologie und Klinik

Die **Mikrovillusatrophie** ist eine genetisch bedingte (MYO5b) seltene Erkrankung der Enterozyten, bei der eine schwere Atrophie des Bürstensaumepithels und eine Verkürzung der Krypten besteht [34]. Problem sind unter anderem die persistierenden Diarrhöen, die mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie metabolischen Entgleisungen und einer Dehydratation einhergehen [35]. Die Kinder sind – je nach phänotypischer Ausprägung – ohne Dünndarmtransplantation eventuell auf eine lebenslange parenterale Ernährung angewiesen.

Ohne dass eine mechanische Ursache gefunden werden kann, kommt es bei der **chronisch intestinalen Pseudoobstruktion** aufgrund von schweren muskulären oder neural bedingten Motilitätsstörungen zu Episoden mit klinischer intestinaler Obstruktion [36], die unter anderem mit Schmerzen, Übelkeit, Unwohlsein und einer zeitweisen Stase des Darminhaltes verbunden ist [37]. Dies kann klinisch dem Bild eines Subileus entsprechen.

Bei den **intestinalen Aganglionosen** kann man differenzieren zwischen dem Morbus Hirschsprung und dem Jirásek-Zuelzer-Wilson-Syndrom. Beim Morbus Hirschsprung sind in 60 % der Fälle das Rektum und Sigma durch das Fehlen von Ganglienzellen betroffen. Ursache ist eine gestörte Migration oder Reifung von Nervenzellen des Plexus myentericus beziehungsweise Plexus submucosus, die aus den vagalen Teilen der Neuralleiste stammen. Die Vererbung dieses Krankheitsbildes kann über Keimbahnmutationen beziehungsweise Polymorphismen im RET-, EDNRB- [38], SEMA3- [39] und EDN3-Gen [40] erfolgen. Auch genetische Varianten von IL-11 könnten eine Bedeutung in der Pathophysiologie des Morbus Hirschsprung haben [41]. Die Hirschsprung Krankheit resultiert in bedeutenden Motilitätsstörungen dieses Darmabschnittes, da es zu einer Hyperplasie parasymphischer Nervenzellen, einer vermehrten Acetylcholinausschüttung und, in der Folge, zu einer

dauerhaften Kontraktion des betroffenen Darmabschnittes kommt. Die Folgen reichen von einer Obstipation bis hin zum Megacolon und Ileus. Die Inzidenz liegt bei 1:5000 Geburten [42]. Männer sind häufiger betroffen [43] [44]. Beim Jirásek-Zuelzer-Wilson-Syndrom liegt eine Aganglionose des gesamten Colons vor. In Einzelfällen liegt auch eine Mitbeteiligung des Dünndarms vor. Therapeutisch werden beide Krankheitsbilder oftmals unter anderem durch Resektion des aganglionären Darmsegments therapiert.

Das **Megazystis-Mikrocolon-intestinale Hypoperistaltik-Syndrom (MMIHS)** ist ein extrem seltenes Krankheitsbild, bei dem die Neugeborenen durch Harnwegsveränderungen (Megazystis, Hydronephrose, Megaureteren) sowie häufig durch weitere Veränderungen wie eine intestinale Hypoperistaltik und ein Mikrocolon auffallen. Nachdem die Ätiologie lange unbekannt war, fand man durch humangenetische Untersuchungen Mutationen im autosomal-dominanten Erbgang von ACTG2 [45] oder im autosomal rezessiven Erbgang von MYH11 [46], die zu Strukturdefekten mit Beeinträchtigung der zytoskeletalen Kontraktilität [46] in der glatten Muskulatur führen. Das weibliche Geschlecht ist deutlich häufiger betroffen [47]. Postpartal stehen die funktionelle Darm- und Blasenobstruktion im Vordergrund der Symptomatik. Eine langzeitige totale parenterale Ernährung ist aufgrund der durch die Hypoperistaltik bedingten Obstipation bis hin zur Pseudoobstruktion erforderlich [48].

Die **Tufting-Enteropathie** ist eine sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte, epitheliale Dysplasie, die durch eine Diarrhö, bereits wenige Tage nach Geburt beginnend, auffällig wird [49]. Aufgrund der entstehenden Komplikationen wie einer Dehydratation, metabolischen Azidosen und Elektrolytverschiebungen muss in der Regel eine langzeitige parenterale Ernährung eingeleitet werden [50].

#### 1.2.4.      **Komplikationen**

In Folge der Grunderkrankung und als sekundäre Folgen eines chronischen Darmversagens können verschiedene Komplikationen entstehen wie zum Beispiel die bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms, Stenosen oder

Dilatationen, Diarrhö (sekretorisch oder osmotisch), Hepatopathie, Wachstumsstörungen, Osteopathie, Nephropathie, Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, Nährstoff-Defizite, Katheterinfektionen bis hin zur Sepsis oder Gefäßthrombosen.

Da das chronische Darmversagen nicht als Todesursache erfasst wird, sind Daten bezüglich der Mortalität ausschließlich aus Studien zu erhalten. Dabei ist zu beachten, dass in den vergangenen Jahren durch den medizinischen Fortschritt, unter anderem durch die intestinale Rehabilitation (siehe Anhang), eine gesteigerte Überlebensrate verzeichnet werden konnte. Eine Studie aus dem Jahr 2012 spricht von einer Mortalität des Kurzdarmsyndroms von 11 % [51]. Eine andere Studie aus dem Jahr 2009 gab eine Überlebensrate nach 7 Jahren von 92 % an [52]. Eine weitere aus dem Jahr 2007 nennt als Überlebensrate 75 % nach 5 Jahren [53]. Eine andere Studie aus dem Jahr 2004 spricht von Überlebensraten bei Darmversagen von 88 % nach 3 und 78 % nach 5 Jahren [22]. Die Überlebensraten in den meisten Studien bewegen sich im Bereich zwischen 80 und 94 % [21]. Dabei werden unter anderem die verbleibende Dünndarmlänge, das Vorhandensein der Ileozökalklappe, das verbleibende Colon und die intestinale Kontinuität als prädiktive Faktoren für die Überlebensrate genannt [54].

Eine Minderversorgung des Körpers aufgrund fehlender oder verminderter Digestion und Resorption, zum Beispiel von Proteinen, Fetten, Kohlenhydraten, Elektrolyten und Vitaminen, kann zu entsprechenden Mangelsymptomen, Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen und einer Osteopathie führen.

Ein großes Problem bei Patienten mit chronischem Darmversagen stellen die häufigen und massiven Diarrhö rektal oder über Stomata dar. Diese resultieren unter anderem aus einer beschleunigten gastrointestinalen Transitzeit, einer osmotischen Diarrhö, einer intestinalen Hypersekretion, einer verminderten Resorption von Wasser, Elektrolyten und Fetten aus dem Darminhalt, einer gastral Hypersekretion und einer bakteriellen Fehlbesiedlung [32]. Diarrhöen können zu Dehydratation, metabolischen Entgleisungen (zum Beispiel durch

einen enteralen Bikarbonatverlust), Elektrolytverschiebungen sowie einem chronisch prärenalen Volumenmangel führen.

Intestinale Komplikationen wie Stenosen, Briden, ein Stomprolaps oder -infektion können eine chirurgische Intervention erforderlich machen.

Beim Verlust des Ileums kann ein Gallensäureverlust-Syndrom (= Gallensäuren-Malabsorption) entstehen, da die im enterohepatischen Kreislauf zirkulierenden Gallensäuren nicht mehr aktiv rückresorbiert werden. Diese Form der Maldigestion hat mehrere, auch für die parenterale Ernährung zu beachtende, Konsequenzen. Es kommt durch das Übertreten der Gallensäuren in das Colon durch deren laxierende Wirkung zu einer cholagenen Diarrhö, besonders bei Verlust der Ileozökalklappe [55]. Zusätzlich entstehen durch den Verlust an Gallensäuren, natürlich abhängig davon, ob die Leber durch Mehrproduktion den Gallensäureverlust kompensieren kann, Probleme bei der Emulgierung und Resorption von oral aufgenommenen Fetten bis hin zur Steatorrhö und Maldigestion. Des Weiteren beobachtet man bei Patienten mit Gallensäureverlust-Syndrom eine vermehrte Lithogenität der Galle und somit eine häufigere Cholelithiasis [56]. Auch Oxalatnierensteine treten mit einer größeren Inzidenz auf [56] [57]. Dies ist unter anderem auf die vermehrte Resorption von Oxalsäure zurückzuführen, die durch die Bindung von Kalziumionen an die nicht reabsorbierten Fettsäuren zustande kommt [58]. Ferner kann auf die deutlich verminderte Vitamin-B-12-Resorption ein Problem darstellen, die physiologisch zu über 90 % im terminalen Ileum stattfindet [59].

Bei fehlender Ileozökalklappe ist neben des oben geschilderten Problems die Transitzeit des Darminhalts verkürzt und es kommt oftmals zum Übertritt von Colonbakterien in das terminale Ileum (bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms) [7]. Die Folge ist unter anderem eine beeinträchtigte Resorptionsleistung des Dünndarms. Das Vorhandensein beziehungsweise Fehlen der Ileozökalklappe ist ein Prädiktor für die Zeitdauer der PN-Abhängigkeit [21].

Ein weiteres Problem ist das Auftreten einer Hypergastrinämie und Hyperazidität [60]. Dies kann zu Ulcera in Ösophagus, Magen, Duodenum,

manchmal sogar im Jejunum führen. Darüber hinaus fördert es, wie bereits beschrieben, das Auftreten von Diarrhö.

Neben den körperlichen Problemen sind die Kinder und deren Familien durch psychosoziale Probleme belastet, beispielsweise durch die häufige Hospitalisierung, den Therapieaufwand, finanzielle Belastungen und familiäre Konflikte.

## 1.3. Ernährung bei chronischem Darmversagen

### 1.3.1. Orale und enterale Ernährung

Auch beziehungsweise trotz des Darmversagens, wird bei Kindern eine - wenn auch nur minimale - orale Ernährung gefördert, um Essstörungen vorzubeugen und eine natürliche Stimulation der Enteroenzyme (unter anderem Gastrin, Sekretin, Cholecystokinin) zu erreichen.

Unter enteraler Ernährung im Rahmen dieser Studie wird eine Ernährung mittels einer Ernährungssonde verstanden. Diese Ernährung wird meist nach Anlage einer Enterostomie mittels PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) oder einer PEJ (perkutane endoskopische Jejunostomie) zugeführt. Möglich sind sowohl Bolusgaben (intermittierende Applikation) als auch kontinuierliche Gaben mittels Schwerkraft oder über eine Ernährungspumpe. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Kost kann zwischen Flüssigkeiten und fester Nahrung beziehungsweise hoch- und niedermolekularer Kost unterschieden werden, wobei die Osmolarität abhängig ist vom Grad der Hydrolyse der Kohlenhydrate sowie Proteine.

Es ist anerkannt, dass eine enterale Ernährung nach Resektion eines Dünndarmabschnittes so früh wie möglich verabreicht werden sollte, um die intestinale Adaptation zu fördern [61]. Die enterale Ernährung beugt unter anderem einer Zottenatrophie vor, fördert die Aufrechterhaltung der intestinalen Mukosabarriere und vermindert die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Fehlbesiedlung.

Eine Gabe über den Magen ist dabei der Applikationsort, welcher der physiologischen Ernährung am ehesten entspricht und daher zu bevorzugen ist [61]. Eine kontinuierliche Gabe reduziert dabei das Risiko einer osmotischen Diarrhö [61] und wird besser toleriert als Bolusgaben [62].

Komplikationen der enteralen Ernährung können eine Aspirationspneumonie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und ein Tube-feeding-Syndrom (unter anderem Exsikkose, Nierenfunktionseinschränkung, Diarrhö, Elektrolytstörungen) [63]

sein. Natürlich sind auch Komplikationen der Enterostomie wie Blutung, peristomale Wundinfektionen oder das Einwachsen der PEG-Platte möglich.

### 1.3.2. Total parenterale Ernährung

#### 1.3.2.1. Grundlagen

In Abhängig vom Ausmaß einer Verdauungsstörung ergibt sich die Indikation für eine totale PN (TPN) oder eine Teil-PN.

Die parenterale Ernährung sollte individuell optimiert auf jeden Patienten abgestimmt werden, um dessen Bedürfnisse zu decken. Dabei werden Kohlenhydrate, Aminosäuren, Lipidemulsionen, Wasser, Elektrolyte, Vitamine, Spurenelemente und bei Bedarf weitere Zusätze intravenös über einen zentralvenösen Katheter verabreicht. Meist handelt es sich dabei um einen Broviac- oder Hickman-Katheter. Die Menge richtet sich nach dem individuellen Bedarf und muss regelmäßig evaluiert werden. Der individuelle Bedarf wiederum hängt von vielen Faktoren wie zum Beispiel dem Alter, einer additiven oralen oder enteralen Ernährung, den anatomischen Darmverhältnissen und der Resorptionsfähigkeit des Restdarmes, Begleiterkrankungen, der Aktivität etc. ab. Bezüglich Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren sollte sich die Zufuhr ungefähr aus 55 – 60 % Kohlenhydraten, 25 – 30 % Fett und 10 – 15 % Aminosäuren zusammensetzen [64]. Der Grundbedarf beträgt für Kinder im Alter von 0 – 1 Jahr ca. 100 kcal/kg/KG (KG = Körpergewicht), zwischen 1 und 7 Jahren ca. 90 kcal/kg/KG, zwischen 7 und 12 Jahren 75 kcal/kg/KG und zwischen 12 und 18 Jahren 60 kcal/kg/KG [65].

In einer Studie bei neonatalen Patienten mit Kurzdarmsyndrom konnten bei einer Restdünndarmlänge über 50 cm nach 12 Monaten 88 % und nach 24 Monaten 96 % der Patienten von der PN entwöhnt werden. Bei einer Restdünndarmlänge unter 50 cm lag die Entwöhnungsrate bei 23 % nach 12 Monaten, 38 % nach 24 Monaten und 71 % nach 57 Monaten. Die verbleibende Dünndarmlänge stellte also bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom den

entscheidenden Prädiktor bezüglich der PN-Entwöhnung dar [66]. Innerhalb einer anderen Studie konnten 66 % von der PN entwöhnt werden [67]. Des Weiteren werden auch das verbleibende Colon [68] [54] und das Vorhandensein der Ileozökalklappe [54] als Prädiktor für die Entwöhnung genannt.

### 1.3.2.2. Komplikationen

Trotz der lebensrettenden Funktion der PN sind einige bedeutsame Nebenwirkungen bekannt, die ein sorgfältiges Monitoring der Patienten erfordern. Insbesondere von Bedeutung sind Katheterokklusionen, Katheterinfektionen / Sepsis, IFALD (= Intestinal failure-associated liver disease), Nierenprobleme, metabolische Störungen (unter anderem Rebound-Hypoglykämien, Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt, Elektrolytverschiebungen, Hypertriglyzeridämien) und Knochenerkrankungen (Metabolic bone disease). Ferner werden auch mögliche Mukosaatrophien diskutiert [69-71].

In einer Metanalyse bezüglich Langzeit-PN war als häufigste Komplikation die Kathetersepsis mit 0,34 Episoden/Katheter/Jahr zu finden. Zweithäufigste Komplikation war ein Verschluss des Katheters mit 0,071 Episoden/Katheter/Jahr. Als dritthäufigste Komplikation wird die zentrale Venenthrombose mit 0,027 Episoden/Katheter/Jahr genannt [72]. Diese Zahlen verdeutlichen, dass ein sensibler Umgang mit den Kathetern unbedingt notwendig ist, um diese häufige Komplikation, die mit weiteren Folgeerkrankungen assoziiert ist, möglichst zu vermeiden. Dafür werden im Rahmen des Programmes für intestinale Rehabilitation auch Eltern- und Patientenschulungen und eine pflegerische Unterstützung der Eltern angeboten.

Das Refeeding-Syndrom spielt für unser Patientenkollektiv aufgrund seiner extremen Seltenheit keine bedeutende Rolle, weswegen an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen wird.

Insbesondere auf drei wichtige Komplikationen der Langzeit-PN, die Hepatopathie, renale Komplikationen sowie die Osteopathie, soll im Folgenden detaillierter eingegangen werden.

#### 1.3.2.2.1. IFALD

In der Betrachtung des PNFI als Nüchtern-Phase kommt der chronischen Lebererkrankung bei Darmversagen (Hepatopathie = intestinal failure-associated liver disease = IFALD) eine besondere Bedeutung zu, da die metabolischen Kompensationsmöglichkeiten entscheidend von der Leberfunktion – zum Beispiel von den Glykogenreserven – abhängen. Die IFALD stellt einen der bedeutendsten Gründe für das Versterben der Kinder mit Darmversagen dar [73].

Die Ätiologie des IFALD ist als multifaktoriell und bisher als nur partiell verstanden zu bezeichnen [74], wobei unter anderem die Dauer der PN [18], das Kurzdarmsyndrom an sich (im Vergleich zum fDV [52]), ein Fehlen enteraler Ernährung (vor allem hinsichtlich biliärer Komplikationen) und rezidivierende Sepsen Risikofaktoren darstellen [75] [76]. In einer Studie trat eine IFALD bei bis zu 40 – 60 % der Kinder auf, die eine Langzeit TPN erhalten [75]. Dabei kann es zu abnormaler Leberfunktion, Cholestase (eher Kinder), Steatose (eher Erwachsene), Fibrose, Zirrhose, hepatozellulärem Karzinom, Leberversagen, Cholelithiasis und Cholezystitis kommen [18]. Um einer IFALD vorzubeugen, wird daher unter anderem eine frühzeitige enterale Nahrungszufuhr (Maximierung der oralen und enteralen Ernährung [18]), ein Vermeiden von Katheterinfektionen, die Sanierung einer bakteriellen Fehlbesiedelung, eine Zyklisierung der PN sowie eine bedarfsangepasste PN-Rezeptur (vor allem hinsichtlich der Energiemenge und der verabreichten Lipide und Kohlenhydrate [18]) angestrebt. Darüber hinaus kommen Medikamente (zum Beispiel Ursodesoxycholsäure bei Cholestase) zum Einsatz [76].

#### 1.3.2.2.2. Renale Komplikationen

Eine Langzeit-PN kann auch zu renalen Komplikationen führen [77]. Als eine wesentliche Ursache dafür wird eine chronische Dehydratation vermutet [78], die zu einer prärenalen Minderperfusion führt. Weitere Faktoren, die diskutiert werden, sind die Toxizität der PN, Unregelmäßigkeiten der Glukose-Hämostase (Hyperglykämien, Rebound-Hypoglykämien), Azidosen oder Alkalosen und Elektrolytverschiebungen. Die Nephropathie zeigt sich als Nephrocalcinose, Hypercalciurie, Nephrolithiasis, renaler Eiweißverlust und als Einschränkung der Nierenfunktion [79]. Letztendlich sind die Mechanismen, die zur Einschränkung der Nierenfunktion führen, ist nicht vollständig verstanden [77], wobei es sich wahrscheinlich um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

#### 1.3.2.2.3. Osteopathie

Die Veränderungen des Knochenstoffwechsels (Osteopathie = metabolic bone disease) sind ebenfalls von klinischer Relevanz. Dabei kommt es zu einer Demineralisierung bis hin zur Osteoporose beziehungsweise Osteomalazie. Dieser Veränderungen kommen, je nach Studie, in bis zu 50 % [56], in schweren Formen, das heißt mit Knochenschmerzen und Frakturen, je nach Studie, in einer Häufigkeit unter Langzeit-PN bis zu 29 % [80] oder mehr vor. Neben der Dauer der PN-Abhängigkeit [81], einer mangelnden Zufuhr an Calcium und Vitamin D [82] sind eine fehlende körperliche Belastung, die Nebenwirkungen anderer Medikamente und eine mangelnde Lichtexposition Risikofaktoren. Vermutet wird auch eine Unfähigkeit der Knochen, das per Infusion verabreichte Calcium zu speichern oder ein Defekt in der renalen Calciumreabsorption [77]. Es wird versucht, eine möglichst optimale Zufuhr an Calcium, Phosphat und Vitamin D zu erreichen. Es können auch Medikamente (zum Beispiel Bisphosphonate) zum Einsatz kommen.

### 1.3.2.3. Zyklisierung der PN

Als zyklisch wird die PN dann bezeichnet, wenn sie nicht kontinuierlich, das heißt nicht rund um die Uhr verabreicht wird oder wenn sie nur an bestimmten Wochentagen verabreicht wird. Dies bedeutet, dass eine zyklische PN in der Regel über die Nacht verabreicht wird und für ein tagsüber stattfindendes freies Intervall der parenteralen Ernährung (PNFI) unterbrochen wird, das – je nach Alter – zwischen wenigen Stunden bis zu über 14 Stunden beträgt.

Der für die Patienten offensichtlichste Vorteil einer zyklischen PN ist die zeitweilige Unabhängigkeit von der Infusion, da diese die täglichen Aktivitäten der Patienten stark einschränkt und mit einer Verminderung der Lebensqualität einhergehen kann.

Darüber hinaus zeigten sich für die zyklische PN in Studien Vorteile gegenüber der kontinuierlichen PN [83] [84]. Es zeigte sich eine Stabilisierung der Leberfunktion bei Patienten mit Hyperbilirubinämie [83] [85], die unter anderem auf eine zyklische Freisetzung der gastrointestinalen Hormone zurückgeführt wird [86]. Die Hyperbilirubinämie ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [87]. Die kontinuierliche PN scheint sich durch eine Hyperinsulinämie negativ auf die hepatische Steatose und Lipogenese auszuwirken [84]. Daher wird zur Vermeidung [84] - und sofern ein Patient unter PN Leberkomplikationen entwickelt - eine zyklische PN empfohlen [88]. Bezüglich Stickstoffbilanz, Energieumsatz, hepatischer Triglyzerid-Sekretion, systemischer Konzentration von Calcium, Phosphat, Magnesium und Vitamin D konnte kein relevanter Unterschied und somit kein Nachteil der zyklischen gegenüber der kontinuierlichen PN festgestellt werden [89]. Auch bezüglich des Wachstums konnte kein Nachteil der zyklischen PN festgestellt werden [90].

Den Vorteilen der zyklischen PN stehen auch Nachteile gegenüber. Der Körper des Patienten muss sich zu Beginn und Ende des PNFI an das jeweilige Substratangebot anpassen. Zusätzlich sind bei der zyklischen PN innerhalb der Laufzeit höhere Infusionsraten erforderlich (da aufgrund des PNFI weniger Zeit zur Verabreichung zur Verfügung steht), die zu einem Überschuss an Substraten in dieser Zeit führen können. Im Umkehrschluss kann es während

des PNFI zu einem Substratmangel kommen [91]. Der abrupte Beginn der PN kann eine Hyperglykämie, das abrupte Beenden eine Hypoglykämie (vor allem bei jüngeren Kindern < 2 – 3 Jahre) verursachen [83]. Daher wird oftmals ein sogenanntes Ein- und Ausschleichen (ramp up / ramp down) der PN durchgeführt, das heißt die PN wird einschleichend (in der Regel zwischen 30 und 90 min) mit steigender Infusionsgeschwindigkeit begonnen und am Ende der PN mit sinkender Infusionsgeschwindigkeit ausgeschlichen (in der Regel ebenfalls zwischen 30 und 90 min). Ebenso spielen Überlegungen einer plötzlichen Volumenbelastung beziehungsweise des -entzuges eine Rolle.

Alles in allem haben die existierenden Studiendaten sowie die offensichtlichen praktischen Vorteile zu einer weit verbreiteten Anerkennung und Anwendung der zyklischen PN geführt.

Nach unseren Erkenntnissen gibt es bisher nur eine Studie, die versucht hat, metabolische Veränderungen und metabolischen Stress innerhalb des PNFI zu untersuchen [92]. Dabei wurden vor allem Veränderungen des Blutzuckers, der Lipolyse (unter anderem 3-Hydroxybutyrat, Acetoacetat, der freien Fettsäuren), der Ketogenese und des Plasma-Carnitins bei 7 Kindern untersucht. Bei 3 der 7 Kinder zeigte sich eine gute Toleranz des PNFI, bei 2 der 7 Kinder, die niedrige Blutglukosewerte zeigten, fanden sich auch Auffälligkeiten hinsichtlich der freien Fettsäuren und der Ketonkörper, die auf eine IFALD zurückgeführt wurden. Die Autoren empfahlen daher, dass bei Patienten mit IFALD ein sorgfältiges Monitoring während einer längeren Nüchternphase erfolgen sollte

#### 1.3.2.4. Monitoring des PNFI

Das bis dato etablierte Verfahren zum Monitoring des PNFI bei Patienten mit CDV an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen umfasst die Bestimmung verschiedener Parameter zu Beginn und am Ende des PNFI: Gewicht, Blutgasanalyse, Natrium- und Hämatokritwert und Osmolarität.

## 1.4. Fragestellung

Die Motivation zu dieser Studie ergab sich aus der Erfahrung, dass einige Kinder während und nach dem PNFI deutliche Veränderungen metabolischer Parameter zeigten (BZ-Erniedrigung, Azidose). Es entstand die Frage, nach welchen metabolischen Kriterien die noch zu tolerierende Intervalllänge eines PNFI festzulegen sei. Gleichzeitig fanden sich keine wissenschaftlichen Untersuchungen zur Charakterisierung metabolischer Veränderungen (Metabolic Change = MC) während des PNFI bei Kindern mit TPN und Kurzdarmsyndrom oder funktionellem Darmversagen.

Hieraus ergab sich die Fragestellung für die vorliegende Studie: Beschreibung klinischer und metabolischer Veränderungen während des PNFI, um nach klinischen und laborchemischen Markern für die zeitliche Toleranz des PNFI zu suchen. Darüber hinaus soll nach Risikofaktoren mit einem Einfluss auf die metabolische Belastung innerhalb des PNFI gesucht werden.

## 1.5. Ziel der Arbeit

Es soll eine retrospektive Auswertung der bisher vorliegenden Daten zum PNFI (Körpergewicht, pH-Wert, Laktat, Bikarbonat, Base Excess, Hämatokrit, Blutzucker, Serum-Natrium, klinische Symptome) erfolgen, um die Veränderungen klinischer und laborchemischer Parameter, die Hinweise auf eine metabolische Belastung innerhalb des PNFI liefern, so gut wie möglich zu charakterisieren. Darüber hinaus soll untersucht werden, von welchen Faktoren diese metabolischen Veränderungen abhängig sind.

Auf Basis der retrospektiv erhobenen Erkenntnisse sollen Eckpunkte für eine prospektive Studie formuliert werden, um zu versuchen, durch Korrelation von metabolischen Veränderungen mit klinischen Veränderungen, deren Relevanz einzuschätzen und "Metabolischen Stress" zu definieren.

Langfristiges und übergeordnete Ziel ist es, eine Optimierung des PNFI bei Kindern wie aber auch bei Erwachsenen mit TPN zu ermöglichen, hierdurch metabolischen Stress zu vermeiden und diese Patienten vor den sekundären Folgen zu bewahren, um damit gegebenenfalls die Gesamtprognose zu verbessern.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienkonzept

Retrospektive Auswertung der Patientendaten von Kindern mit funktionellem Darmversagen oder Kurzdarm-Syndrom mit TPN und einem PNFI, die in den Jahren 2008 - 2013 regulär im Rahmen des Programms für Intestinale Rehabilitation und Transplantation (siehe Anhang, 6.1) an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen stationär behandelt wurden.

Von diesen Patienten wurden Daten zur Grunderkrankung, zur Darm-Anatomie, Größe und Gewicht, zur enteralen und parenteralen Ernährung, zur bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms, zur Stoma- und Stuhlausscheidung sowie zum Status der Leber- und der Nierenfunktion erhoben. Sofern die Dünndarmlänge nicht der Dokumentation (zum Beispiel aus Operationsberichten) zu entnehmen war, wurde sie anhand von Kontrastmitteldarstellungen des Magen-Darm-Traktes extrapoliert.

Parameter, die zu Beginn und am Ende des PNFI gemessen wurden, wurden erfasst. Dies waren Gewicht, Blutzucker, Laktat, pH-Wert, Bikarbonat, Base-Excess, Natrium und Hämatokrit. Darüber hinaus wurden während des PNFI auftretende Symptome (Dehydratation, Müdigkeit, Benommenheit oder andere Symptome) dokumentiert, die in Zusammenhang mit dem metabolischen Stress im PNFI stehen könnten.

**Einschlusskriterien** für die Studie waren

- a) Kinder mit chronischem Darmversagen (KDS beziehungsweise fDV), die zwischen 2008 und 2013 regulär im Rahmen des Intestinalen Rehabilitations-Programms an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen behandelt wurden.
- b) Patienten, die mit einer TPN beziehungsweise partieller PN versorgt wurden.
- c) Patienten, bei denen sich die Parameter zur Bestimmung des PNFI (Anfang, Ende) erheben ließen und deren Parameter zuverlässig erhoben wurden, d.h.

spätestens 30 Minuten nach dem Ende der PN und frühestens 30 Minuten vor dem erneuten Beginn der PN abgenommen wurden.

d) Patienten, bei denen klinischen Parameter vollständig dokumentiert waren: Daten zur Grunderkrankung, zur Restdarm-Anatomie, zur enteralen und parenteralen Ernährung, zur Gewichts- und Größenentwicklung und zur Leber- und Nierensituation.

#### **Ausschlusskriterien** waren

a) Unvollständige Daten

b) Schwerwiegende Infektionen, systemische oder enterale Behandlung mit Antibiotika, da diese die Parameter, die zur Bestimmung des PNFI gemessen werden, ungünstig beeinflussen.

c) Effektive enterale Kalorienzufuhr von mehr als 20 % des täglichen Kalorienbedarfes.

Eine Therapie mit intravenös appliziertem Bikarbonat wurde nicht als Ausschlusskriterium angesehen, da die Gabe erfasst wurde und es möglich wurde, Vergleiche zwischen „mit“ und „ohne“ Bikarbonatgabe durchzuführen.

Aufgrund der Fragestellungen der Studie, des Metabolismus während des PNFI und dessen meist altersabhängige Einflussfaktoren (wie zum Beispiel der Kalorien- und Flüssigkeitszufuhr) und altersabhängiger Variablen wie Normbereiche der Laborwerte und der Größen- und Gewichtsentwicklung, war die Berücksichtigung des Alters wichtig. Es wurden daher – wie in pädiatrischen Studien üblich – Altersgruppen definiert (**Altersklassen**, modifizierte Definition nach WHO):

- Infant (0,5 - < 2 Jahre),
- Young Child (2 - < 6 Jahre),
- Child (6 - < 12 Jahre) und
- Adolescent (12 - < 19 Jahre).

Da pro Patient teilweise mehrere PNFI vorlagen, fanden sich 4 Patienten mit je einem weiteren PNFI in einer höheren Altersklasse. Somit standen insgesamt

52 PNFI beziehungsweise 52 **“PNFI-Patienten“** zur Auswertung in den vier Altersklassen zur Verfügung.

Als **PN-freies Intervall (PNFI)** wird die Zeit ohne parenterale Ernährung definiert. Diese wurde in der Patientendokumentation exakt angegeben. Dabei wurden die Zeitspannen der Dauer der Aus- und Einschleichphasen nicht mit in das PNFI eingerechnet.

Der **Grad der Dehydratation** wurde (in Anlehnung an [93]) folgendermaßen definiert:

**Tabelle 1: Gradeinteilung der Dehydratation (modifiziert nach [94])**

	<b>Mild</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Schwer</b>
<b>Gewichtsverlust</b>	> 3 und < 5 %	5 – 10 %	> 10 %
<b>Verhalten</b>	wach, durstig, unruhig	unruhig, schwach	lethargisch
<b>Puls</b>	normal	beschleunigt	tachykard
<b>Hautturgor</b>	normal	reduziert	Hautfalten
<b>Fontanelle</b>	normal	leicht eingesunken	deutlich eingesunken
<b>Orale Schleimhäute</b>	normal	reduzierte Feuchtigkeit	trocken
<b>Augen</b>	normal	leicht eingesunken	deutlich eingesunken
<b>Tränenfluss</b>	normal	keiner	keiner
<b>Urin</b>	normal	Oligurie	Oligurie / Anurie

Eine **bakterielle Fehlbesiedlung** wurde angenommen, wenn mindestens 3 der folgenden Kriterien vorlagen:

- Folsäure im Serum > 1300 ng/dl,
- Dilatation des Dünndarms ohne Hinweis auf eine Stenose oder Passagestörung,
- Inflammation des Darms (bei Ausschluss anderer Ursachen, endoskopisch, nicht-infektiös),
- Keimnachweis von Colonbakterien mittels Dünndarmsekretaspiration / Stomasekret via Zytobürste oder ausschließlichem Dünndarmstomasekret.

Die Einteilung der **Hepatopathie (IFALD)** erfolgte anhand klinischer Scores [95], in Anlehnung an einen weit verbreiteten Fibrose Score (Ishak et al. [96]) und eigenen klinischen Erfahrungen, da eine allgemeingültige, validierte Definition der IFALD nicht zur Verfügung stand.

Klassifizierung der Hepatopathie:

**Leichte Hepatopathie:**

1. Andere Gründe für Cholestase ausgeschlossen,
2. Konjugiertes Bilirubin unter 3 mg/dL oder 50 µmol/L,
3. Aminotransferasen unter dem 3-fachen des oberen Grenzwertes (50 U/l),
4. Prothrombinzeit (Quick) über 70 %,
5. Ultraschall der Leber: normal Dichte und Größe,
6. Milzgröße normal oder vergrößert.

**Moderate Hepatopathie:**

1. Andere Gründe für Cholestase ausgeschlossen,
2. Konjugiertes Bilirubin zwischen 3 mg/dL und 6 mg/dl (50 µmol/L – 100 µmol/L),
3. Aminotransferasen unter dem 6-fachen des oberen Grenzwertes (50 U/l),
4. Prothrombinzeit (Quick) zwischen 40 und 70 %,
5. Ultraschall der Leber: Dichte erhöht, Größe normal oder vergrößert,
6. Milz normal oder vergrößert,
7. Moderate Fibrose in der Leberbiopsie (Ishak stage 1 – 3).

**Schwere Hepatopathie:**

1. Andere Gründe für Cholestase ausgeschlossen,
2. Konjugiertes Bilirubin über 6 mg/dl (oder über 100 µmol/L),
3. Aminotransferasen über dem 6-fachen des oberen Grenzwertes (50 U/l),
4. Prothrombinzeit (Quick) unter 40 %,
5. Ultraschall der Leber: Hohe Dichte, Größe normal oder vergrößert, portaler Blutfluss vermindert,
6. Milz vergrößert,

7. Signifikante brückenbildende Fibrose in der Leberbiopsie (Ishak stage 4 – 6).
8. Blutzucker-Homöostase gestört

Da die **Nierenfunktion** als wichtiges Regulativ des körpereigenen Flüssigkeitshaushaltes auch die Stoffwechselsituation erheblich mit beeinflusst, andererseits das Risiko für eine Niereninsuffizienz mit dem Alter zunimmt, musste diese in den Analysen mit berücksichtigt werden. Das Grading der Nierenfunktion erfolgte anhand des Scores der CKD Working Group [97] in die Stadien G1 bis G5 (siehe Anhang).

Der **vorhandene Restdünndarm** der Kinder wird nachfolgend immer in cm ab dem Ligamentum suspensorium duodeni (klinisch „Treitz'sches Band“) angegeben, da nur der diesem Band nachfolgende Dünndarmabschnitt für die Verdauung klinisch relevant ist. Das Duodenum wurde demnach bei den Angaben der Restdünndarmlänge nicht berücksichtigt.

Sofern die GFR nicht direkt der Dokumentation entnommen werden konnte, wurde sie anhand der Parameter Cystatin C, Serumkreatinin, Harnstoff und Größe mit Hilfe der modifizierten Schwartz-Formel [98] errechnet.

Hinsichtlich der **oralen** (oral nutrition = ON) **beziehungsweise enteralen Ernährung** (enteral nutrition = EN) wurde davon ausgegangen, dass eine rein rechnerische Kalorienzufuhr von weniger als 30 % der täglichen Kalorienzufuhr (effektive Kalorienzufuhr nach Einschätzung der tatsächlichen Resorptionsrate < 20 %) keinen entscheidenden Einfluss auf das PNFI hat, da sich zum einen die 30 % auf den gesamten Tag beziehen und das PNFI selbst nur ein Anteil von ca. 25 – 40 % davon ausmacht. Andererseits wird wegen der bei KDS und fDV bestehenden Malabsorption in jedem Fall nur ein geringer Bruchteil dieser so zugeführten Nahrung resorbiert. Als „minimal-relevant“ wurde eine orale beziehungsweise enterale Ernährung eingestuft, sofern sie in der Summe zu einer Kalorienzufuhr von weniger als 20 % des täglichen Kalorienbedarfes führt, aber dennoch zu einem kleinen Anteil (> 10 %) der täglichen Gesamtkalorienzufuhr beitrug. Um mögliche Einflüsse der nicht-parenteralen Ernährung zu erfassen, wurden ON und EN analysiert. Dabei wurde unter

“enteraler“ Ernährung, die Ernährung verstanden, die ausschließlich über eine Sonde appliziert wurde.

Um die Daten zur **parenteralen Ernährung** zu relativieren wurden diese mit den Bedarfsempfehlungen der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [65] abgeglichen.

Als **Stuhlausscheidung** wurden die rektale Ausscheidung und die Tages-Ausscheidung über ein Stoma oder die Stomata gemessen. Diese Quantifizierung erlaubt eine indirekte Abschätzung hinsichtlich Malabsorptionsgrad, Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, was zur Einschätzung der metabolischen Belastung während des PNFI hilfreich erschien. Für die vorliegende Studie war dies als relevant zu betrachten, da insbesondere die Dehydratation ein bedeutendes Problem bei diesem Patientenkollektiv darstellt, da daraus verschiedene akute (metabolische Entgleisungen) und auch chronische Komplikationen (unter anderem Nierenerkrankung) resultieren können. Darüber hinaus sind auch therapeutische Schwierigkeiten zu berücksichtigen, zum Beispiel die verminderte und nur schwer zu kalkulierende Resorption von oralen Medikamenten.

Einer der Kernpunkte dieser Studie war die Frage, in wie weit die metabolischen Veränderungen (Metabolic Change), die während des PNFI gemessen wurden, von der Dauer des PNFI abhängen. Da metabolische Veränderungen zu jedem Zeitpunkt und in jeder Form, auch unabhängig von der Dauer des PNFI vorliegen können, war es erforderlich, eine kritische Grenze für die PNFI-Dauer zu definieren, ab welcher man die dokumentierten Veränderungen als möglicherweise von der PNFI-Dauer abhängig ansah. Aufgrund der klinischen Erfahrung, den bekannten üblichen Nüchternphasen (tagsüber) bei diesen Kindern wurden PNFI-Dauer-Zeitlimits in den Altersgruppen festgelegt, ab denen man von einer **kritischen PNFI-Dauer** ausging. Dieses Zeitlimit lag in der Altersgruppe der

- Infants bei 4 Stunden,
- der Gruppe Young Child bei 6 Stunden,
- in der Child-Gruppe bei 8 Stunden und

- in der Gruppe Adolescent bei 10 Stunden.

Ziel der vorliegenden Arbeit, ist die retrospektive Untersuchung metabolischer Parameter hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit bezüglich einer klinisch relevanten metabolischen Belastung während des PNFI. Da es grundsätzlich keine validierte Definition für "Metabolischen Stress" gibt, wurden Einzelparameter des Säure-Base-Status hinsichtlich ihrer Veränderungen untersucht. Mit Veränderung wurde die tatsächliche Veränderung eines Parameters über die Zeit bezeichnet. Wenn ein Parameter außerhalb des Normbereichs lag, wurde von Abweichung gesprochen. Dabei war zu unterscheiden zwischen einer statistisch auffälligen Veränderung, also Veränderungen, die über der Messungenauigkeit und der Schwankungsbreite der Messmethode und der individuellen Schwankungsbreite liegt, und Veränderungen, die ab einem bestimmten Ausmaß als tatsächlich klinisch relevant anzusehen waren.

Für diese Studie wurden relevante Abweichungen im Säure-Base-Status – also Abweichungen hin zu einer Alkalose oder Azidose – als "Metabolische Veränderungen" definiert, wohl wissend, dass Säure-Base-Abweichungen nur ein Aspekt im metabolischen Gleichgewicht sind – wenn auch ein wesentlicher.

Die Definitionen von Azidose und Alkalose wurden für die Studie folgendermaßen festgelegt:

**Definition Azidose:**

A) Nicht-Kompensiert:  $\text{pH} < 7.30$  und  $\text{Base Excess} < 0$  und  $\text{Bikarbonat} < 22$

B) Kompensiert:  $\text{pH} \geq 7.30$  und  $\text{Base Excess} \leq -6$  und  $\text{Bikarbonat} \leq 20$

**Definition Alkalose:**

$\text{pH} > 7.48$  und  $\text{Base Excess} > 0$  und  $\text{Bikarbonat} > 24$

Veränderungen des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ( $\text{pCO}_2$ ) wurden nicht berücksichtigt, da es sich bei den Blutentnahmen ausschließlich um venöse Proben handelte und die Beurteilung des  $\text{pCO}_2$  in der klinischen Praxis keine Bedeutung hat.

Für die vorliegende Studie wurden Veränderungen des Säure-Base-Status als Indikator für eine metabolische Belastung angesehen. Es war daher wichtig festzulegen, ab wann Veränderungen des Säure-Base-Status als klinisch relevant anzusehen seien.

Als relevante **metabolische Veränderungen (Metabolic Change = MC)** wurde definiert:

#### **A) Veränderungen hin zu einer Alkalose**

1. Ein BGA-Normalbefund verschlechtert sich, das heißt der pH-Wert rutscht über den Normbereich von  $\leq 7.48$  auf  $> 7.48$ , aber um mindestens 0.04 Punkte.

#### **B) Veränderungen hin zu einer Azidose**

1. Ein BGA-Normalbefund verschlechtert sich, der pH Wert bleibt im Normbereich, aber Base Excess fällt um  $\geq 3$  Punkte und das Bikarbonat fällt um  $\geq 3$  Punkte.
2. Ein BGA-Normalbefund verschlechtert sich, der pH Wert bleibt im Normbereich, aber Base Excess fällt unter  $\leq -6$  und Bikarbonat  $\leq 20$  = die Definition der kompensierten Azidose wird erfüllt.
3. Eine bereits bestehende, kompensierte Azidose verschlechtert sich weiter: pH Wert bleibt im Normbereich, aber  $\Delta$  Base Excess  $\geq 2$  und  $\Delta$  Bikarbonat  $\geq 2$ .
4. Ein BGA-Normalbefund verschlechtert sich, der pH Wert rutscht unter den Normbereich von  $\geq 7.30$  nach  $< 7.30$  um mindestens 0.04 Punkte und das  $\Delta$  Base Excess ist  $\geq 1$  und das  $\Delta$  Bikarbonat  $\geq 1$ .
5. Eine nicht-kompensierte Azidose verschlechtert sich weiter: Keine Veränderung des pH Wert ( $\pm 0,04$ ) oder Verschlechterung/Abfall des pH Wertes um  $\geq 0.04$  Punkte alles unterhalb des Normbereichs, und  $\Delta$  Base Excess  $\geq 2$  und  $\Delta$  Bikarbonat  $\geq 2$ .

**Laktatveränderungen** wurden als statistisch auffällig angesehen (Berücksichtigung von Messungenauigkeiten der Messmethode), wenn sich Abweichungen von  $\geq 0,5$  mmol/l zeigten – als metabolisch relevant, wenn Abweichungen von  $\geq 1$  mmol/l auftraten.

**Veränderungen der Bikarbonat-Konzentration** wurden als statistisch auffällig angesehen (Berücksichtigung von Messungenauigkeiten), wenn sich Abweichungen von  $\geq 0,5$  mmol/l zeigten – als metabolisch relevant, wenn Abweichungen von  $\geq 2,0$  mmol/l auftraten.

**Veränderungen der Basen-Abweichung** (Basen-Überschuss, Base Excess, BE) wurden als statistisch auffällig angesehen (Berücksichtigung von Messungenauigkeiten), wenn sich Abweichungen von  $\geq 0,5$  mmol/l zeigten – als metabolisch relevant, wenn Abweichungen von  $\geq 2,0$  mmol/l auftraten.

**Veränderungen des Hämatokrit-Wertes** wurden als statistisch auffällig angesehen (Berücksichtigung von Messungenauigkeiten), wenn Abweichungen von  $\geq 2$  % auftraten – als metabolisch relevant, wenn Abweichungen von  $\geq 3$  % auftraten.

**Veränderungen des Blutzuckers (Glukose)** wurden als statistisch relevant angesehen (Berücksichtigung von Messungenauigkeiten), wenn Abweichungen von  $\geq 5$  mg/dl auftraten – als tatsächlich metabolisch relevant, wenn Abweichungen von  $\geq 15$  mg/dl auftraten. Blutzuckerwerte  $< 60$  mg/dl wurden als Hypoglykämie gewertet. Blutzuckerwerte zwischen 60 und 69 mg/dl wurden in der vorliegenden Betrachtung (CDV-Kinder mit TPN nach Nüchternperiode) als kritisch betrachtet, da diese Kinder zum einen aufgrund der fehlenden enteralen Resorptionsmöglichkeit, zum anderen aufgrund der oft vorhandenen Komorbiditäten (IFALD, Nierenversagen), nur über eine reduzierte Kompensationsfähigkeit bei Auftreten einer Hypoglykämie verfügen.

**Veränderungen des Serum-Natrium-Wertes** wurden als statistisch auffällig angesehen (Berücksichtigung von Messungenauigkeiten), wenn Abweichungen von  $\geq 2$  mmol/l auftraten – als metabolisch relevant, wenn Abweichungen von  $\geq 4$  mmol/l auftraten.

## 2.2. Statistik

Die Datenerfassung erfolgte zunächst über eine speziell angefertigte Erhebungsmaske (Access-Datenbank, Version 15.0.4420.1017 für Windows). Anschließend erfolgte ein Transfer in eine SPSS-Datenbank. Die Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 22.0.0.0 für Mac) sowie SAS (Version 9.2 für Windows).

Zur Beschreibung der Patienten und der klinischen Parameter wurden Methoden der **deskriptiven Statistik** heran gezogen (Mittelwert, Median, Standardabweichung (Standard Deviation = SD, Standard Deviation Score (SDS)), Minimum, Maximum, Streudiagramme, Boxplots).

Die Standardabweichung wurde folgendermaßen ermittelt:

$$S = \sqrt{\frac{1}{(N - 1)} \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}$$

Um den Einfluss klinischer Parameter wie zum Beispiel Nierenerkrankung auf die abhängigen Parameter zu untersuchen wurden der nichtparametrische **Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test** sowie der **T-Test** angewendet.

Um die Abhängigkeit zweier binärer Variablen zu untersuchen, deren Merkmalsausprägungen nicht normalverteilt waren, wurde der **Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH)** angewandt.

Eine logistische Regressionsanalyse war einerseits wegen der Abhängigkeit der Variablen voneinander und andererseits aufgrund zu niedriger Fallzahlen in den Subgruppen nicht zulässig.

Um zu versuchen, den **Alterseinfluss** zu berücksichtigen, wurde beim Vorliegen mehrere PNFI bei einem Patienten immer das erste PNFI für die primäre Betrachtung ausgesucht. Zudem waren diese ersten PNFI Messungen weitgehend unbeeinflusst von möglicherweise später folgenden Therapiemodifikationen. Da bei 21 der 48 Patienten Mehrfachmessungen vorlagen, gab es vier Patienten, die mit ihren mehrfachen PNFI im Verlauf in

zwei Altersgruppen lagen. Somit konnten bei diesen jeweils noch ein zweites PNFI berücksichtigt werden. Damit ergab sich also mit der grundlegenden Betrachtung "Pro Altersgruppe wird immer nur das erste Patienten-PNFI berücksichtigt" eine Gesamtanzahl von 52 „**PNFI-Patienten**“.

Für die Analyse eines Ereignisses innerhalb von Altersgruppen oder Subgruppen wurde zur Gegenüberstellung immer in der „Ereignis-Gruppe“ (zum Beispiel Metabolic Change) das erste PNFI ausgewählt, in der das Ereignis erstmalig auftrat beziehungsweise vorhanden war. In der Vergleichsgruppe ohne Ereignis wurde von allen ereignislosen PNFI das zeitlich letzte ausgewählt, um sicher zu gehen, dass auch möglichst lange bei dem betreffenden Patienten kein Ereignis zuvor aufgetreten war.

Die Vergleichswerte für den Standard Deviation-Score (SDS) ergaben sich aus einer Studie nach Prader et al [99].

### 2.3. Ethik-Kommission

Für die Studie wurde ein Ethik-Votum bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen eingeholt, welches am 23.01.2014 mit der Projekt-Nr. 007/2014R erteilt wurde und besagt, dass keine Einwände bestehen und keine Einverständniserklärung der Patienten und/oder der Eltern zu dieser Studie erforderlich war.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientengruppe

##### 3.1.1. Geschlecht und Alter

Den Ein- und Ausschlusskriterien folgend konnten 48 Kinder in die Studie eingeschlossen werden, davon 24 Mädchen. Das Alter lag bei Messung des ersten PNFI zwischen 0,5 und 16,7 Jahren (Mittelwert 6,17 Jahre, Median 4,9 Jahre, Standardabweichung 4,83 Jahre).

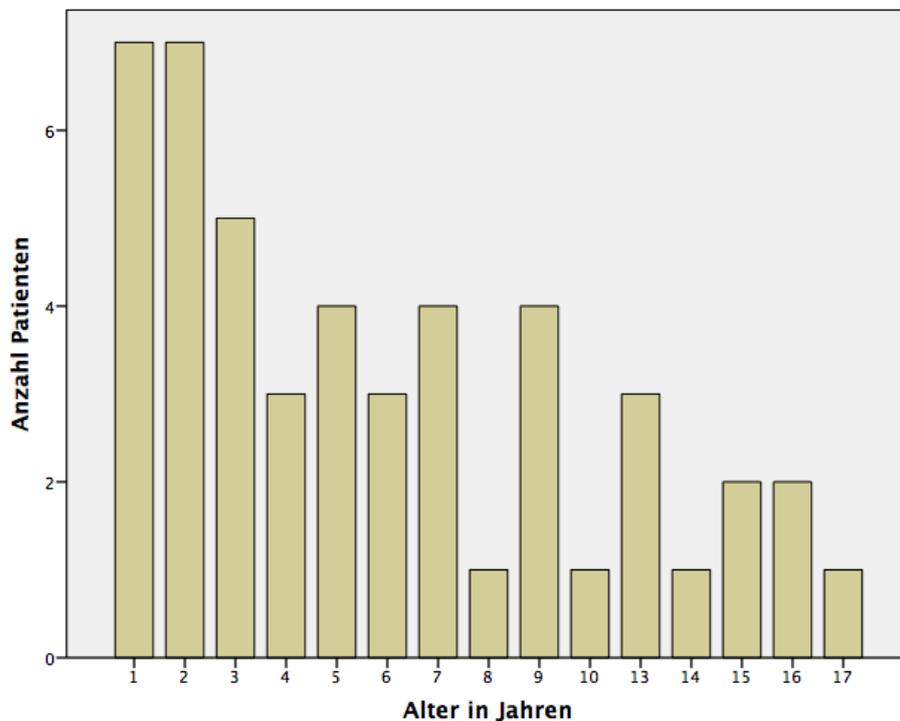


Abbildung 1: Lebensalter in Jahren bei Erfassung des ersten PNFI, absolute Häufigkeiten

##### 3.1.2. Grunderkrankung

Im Patientenkollektiv mit 48 Patienten fanden sich folgende Grunderkrankungen: Volvulus (10 Patienten, 20,8 %), Nekrotisierende Enterokolitis (8 Patienten, 16,7 %), Gastroschisis (8 Patienten, 16,7 %), Chronic intestinal pseudoobstruction (8 Patienten, 16,7 %), Microvillus inclusion disease (6 Patienten, 12,5 %), Megacystis microcolon intestinal hypopersistalsis

syndrome (4 Patienten, 8,3 %), Aganglionose (3 Patienten, 6,3 %), Agenesie von Ileum und Colon ascendens (1 Patient, 2,1 %).

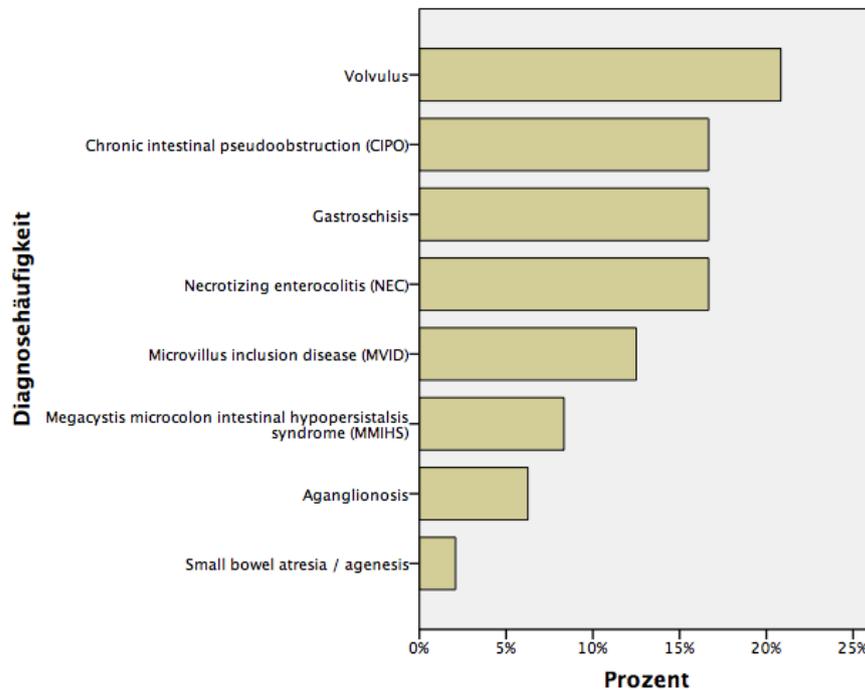


Abbildung 2: Diagnosen, relative Häufigkeiten

Im Patientenkollektiv hatten etwa 2/3 der Patienten ein Kurzdarmsyndrom (KDS), etwa 1/3 ein funktionelles Darmversagen (fDV).

### 3.1.3. Gewichts- und Größenverteilung

40 von 48 Patienten (83,3 %) lagen bei der ersten Untersuchung mit ihrem Standard Deviation-Score (SDS) für **Gewicht** (SDS-Gewicht nach Prader) zwischen -2 und +2 SDS, also definitionsgemäß im altersentsprechenden Normbereich. 8 von 48 Patienten (16,7 %) lagen mit ihrem Gewicht unterhalb des Normbereiches (SDS-Gewicht < -2). Im Mittel lag das SDS-Gewicht nach Prader bei  $-1,22 \pm 1,16$ . Der Median der SDS-Werte lag bei -1,36 SDS, das Minimum bei -3,89 SDS und das Maximum bei 1,91 SDS.

29 der 48 Patienten (60,4 %) wiesen eine SDS-**Größe** nach Prader < -2 auf. 19 Patienten (39,6 %) lagen mit ihrer Größe im altersentsprechend Normbereich

(SDS-Größe im Bereich -2 bis +2). Im Mittel lag die SDS-Größe bei  $-2,39 \pm 1,84$ , Median für SDS  $-2,38$ , Minimum  $-7,13$  SDS, Maximum  $1,88$  SDS).

### 3.1.4. Rest-Dünndarmlänge

Bei insgesamt 38 Patienten (79 %) lag ein anatomisch verkürzter Darm vor (mit einbezogen sind 7 Kinder, die in dieser Studie der Diagnosegruppe Funktionelles Darmversagen zugeordnet wurden, aber einen verkürzten Darm hatten). Über 60 % ( $n = 23$ ) dieser 38 Kinder hatten dabei eine Ultra-Kurzdarm-Situation (Dünndarmrest  $< 40$  cm). Damit lag der Anteil der Ultra-Kurzdarm-Kinder im gesamten Studienkollektiv bei 48 %. Insgesamt 12 (31,6 %) der 38 Patienten mit verkürztem Darm hatten eine Dünndarmlänge  $> 40$  und  $\leq 100$  cm, insgesamt 3 (7,9 %) der oben genannten Patienten hatten eine Dünndarmlänge größer 100 cm.

Im Mittel lag die Rest-Dünndarmlänge bei 47 cm (Median 23,5 cm, Minimum 0 cm, Maximum 300 cm).

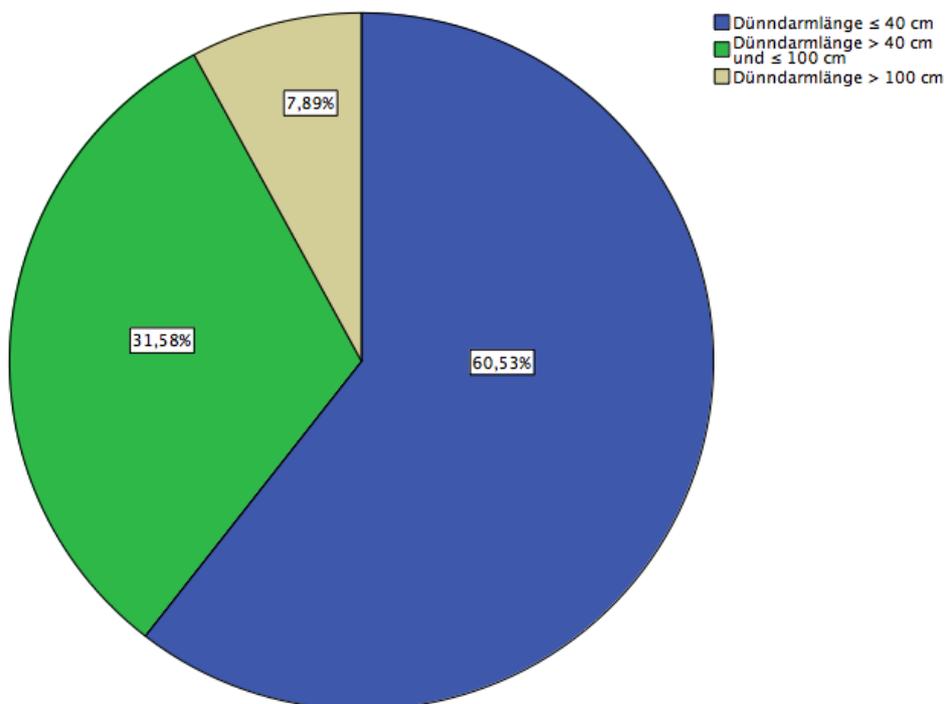


Abbildung 3: Rest-Dünndarmlänge klassifiziert, relative Häufigkeiten

### 3.1.5. Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms

Bei der Hälfte der Patienten (48,9 %) ließ sich eine bakterielle Fehlbesiedlung nachweisen.

Um den möglichen Einfluss der zugrundeliegenden Erkrankung auf das Risiko für eine bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung zu betrachten, wurde der Anteil in den Diagnosegruppen bestimmt. 17 der Patienten (54,8 %) mit Kurzdarmsyndrom zeigten eine Dünndarmfehlbesiedlung, ebenso 6 der Patienten (37,5 %) mit funktionellem Darmversagen. Das bedeutet, dass sich im hier untersuchten Studienkollektiv ein höheres Risiko (1,47-fach, Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,8 – 2,72, p-Wert 0,18) für Kinder mit Kurzdarmsyndrom abzeichnet, eine Dünndarmfehlbesiedlung zu entwickeln.

Tabelle 2: Dünndarmfehlbesiedlung in Diagnoseklassen, absolute und relative Häufigkeiten

		Dünndarmfehlbesiedlung		Summe
		nein	ja	
<b>Kurzdarmsyndrom</b>	Anzahl	14	17	31
	%	45,2	54,8	100,0
<b>Funktionelles Darmversagen</b>	Anzahl	10	6	16
	%	62,5	37,5	100,0
<b>Gesamtsumme</b>	Anzahl	24	23	47
	%	51,1	48,9	100,0

### 3.1.6. Verbleibende Colonanteile

Bei 29 Patienten (60,4 %) aller Patienten war das Colon komplett vorhanden. Bei 8 Patienten (16,7 %) war das Colon ab dem distalen Colon transversum vorhanden. Bei 5 Patienten (10,4 %) waren nur Sigma und Rektum vorhanden. Bei 3 Patienten (6,3 %) war das Colon ab dem distalen Colon descendens vorhanden. Weitere 3 Patienten (6,3 %) zeigten unterschiedliche verbleibende

## Colonanteile.

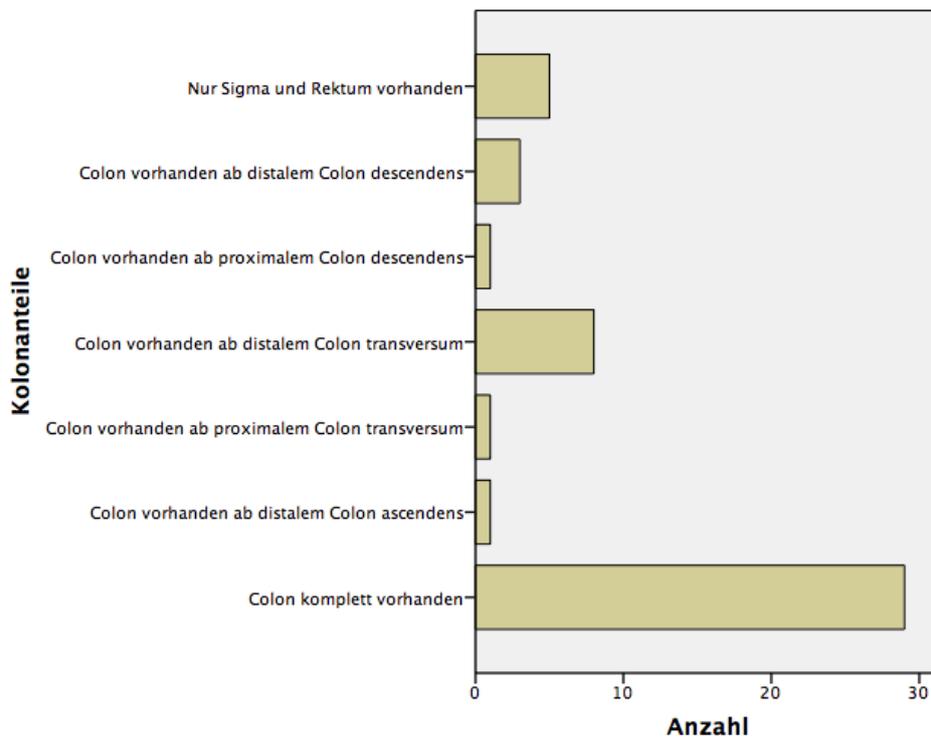


Abbildung 4: Verbleibende Colonanteile, absolute Häufigkeiten

### 3.1.7. Ileozökalklappe

Im gesamtem Patientenkollektiv (Kurzdarmsyndrom und funktionelles Darmversagen) fanden sich bei knapp über der Hälfte (52,1 %) der Patienten eine Ileozökalklappe (Bauhin'sche Klappe). Bezogen auf das Alter fiel auf, dass in den Altersklassen Infant die Ileozökalklappe häufiger fehlte (nur 33,3 % besaßen eine Ileozökalklappe), während sie in den Altersklassen Young Child, Child und Adolescent häufiger vorhanden war (56,3 %, 63,6 % beziehungsweise 55,6 %).

Es fand sich ein größerer Anteil von Patienten mit einer noch vorhandenen Ileozökalklappe (94,1 %) bei den Erkrankungen mit funktionellem Darmversagen. Die Wahrscheinlichkeit in dieser Diagnosegruppe, die Ileozökalklappe zu behalten, lag gegenüber den Kindern mit Kurzdarmsyndrom um das 3,24-fache höher (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 1,85 – 5,69,  $p < 0,0001$ ).

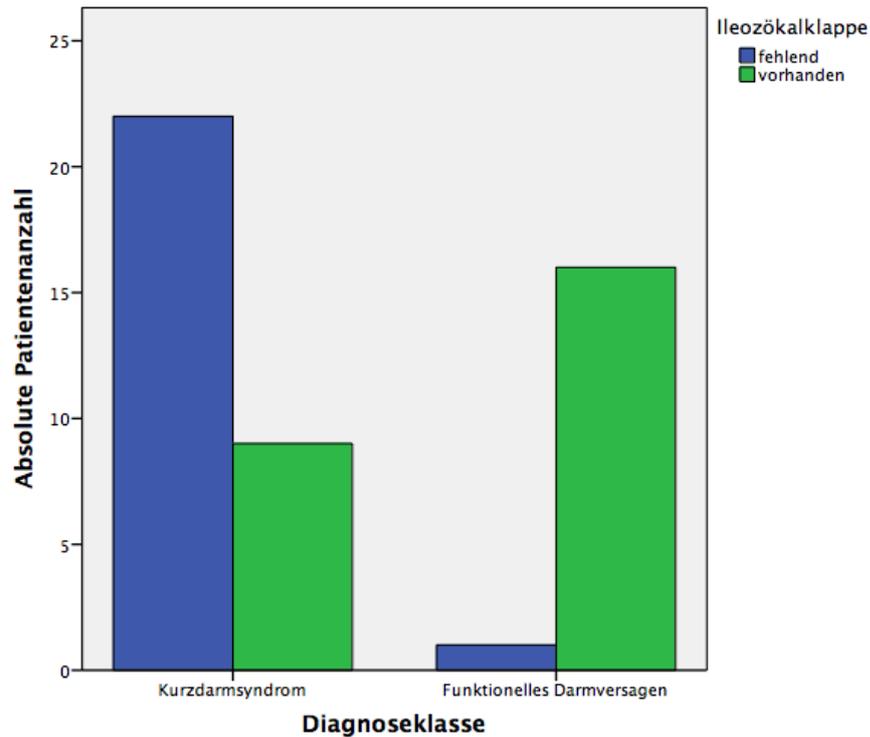


Abbildung 5: Ileozökalklappe in Diagnoseklassen, absolute Häufigkeiten

### 3.1.8. Stomata / PEG / Jejunalsonde

17 Patienten (35,4 %) hatten ein oder mehrere Stomata im Bereich des Dünndarmes, 31 Patienten (64,6 %) besaßen kein Stoma.

Patienten mit funktionellem Darmversagen hatten ein 2,05-fach erhöhtes Risiko für ein Stoma gegenüber Kindern mit Kurzdarmsyndrom (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,97 – 4,33, p-Wert 0,06).

Bei 8 von 48 Kindern (16,7 %) fand sich ein Gastrostoma (PEG), 1 Patient (2,1 %) hatte eine Jejunalsonde.

### 3.1.9. IFALD

28 von 48 Kinder (58,3 %) zeigten eine Lebererkrankung im Sinne einer IFALD. Davon 20 Kinder mit Kurzdarmsyndrom (64,5 % aller Kinder mit Kurzdarmsyndrom) und 8 Kinder mit funktionellem Darmversagen (47,1 % aller Kinder mit funktionellem Darmversagen). Kinder mit Kurzdarmsyndrom hatten

dabei ein 1,37-fach höheres Risiko (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,78 – 2,42, p-Wert 0,25), eine IFALD zu entwickeln, als Kinder mit funktionellem Darmversagen.

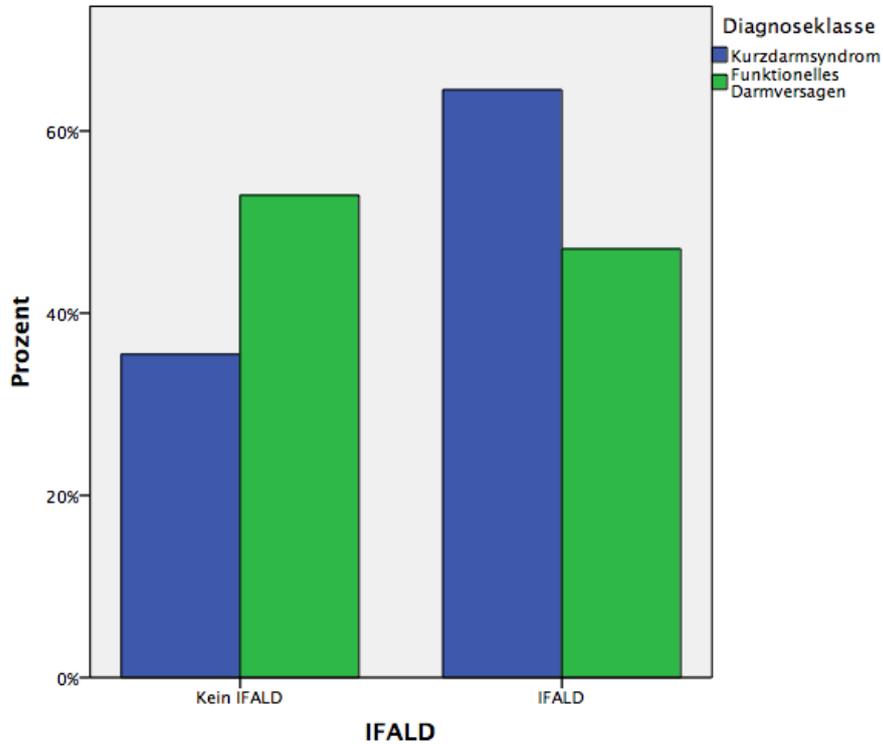


Abbildung 6: IFALD (Intestinal failure-associated liver disease) in Diagnoseklassen, relative Häufigkeiten

Dabei zeigten 2 Patienten eine milde IFALD, 22 Patienten eine moderate Ausprägung der IFALD und 4 Patienten eine schwere Ausprägung.

Das durchschnittliche Alter der Kinder mit IFALD lag bei 6,25 Jahren (Median 5,1 Jahre, Minimum 0,5 Jahre, Maximum 16,7 Jahre). In den unterschiedlichen Altersklassen fand sich eine IFALD am häufigsten bei den sehr jungen Kindern (Altersklasse infant) bei 75 % der Patienten. In den höheren Altersgruppen lag der IFALD-Anteil zwischen etwa 44 und 56 %.

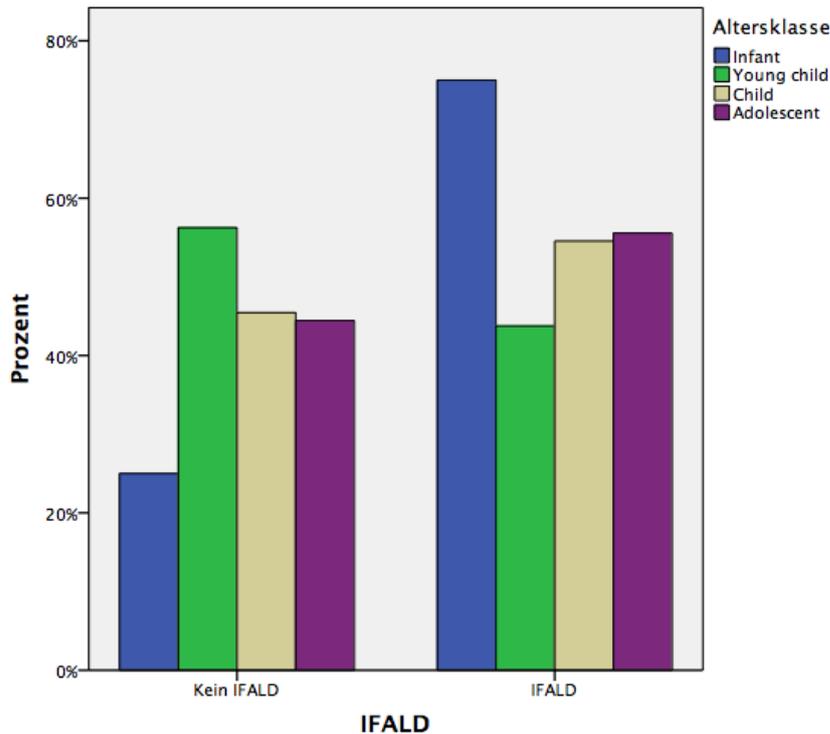


Abbildung 7: IFALD (Intestinal failure-associated liver disease) in Altersklassen, relative Häufigkeiten

Innerhalb der IFALD-Gruppe fand sich keine Geschlechts-Präferenz (männlich zu weiblich bei 48,1 % zu 51,9 %).

Bei den Kindern mit IFALD lag der SDS für **Gewicht** im Mittel bei -1,31 (der Median bei -1,54 SDS, das Minimum bei -3,89 SDS, Maximum bei 1,91 SDS). Bei Kindern ohne IFALD lag der SDS für Gewicht im Mittel bei -0,94 SDS (der Median bei -0,90 SDS, das Minimum bei -3,19 SDS, Maximum bei 1,05 SDS).

Die Patienten mit IFALD wiesen somit im Mittel ein geringeres SDS-Gewicht auf, als die Patienten ohne IFALD. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch auffällig (T-Test,  $p = 0,197$ ).

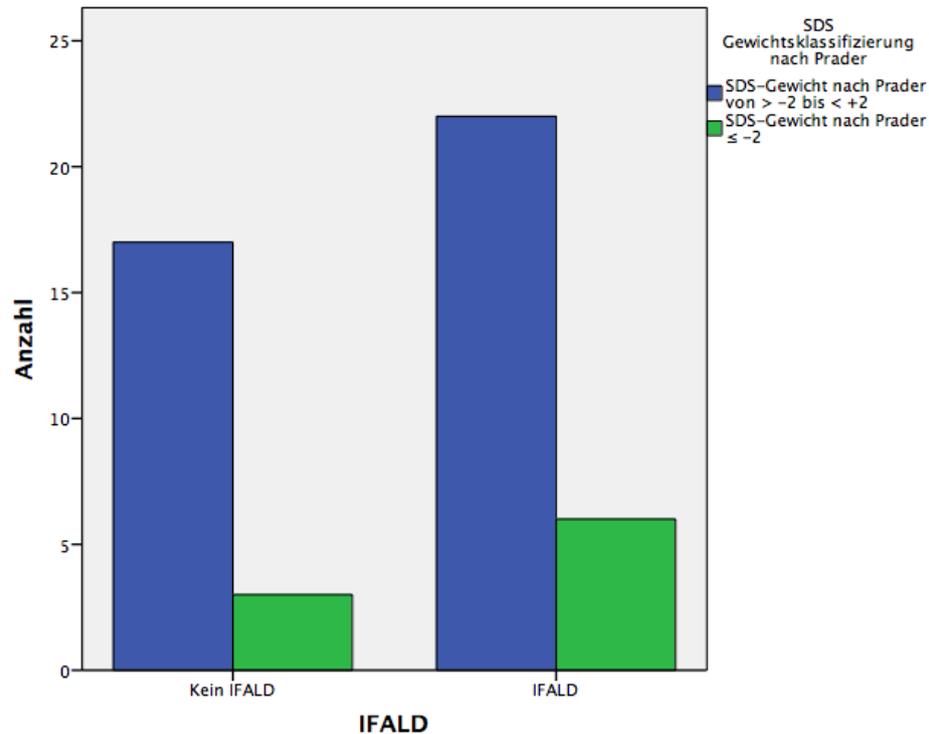


Abbildung 8: SDS-Gewicht (SDS = Standard deviation score) in Bezug auf IFALD (Intestinal failure-associated liver disease), absolute Häufigkeiten

Der mittlere SDS für die **Körpergröße** lag in der IFALD-Gruppe bei -2,79 (der Median bei -2,77 SDS, Minimum bei -7,13 SDS, Maximum bei 1,10 SDS). Der mittlere SDS für die Körpergröße lag in der Gruppe ohne IFALD lag bei -1,65 (der Median bei -1,38 SDS, Minimum bei -6,4 SDS, Maximum bei 1,80 SDS).

Die Patienten mit IFALD wiesen somit im Mittel eine statistisch auffällig geringere SDS-Größe auf, als die Patienten ohne IFALD (T-Test,  $p = 0,020$ ).

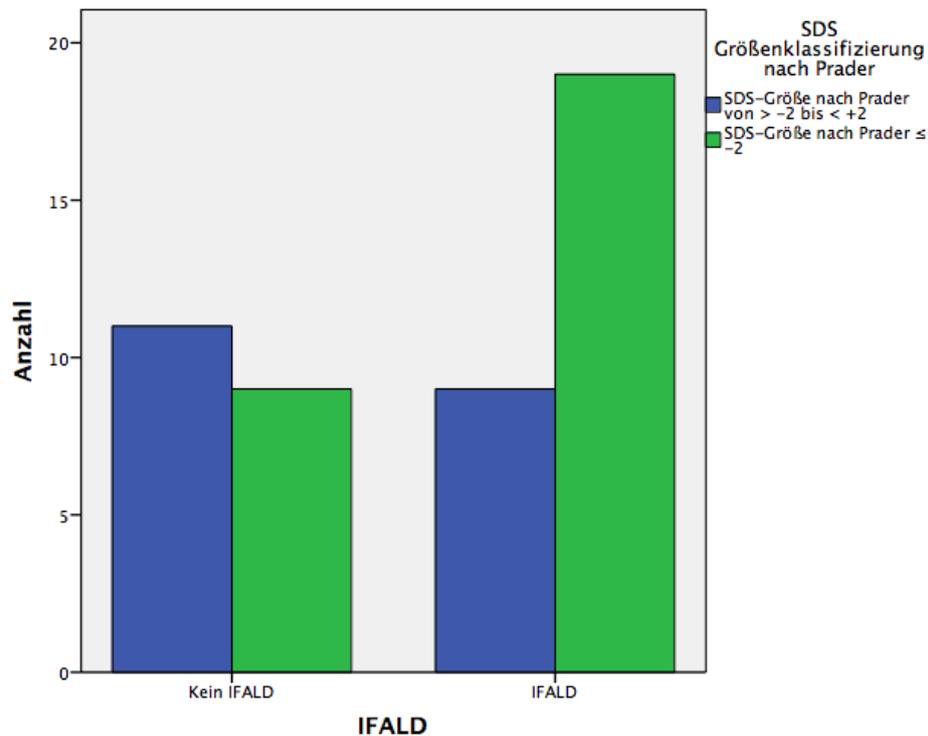


Abbildung 9: SDS-Größe (SDS = Standard deviation score) in Bezug auf IFALD (Intestinal failure-associated liver disease), absolute Häufigkeiten

### 3.1.10. Nierenfunktion

8 Patienten (16,7 %) zeigten eine Niereninsuffizienz. In dieser Gruppe lag das mittlere Alter der Patienten bei 8,64 Jahren (Median 9,19 Jahre, Minimum 1,0 Jahre, Maximum 15,32 Jahre). Dabei zeigten 2 Patienten zu Beginn der Untersuchung ein Grading der Klasse G1, 5 Patienten Klasse G2 und 1 Patient G3a.

Hinsichtlich der Altersverteilung fiel auf, dass in der Altersklasse Adolescent 3 von 9 Patienten (33,3 %) eine Nierenfunktionseinschränkungen aufwiesen. Der Anteil der Kinder mit Nierenfunktionseinschränkungen nahm ab der Altersklasse Young Child mit dem Alter zu.

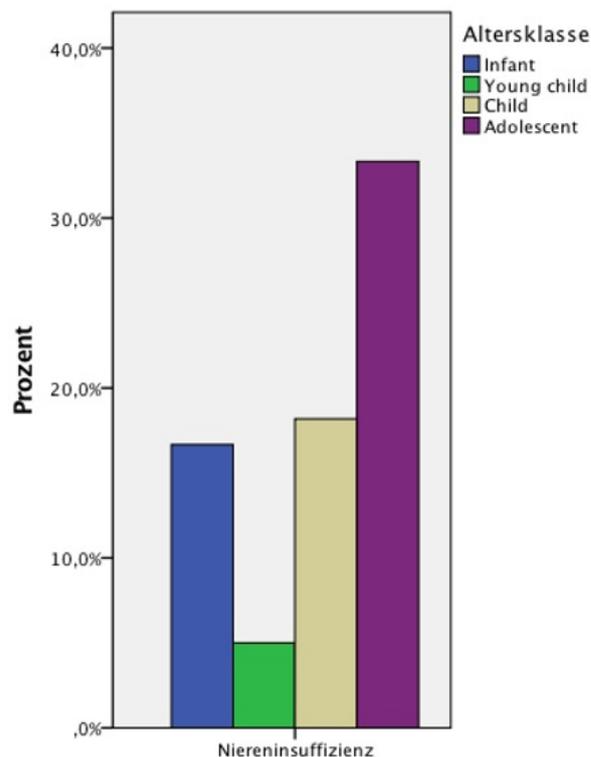


Abbildung 10: Altersklassifizierung in Bezug auf Niereninsuffizienz, relative Häufigkeiten

6 der 8 Patienten mit Niereninsuffizienz waren weiblich. Somit wiesen 25 % der weiblichen Patienten der gesamten Studiengruppe eine Niereninsuffizienz auf.

Bei Kindern mit Niereninsuffizienz lag das mittlere **Gewicht** (SDS) niedriger (Mittelwert -1,65 SDS, Median -1,84 SDS, Minimum -3,53 SDS, Maximum 0,24 SDS) als bei den Kindern ohne Niereninsuffizienz (Mittelwert -1,14 SDS, Median -1,15 SDS, Minimum -3,9 SDS, Maximum 1,91 SDS).

Dabei lag der Anteil der Kinder mit Niereninsuffizienz, die mit ihrem Gewicht unterhalb des altersentsprechenden Normbereiches lagen (SDS < 2), bei 25 %. Bei Kindern ohne Niereninsuffizienz lag der Anteil bei 15%. Dieser Unterschied war nicht statistisch auffällig (T-Test,  $p = 0,254$ ).

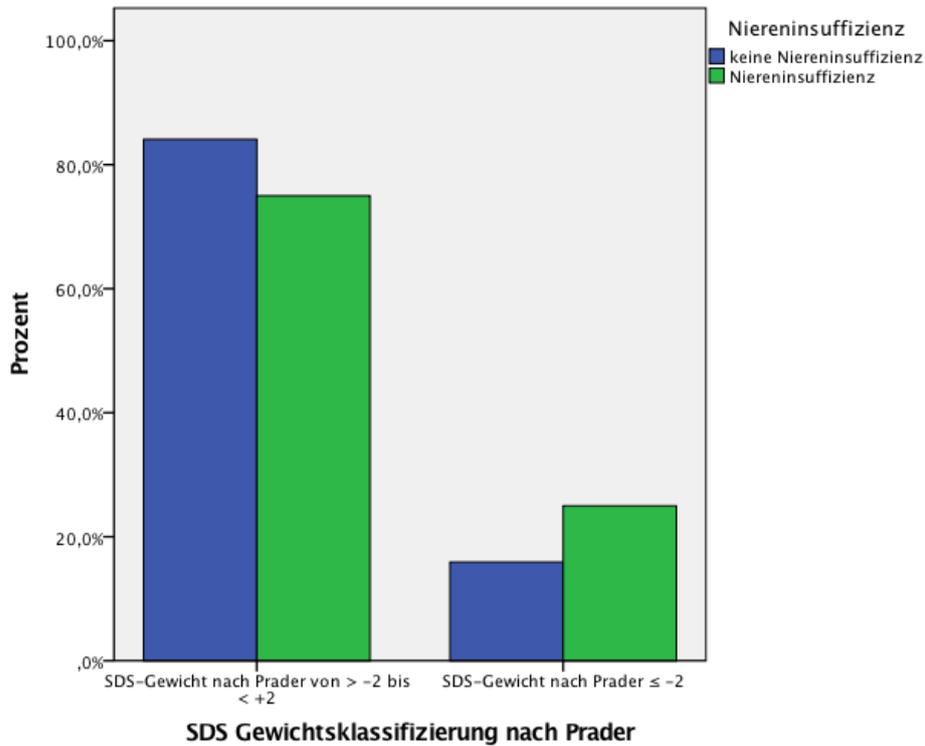


Abbildung 11: SDS-Gewichtsklassifizierung (SDS = Standard deviation score) in Bezug auf Niereninsuffizienz, relative Häufigkeiten

Die mittlere **Größe** (SDS) lag bei Kindern mit Niereninsuffizienz bei -3,49 (Median -3,15 SDS, Minimum -7,13 SDS, Maximum -0,87 SDS) und damit niedriger als bei Kindern ohne Niereninsuffizienz (Mittelwert -2,18 SDS, Median -2,21 SDS, Minimum -6,4 SDS, Maximum 1,88 SDS). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch auffällig (T-Test,  $p = 0,063$ ).

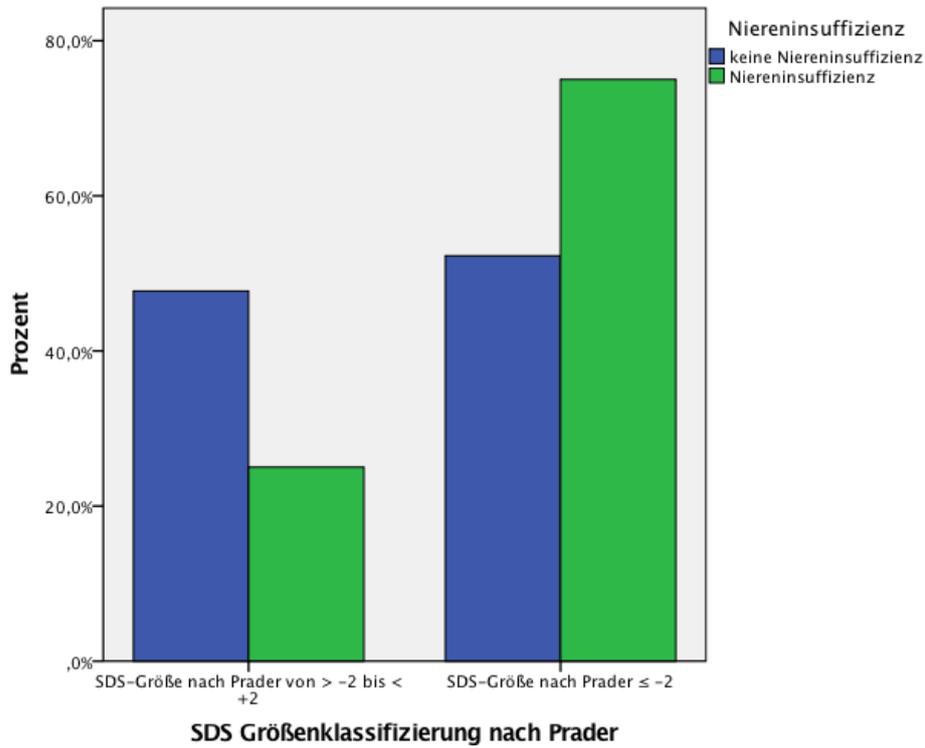


Abbildung 12: SDS-Körpergrößenklassifizierung (SDS = Standard deviation score) in Bezug auf Niereninsuffizienz, relative Häufigkeiten

Der Anteil der Kinder mit Kurzdarmsyndrom und Niereninsuffizienz (19,4 %) lag höher als der Anteil der Kinder mit funktionellem Darmversagen und Niereninsuffizienz (11,8 %).

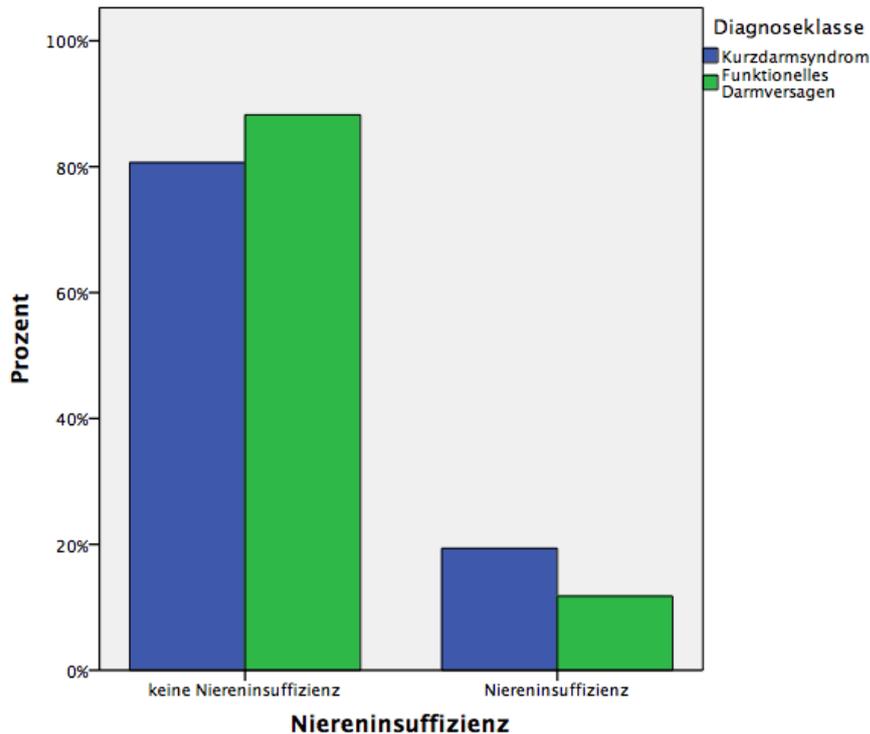


Abbildung 13: Diagnoseklassen in Bezug auf Niereninsuffizienz, relative Häufigkeiten

### 3.1.11. Ernährung

#### 3.1.11.1. Orale und enterale Ernährung

Während 69,2 % der PNFI hatten die Patienten eine minimale **orale Ernährung** mit flüssigen und festen Bestandteilen. Bei 4 dieser PNFI (7,6 %) wurden nur mit flüssigen Präparaten ernährt (in einem PNFI wurde ausschließlich mit Wasser/Tee/Saft ernährt), bei 2 dieser PNFI (3,8 %) wurden nur mit fester Nahrung ernährt. Bei weiteren 2 PNFI erfolgte eine andere Zusammensetzungen der oralen Ernährung.

Bei 5 der 36 PNFI mit oraler Ernährung lag der Anteil der Kalorien an der gesamten Tageskalorienzufuhr über 10 %, bleibt jedoch unter dem in dieser Studie festgelegten Maximalanteil (Ausschlusskriterium) an oraler Nahrungszufuhr.

Eine **enterale** (sondierte) **Ernährung** erfolgte bei 12 Patienten während eines PNFI, in 8 von 12 Fällen - und damit überwiegend - mit einer semielementaren

Nahrung (Peptamen junior, Pregomin, Supportan), in 2 von 12 Fällen mit einer elementaren Nahrung (Neocate infant), und in einem Fall mit einer nur wenig hydrolysierten Nahrung und in einem weiteren Fall mit einer nicht hydrolysierten Nahrung (Nutrini). Die enterale Ernährung wurde über eine dauerhaft angelegte Sonde appliziert (während und außerhalb des PNFI) - in 11 von 12 Fällen über eine gastrale PEG-Sonde, in einem Fall über eine Jejunalsonde, die über ein Gastrostoma eingebracht wurde.

**Tabelle 3: Volumen der enteralen Ernährung in Altersklassen, Angaben in ml/kg/Tag**

<b>Altersklasse</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SDS</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Infant</b>	23,9	23,9	4,4	21	27
<b>Young Child</b>	23,0	21,2	7,9	11	38
<b>Child</b>	8,5	8,5	0,7	8	9

Diese enterale Sondierung erfolgte kontinuierlich während 5 von 12 PNFI (41,6 %), was einem Anteil von 9,6 % an allen PNFI entspricht. Die enterale Sondierung dauerte zwischen 2 und 6 Stunden.

Bei 6 PNFI wurden außerhalb des PNFI gastral Einzelportionen (Boli) sondiert, bei einem Infant, bei 4 Young Child und bei einem Child – zwischen 4 und 6 Boli/Tag. Das durchschnittliche Bolusvolumen in der vornehmlich vertretenen Altersklasse Young Child betrug 20 bis 100 ml mit einem mittleren Volumen von 4,5 ml/kg/Tag.

Während 10 PNFI fand sich eine **kombinierte orale und enterale Ernährung**. In 8 von 10 Fällen (80 %) wurde dabei oral mit flüssiger und fester Nahrung ernährt, bei einem PNFI erhielt der Patient nur feste Nahrung. Keiner dieser Patienten erreichte mit der oralen Ernährung einen relevanten Mengenanteil an der täglichen Gesamtkalorienzufuhr.

Der Anteil der Kinder, die eine orale und enterale Ernährung erhielten, lag in beiden Diagnosegruppen (KDS vs. fDV) etwa gleich hoch. Die Wahrscheinlichkeit, eine enterale und/oder orale Ernährung zu erhalten, war bei Patienten mit funktionellem Darmversagen 1,04-fach erhöht gegenüber Kindern mit Kurzdarmsyndrom (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall

0,88 – 1,24, p-Wert 0,63).

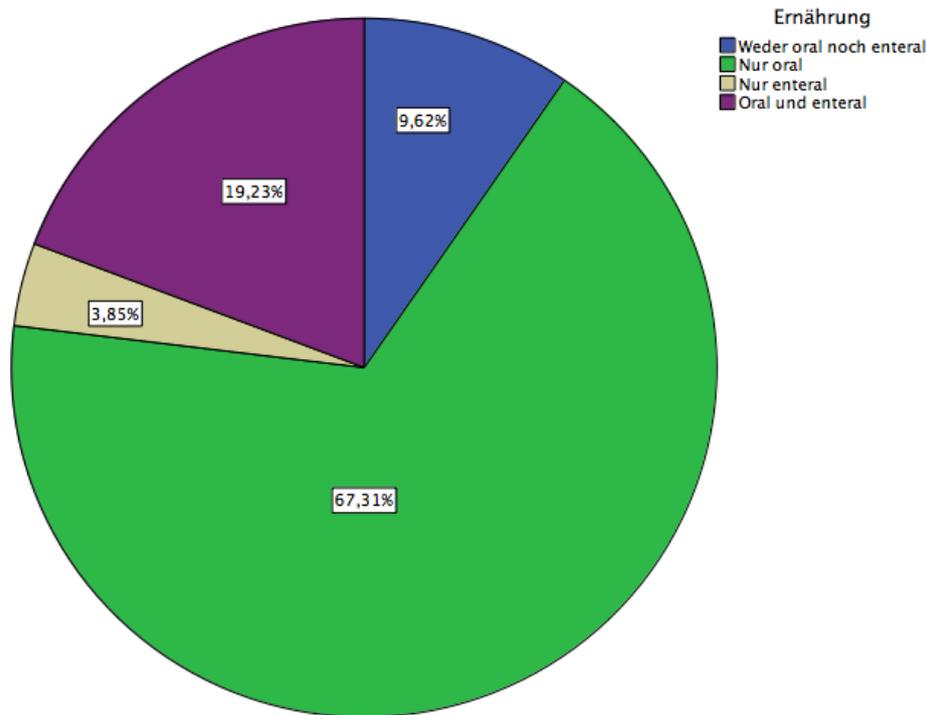


Abbildung 14: Ernährungsarten während des PNFI, relative Häufigkeiten

### 3.1.11.2. Parenterale Ernährung

Das absolute PN-Volumen stieg mit dem Alter der Patienten an, während das relative PN-Volumen mit zunehmendem Alter abnahm.

Tabelle 4: Flüssigkeitsvolumen der PN (parenteral nutrition) in Altersklassen, Angaben in ml/Tag

Altersklasse	N	Mittelwert	SDS	Median	Minimum	Maximum
Infant	12	1118,67	440,11	992,50	540	1922
Young Child	20	1284,45	419,46	1240	641	2329
Child	11	1635,55	456,44	1687	1049	2426
Adolescent	9	2343,11	815,26	2238	1472,72	3426

Die parenterale Gesamtflüssigkeitszufuhr/Tag (Abbildung 15, blau) lag in allen Altersgruppen im Durchschnitt deutlich über den Empfehlungen der ESPGHAN (Abbildung 15, grün).

In Bezug auf das Körpergewicht nahm die Gesamtflüssigkeitszufuhr/Tag erwartungsgemäß mit dem Alter ab. Auch hier lag die individuelle Zufuhr durchschnittlich deutlich über den Empfehlungen (siehe Abbildung 15).

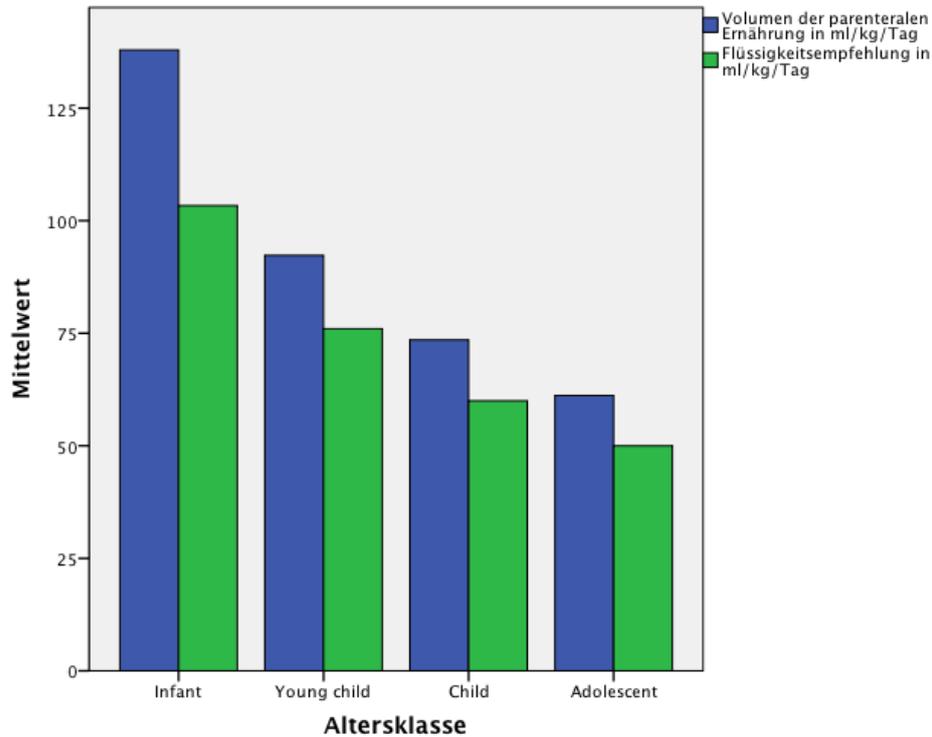


Abbildung 15: Parenterale Gesamtflüssigkeitszufuhr bezogen auf das Körpergewicht pro Tag vs. ESPGHAN-Empfehlungen, Mittelwerte in ml/kg/Tag

Dabei zeigte sich, dass die individuelle Gesamtflüssigkeitszufuhr/Tag eine sehr hohe Streubreite innerhalb der Altersgruppen aufwies.

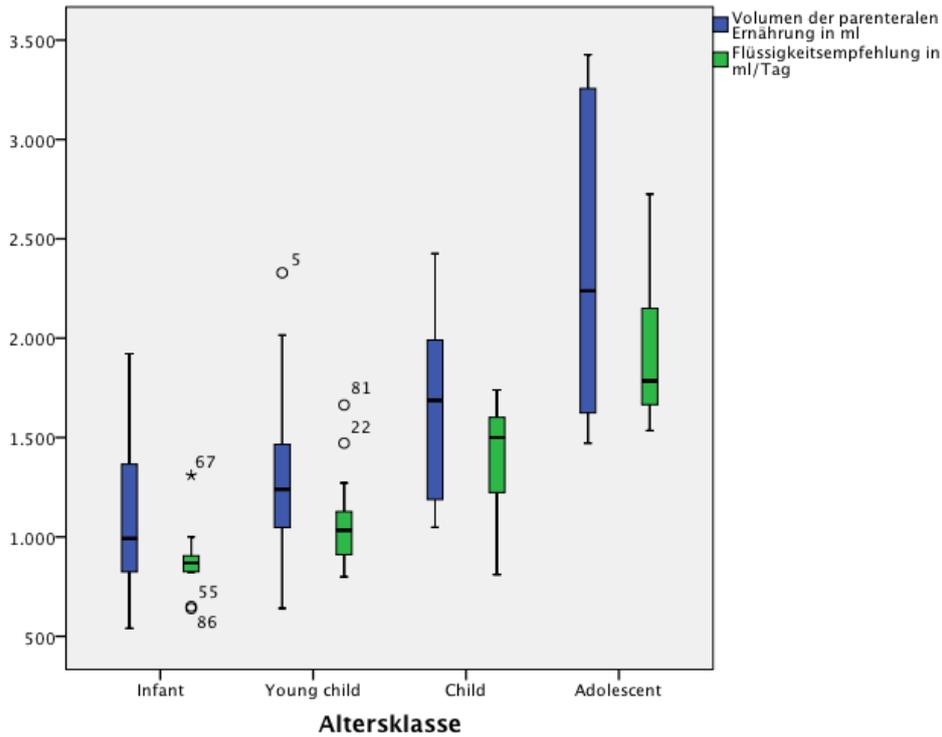


Abbildung 16: Parenterale Gesamtflüssigkeitszufuhr pro Tag vs. ESPGHAN-Empfehlungen, Streuung der Werte in ml/Tag. Innerhalb der Boxen liegen 50 % der Werte. Schwarzer Balken = Median. Die Whiskers geben das 1,5-fache des Interquartilsabstand nach oben beziehungsweise unten an. Ausreißer = Kreise, extreme Ausreißer = Sternchen, Zahlen = Zuordnungsnummern von Patienten.

Bei 17 PNFI (32,7 %) lag die Flüssigkeitszufuhr im Bereich der ESPGHAN-Empfehlungen. Bei 26 PNFI (50 %) lag eine Abweichung von mehr als 10 ml/kg/Tag der Flüssigkeitszufuhr über und bei 9 PNFI (17,3 %) mehr als 10 ml/kg/Tag unter den ESPGHAN-Empfehlungen vor.

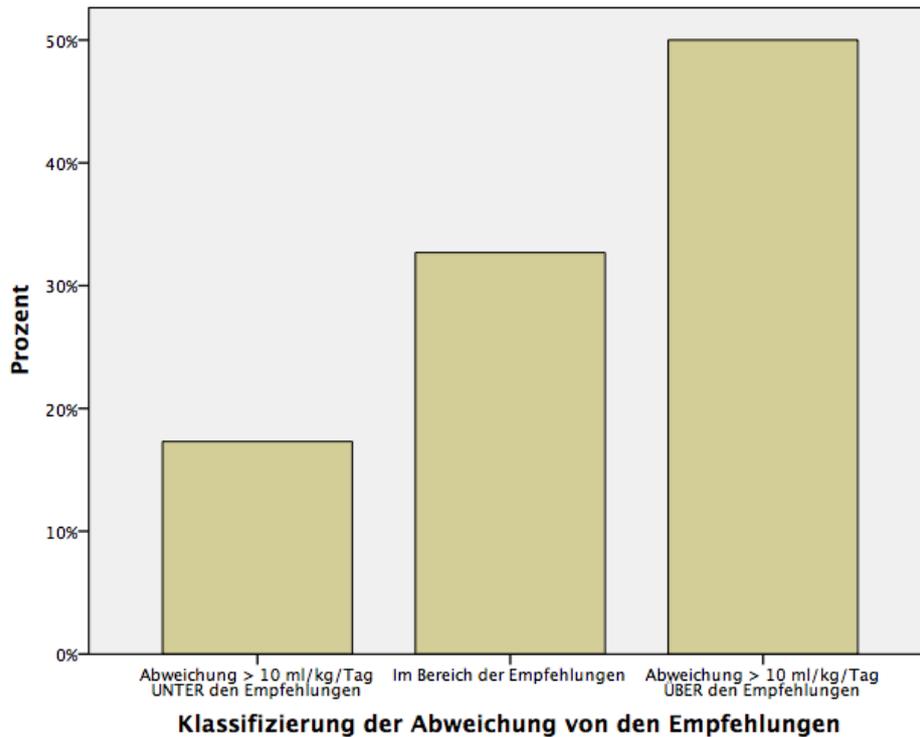


Abbildung 17: Abweichung der PN (parenteral nutrition) von den ESPGHAN-Empfehlungen der Flüssigkeitszufuhr pro Tag, relative Häufigkeiten

Die relative durchschnittliche Kalorienzufuhr pro Tag über die PN nahm mit dem Alter ab.

Tabelle 5: Kalorienzufuhr über die PN (parenteral nutrition) in Altersklassen, Angaben in kcal/kg/Tag

Altersgruppe	Mittelwert	Median	SDS	Min	Max
Infant	78,2	73,88	14,16	54	99
Young Child	71	74,4	14,25	48	92
Child	63,44	66,64	12,64	37	81
Adolescent	45,37	43,62	8,32	36	58

Die Gegenüberstellung der PN-Kalorien (bezogen auf kcal/kg/KG pro Tag) und den ESPGHAN-Empfehlungen zeigt eine durchschnittlich deutlich niedrigere tatsächliche Kalorienzufuhr in den Altersgruppen im Vergleich zu den ESPGHAN-Empfehlungen (Abbildung 18). In den Altersgruppen Infant und Young Child fanden sich dabei die höchsten Streubreiten.

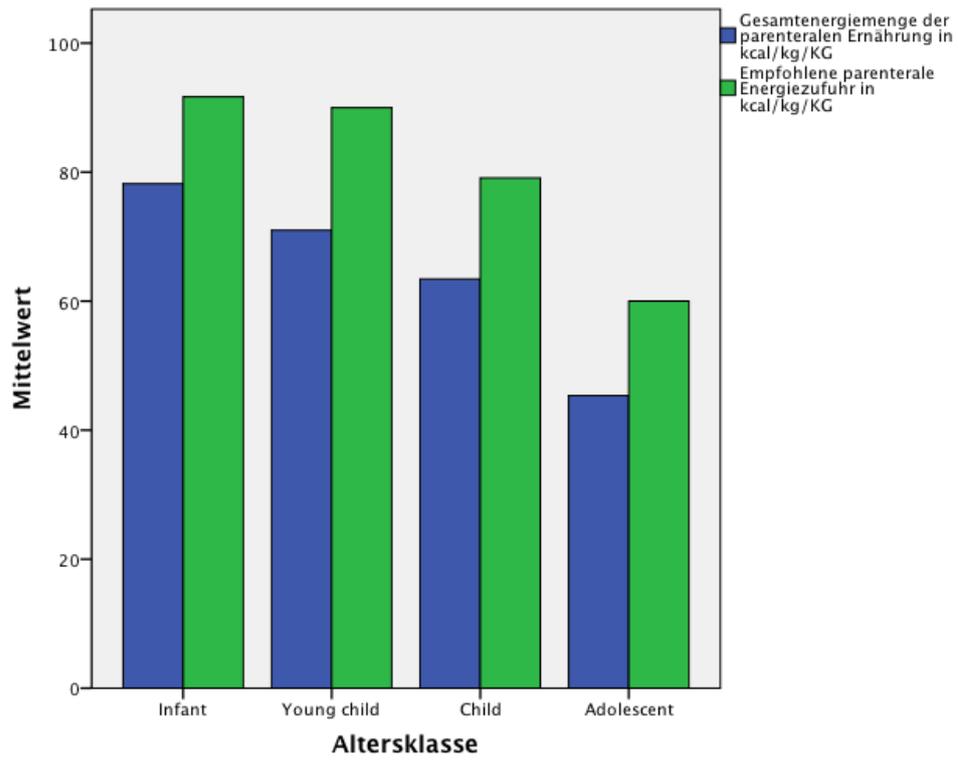


Abbildung 18: Gesamtenergiemenge der PN (parenteral nutrition) in Altersklassen, Mittelwerte in kcal/kg/KG pro Tag

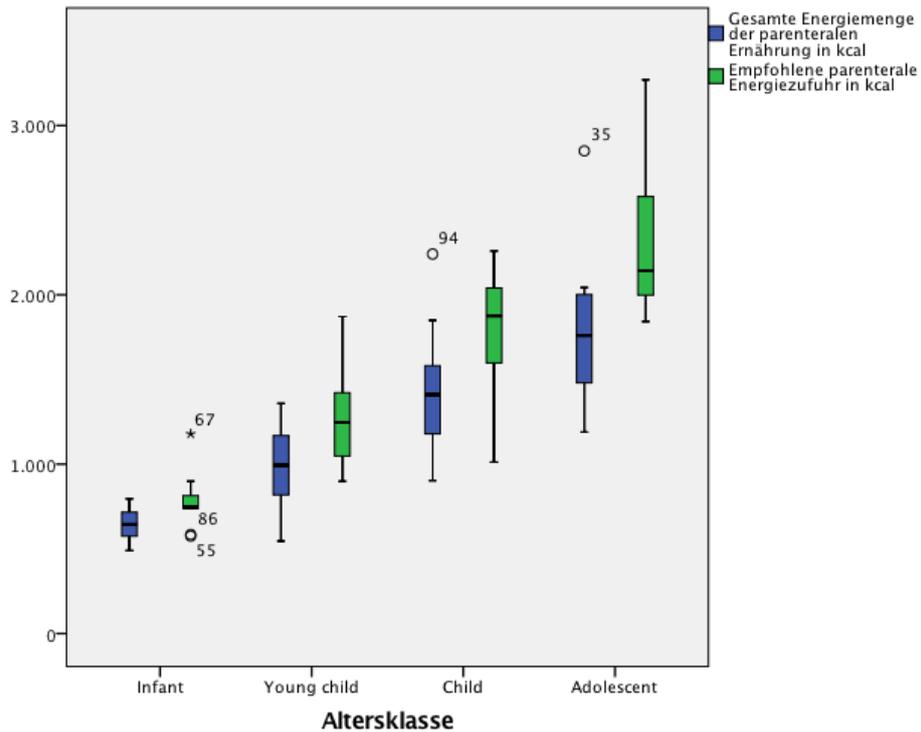


Abbildung 19: Gesamtenergiemenge der PN (parenteral nutrition) vs. ESPGHAN-Empfehlungen, Streuung der Werte in kcal/kg/KG (Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht). Innerhalb der Boxen befinden sich 50 % der Werte. Der schwarze Balken markiert den Median. Die Whiskers geben jeweils das 1,5-fache des Interquartilsabstand nach oben beziehungsweise unten an. Ausreißer = Kreise, extreme Ausreißer = Sternchen, Zahlen = Zuordnungsnummern von Patienten.

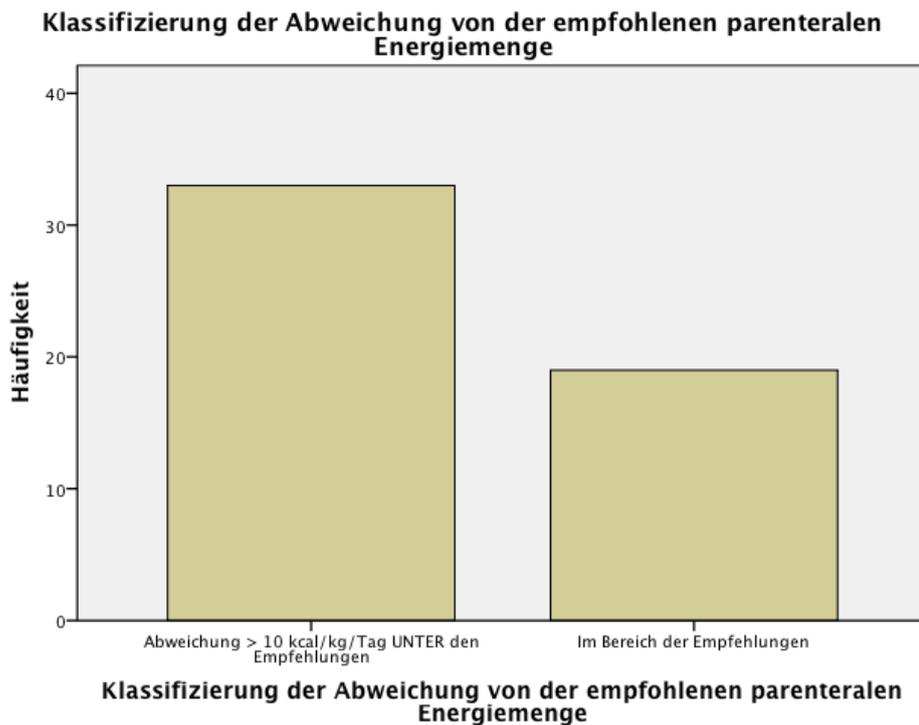


Abbildung 20: Abweichung der PN (parenteral nutrition) von den ESPGHAN-Empfehlungen in kcal/kg/Tag, absolute Häufigkeiten

Die über die parenterale Ernährung verabreichten Kalorien lagen in jeder Altersklasse unter den Empfehlungen. Bei 33 PNFI (63,5 %) lag eine Abweichung von mehr als 10 kcal/kg/Tag unterhalb den Empfehlungen vor. Bei 19 PNFI (36,5 %) lag die Kalorienzufuhr im Bereich der Empfehlungen.

### Glukosezufuhr

Die Glukosezufuhr bezogen auf das Körpergewicht lag im Mittel bei  $11,37 \pm 3,64$  g/kg/Tag (Median 10,77 g/kg/Tag, Minimum 5,2 g/kg/Tag und Maximum 21,5 g/kg/Tag). Bezogen auf die Altersgruppen konnte eine altersabhängige Reduktion der Glukosezufuhr gesehen werden, wobei die Young Child und die Child eine mengenmäßig vergleichbare Zufuhr aufwiesen.

Tabelle 6: Parenterale Glukosezufuhr in Altersklassen, Angaben in g/kg/Tag

Altersgruppe	Mittelwert	Median	SDS	Min	Max
Infant	13,91	12,88	4,0	9,2	21,5
Young Child	11,9	12,32	2,8	7,6	17,9
Child	10,88	10,22	3,17	5,2	18,3
Adolescent	7,36	7,2	1,46	5,8	9,8

### Proteinzufuhr

Die Proteinzufuhr lag in der gesamten Gruppe im Mittel bei  $1,92 \pm 0,5$  g/kg/Tag (Median 1,93 g/kg/Tag, Minimum 1,0 und Maximum 3,0 g/kg/Tag). Bezogen auf die Altersgruppen konnte eine altersabhängige Reduktion der Proteinzufuhr gesehen werden, wobei die Young Child und die Child eine mengenmäßig vergleichbare Proteinzufuhr aufwiesen.

Tabelle 7: Parenterale Proteinzufuhr in Altersklassen, Angaben in g/kg/Tag

Altersgruppe	Mittelwert	Median	SDS	Min	Max
Infant	2,28	2,18	0,41	2,0	3,0
Young Child	2,0	1,95	0,45	1,0	3,0
Child	1,8	2,0	0,38	1,0	2,0
Adolescent	1,33	1,28	0,28	1,0	2,0

Bei 94,2 % der PNFI wurde Aminovenös infant 10 % verabreicht. Bei 2 PNFI (3,8 %) erhielt der Patient Aminopäd 10 %. Ein Patient bekam Aminovenös hepar 5 %.

### Lipidzufuhr

Die Lipidzufuhr lag im Mittel bei  $1,57 \pm 0,52$  g/kg/Tag (Median 1,58 g/kg/Tag, Minimum 0,0 g/kg/Tag und Maximum 3,0 g/kg/Tag). Bezogen auf die Altersgruppen konnte eine vergleichbare Lipidzufuhr/kg/Tag in den ersten drei Altersgruppen (im Alter von 0 - < 12 Jahre) dokumentiert werden.

Tabelle 8: Parenterale Lipidzufuhr in Altersklassen, Angaben in g/kg/Tag

Altersgruppe	Mittelwert	Median	SDS	Min	Max
Infant	1,63	1,62	0,67	1,0	3,0
Young Child	1,7	1,65	0,46	1,0	2,0
Child	1,6	1,79	0,48	0,0	2,0
Adolescent	1,18	1,2	0,33	1,0	2,0

Bei 30 PNFI (57,6 %) erhielten die Patienten SMOF lipid 20 %. Bei 16 PNFI (30,7 %) bekamen die Patienten ClinOleic 20 %. Bei 2 PNFI (3,8 %) erhielten die Patienten Omegaven 10 %. Bei weiteren 2 PNFI erhielten die Patienten keine Lipide mit der parenteralen Ernährung. Jeweils ein Patient (1,9 %) erhielt Lipofundin MCT beziehungsweise Lipovenös 20 %.

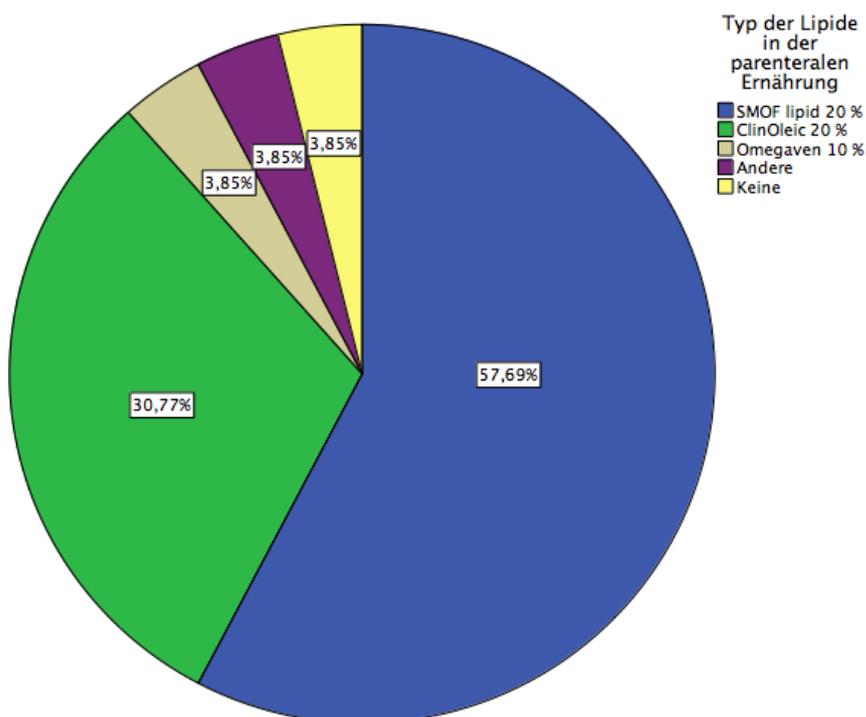


Abbildung 21: Typ der Lipide in der parenteralen Ernährung, relative Häufigkeiten

## Tägliche Gesamt-Kalorienzufuhr

In der Altersgruppe Infant lag der Mittelwert der täglichen Gesamtenergiemenge, das heißt enteral (korrigiert mittels geschätzter Resorptionsrate) sowie parenteral, bei 652,51 kcal/Tag (Median 645 kcal/Tag, Minimum 498 kcal/Tag, Maximum 795 kcal/Tag), in der Altersgruppe Young Child bei 1005,42 kcal/Tag (Median 993,5 kcal/Tag, Minimum 546 kcal/Tag, Maximum 1370 kcal/Tag), in der Altersgruppe Child bei 1443,09 kcal/Tag (Median 1411 kcal/Tag, Minimum 903 kcal/Tag, Maximum 2241 kcal/Tag) und in der Altersgruppe Adolescent bei 1771 kcal/Tag (Median 1760 kcal/Tag, Minimum 1190 kcal/Tag, Maximum 2850 kcal/Tag).

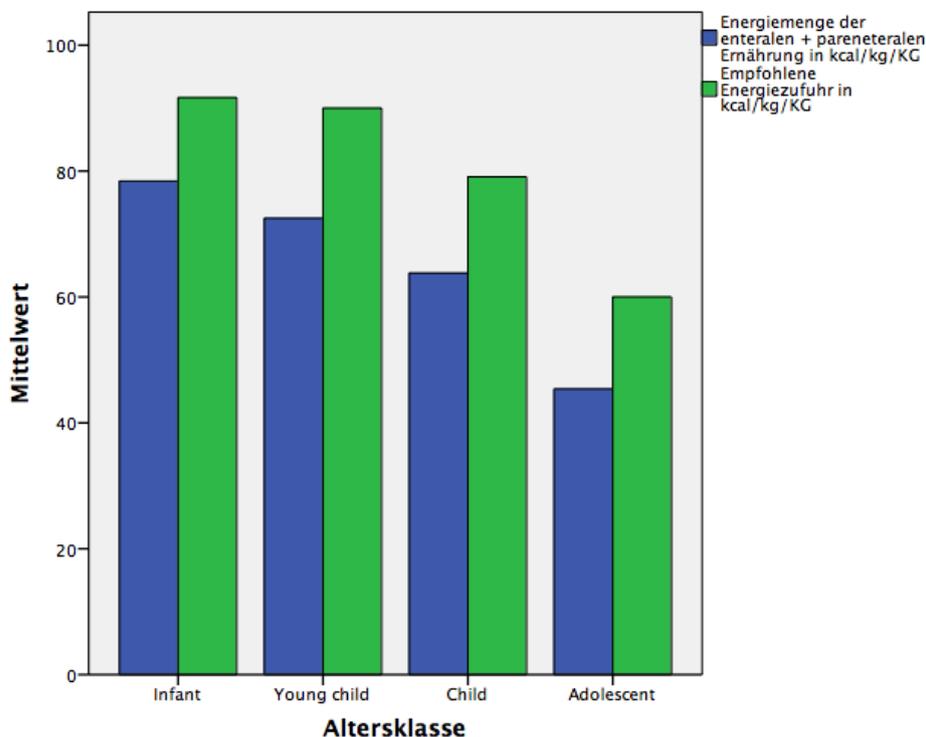


Abbildung 22: Tägliche Gesamtkalorienmenge vs. ESPGHAN-Empfehlungen in Altersklassen, Mittelwerte in kcal/kg/KG (Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht)

Wie aus der nachfolgenden Grafik zu entnehmen ist, waren die Zufuhr - und insbesondere der Anteil der parenteral verabreichten Energiemenge - an den Empfehlungen intraindividuell über den Zeitverlauf teilweise konstant, teilweise aber auch sehr unterschiedlich.

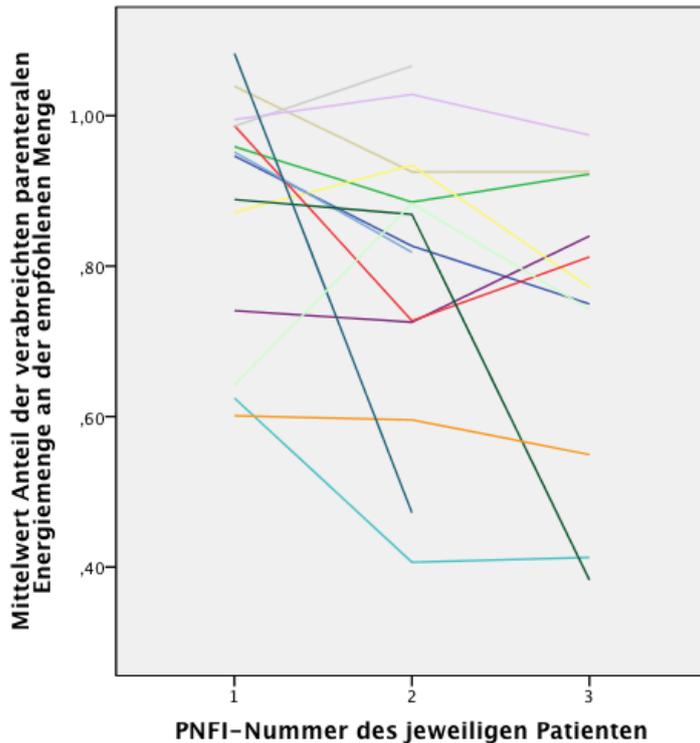


Abbildung 23: Relativer Anteil der tatsächlichen Energiemenge der PN (parenteral nutrition) an der von der ESPGHAN empfohlenen Zufuhr pro Tag. Darstellung der Patienten mit 3 erfassten PNFI.

### 3.1.12. Stuhlausscheidung

Als Stuhlausscheidung wurden die rektale Ausscheidung und die Ausscheidung über ein Stoma gemessen. 17 Patienten (35,4 %) hatten ein oder mehrere Stomata im Bereich des Dünndarms, 31 Patienten (64,6 %) besaßen kein Stoma. Rektale Stuhlausscheidungen waren zu 42,3 % flüssig (in der Altersgruppe Infant in 50 %, Altersgruppe Young Child zu 45 %) und in 34,6 % breiig. Ein Drittel der Patienten setzte keinen Stuhl rektal ab.

Die Stuhlfrequenz (rektal oder über Stomabeutelwechsel) lag in den Altersgruppen im Mittel zwischen 7 und 9 Stühlen in einem Streubereich von 5 bis 40 Stühlen täglich.

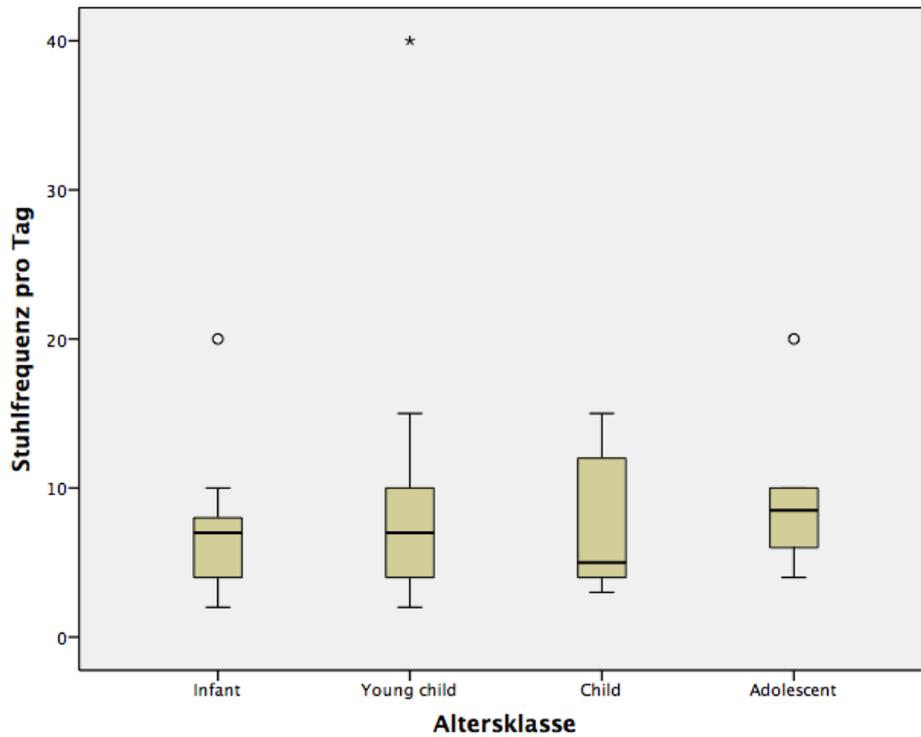


Abbildung 24: Stuhlfrequenz pro Tag in Altersklassen, Streuung der absoluten Häufigkeiten. Innerhalb der Boxen befinden sich 50 % der Werte. Der schwarze Balken markiert den Median. Die Whiskers geben jeweils das 1,5-fache des Interquartilsabstand nach oben beziehungsweise unten an. Ausreißer = Kreise, extreme Ausreißer = Sternchen.

Die absolute tägliche Stuhlausscheidung über Stoma – bestimmbar bei 9 Patienten (17,3 %) – lag in den Altersgruppen Young Child bis Adolescent in etwa gleich hoch zwischen ca. 1300 ml/Tag und 1700 ml/Tag.

### 3.2. PNFI

Insgesamt wurden 102 PNFI bei 48 Patienten erfasst. Bei 27 Patienten (56,2 %) konnte ein PNFI erfasst werden. Bei 21 Patienten (43,8 %) konnte mehr als ein PNFI erfasst werden (2 bis zu 8 weitere PNFI), was ein Anteil von 73,5 % aller gemessener PNFI ausmacht (75 von 102 PNFI-Messungen), wobei der Beobachtungszeitraum bei 8 Patienten über 2 Jahre betrug.

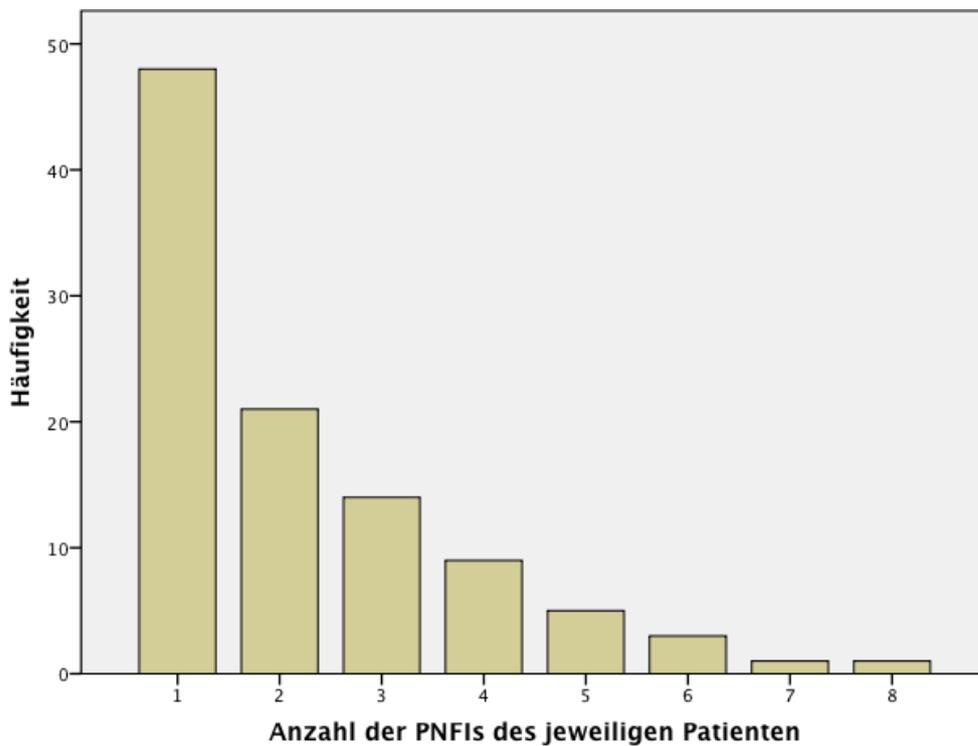


Abbildung 25: Anzahl der PNFI (Parenteral nutrition free interval) pro Patient, absolute Häufigkeiten

In der Altersgruppe Infant fanden sich 17 PNFI, in der Altersgruppe Young Child 33 PNFI, in der Altersgruppe Child 29 PNFI und in der Altersgruppe Adolescent 23 PNFI. Somit waren 49 % der PNFI bei unter 6-jährigen zu finden.

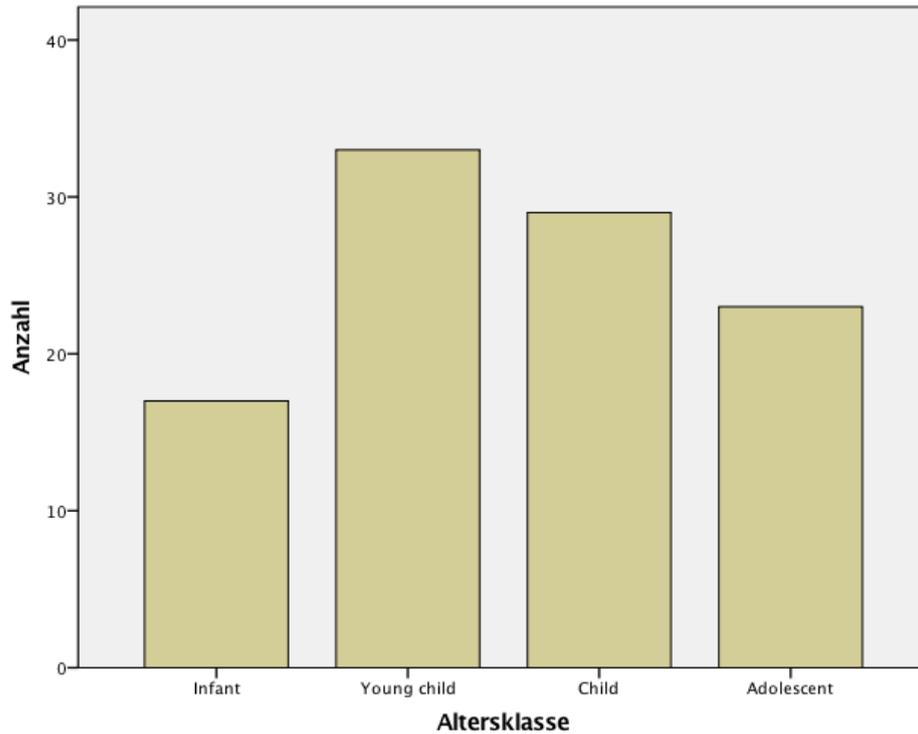


Abbildung 26: Anzahl der PNFI (Parenteral nutrition free interval) in Altersklassen, absolute Häufigkeiten

### 3.2.1. PNFI-Dauer

Bei den insgesamt 52 PNFI-Patienten lag die PNFI-Dauer zwischen 2 und 14 Stunden (Mittelwert 8,74 Stunden,  $\pm$  3,07 Stunden, Minimum 2 Stunden, Maximum 14 Stunden). Am häufigsten fanden sich PNFI-Längen von 6 und 12 Stunden.

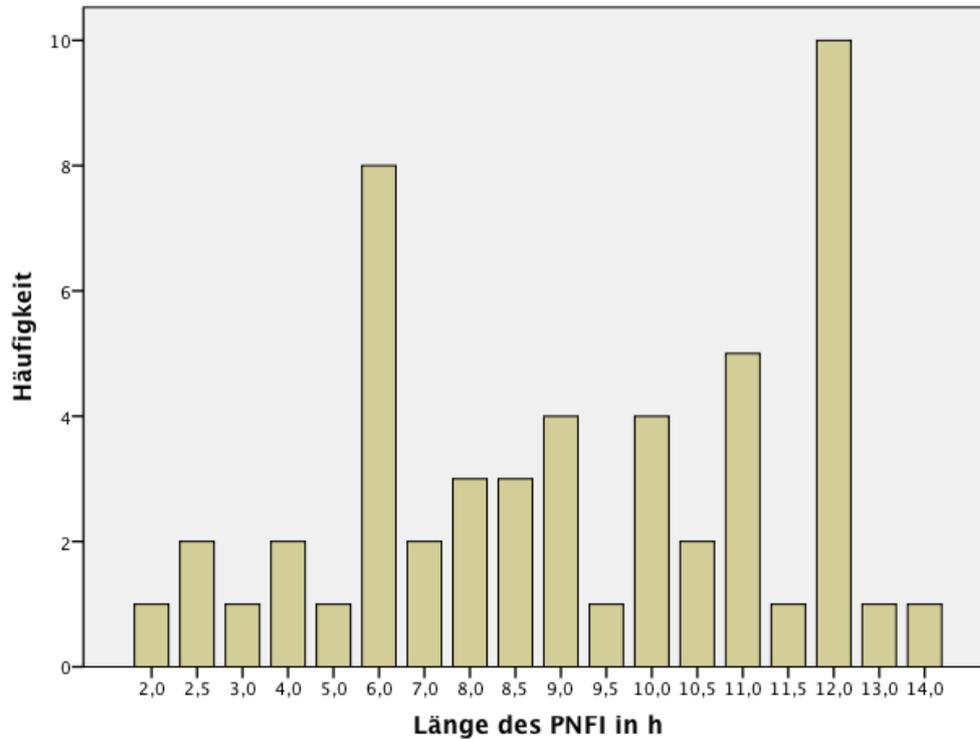


Abbildung 27: PNFI-Länge (PNFI = Parenteral nutrition free interval), absolute Häufigkeiten

In der Altersklasse Infant betrug die PNFI-Länge durchschnittlich 6,5 h, in der Altersklasse Young Child 8,67 h, in der Altersklasse Child 10,36 h und in der Altersklasse Adolescent 9,89 h.

Tabelle 9: PNFI-Dauer (PNFI = parenteral nutrition free interval) in Altersklassen, Angaben in Stunden

Altersgruppe	Mittelwert	Median	SDS	Min	Max
Infant	6,5	6,5	3,08	2,0	12
Young Child	8,67	8,75	2,66	4,0	12
Child	10,36	11,5	3,27	2,5	14
Adolescent	9,89	10,0	2,07	6,0	13

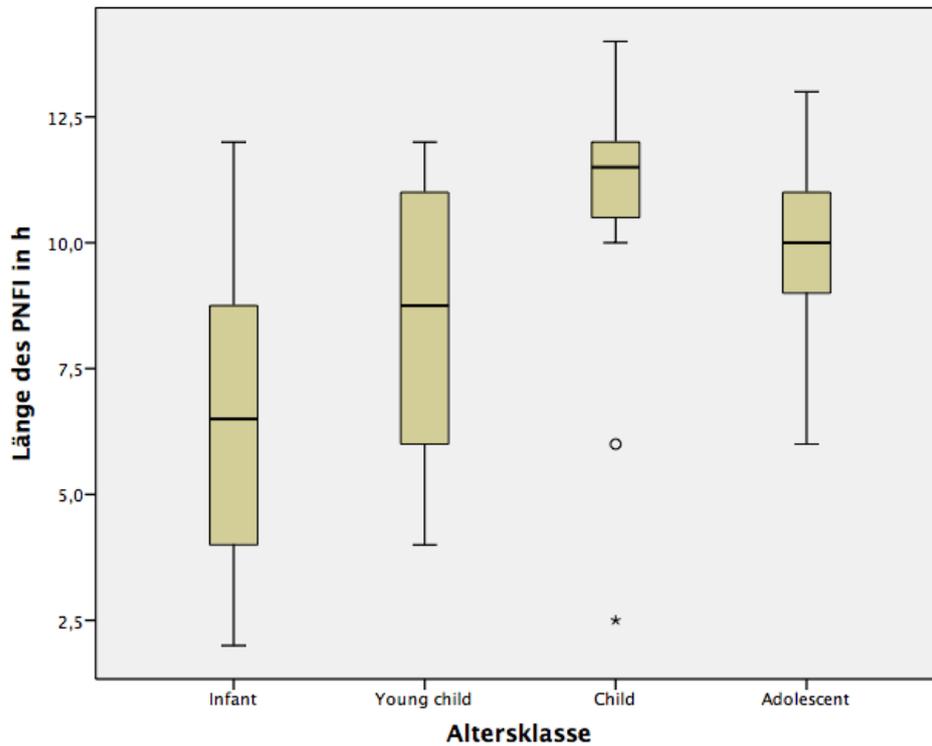


Abbildung 28: Länge des PNFI (Parenteral nutrition free interval) in Stunden in Altersklassen, Streuung der Werte. Innerhalb der Boxen befinden sich 50 % der Werte. Der schwarze Balken markiert den Median. Die Whiskers geben jeweils das 1,5-fache des Interquartilsabstand nach oben beziehungsweise unten an. Ausreißer = Kreise, extreme Ausreißer = Sternchen.

Bei insgesamt 36 PNFI (69,2 %) fand sich eine PNFI-Dauer oberhalb der in dieser Altersklasse als kritische angesehenen Dauer. Sowohl in den Altersklassen Infant, Young Child als auch Child hatten die Mehrzahl der PNFI-Patienten eine als kritisch betrachtete PNFI-Dauer. Nur in der Altersklasse Adolescent überwogen die Patienten ohne vermeintlich kritische PNFI-Dauer.

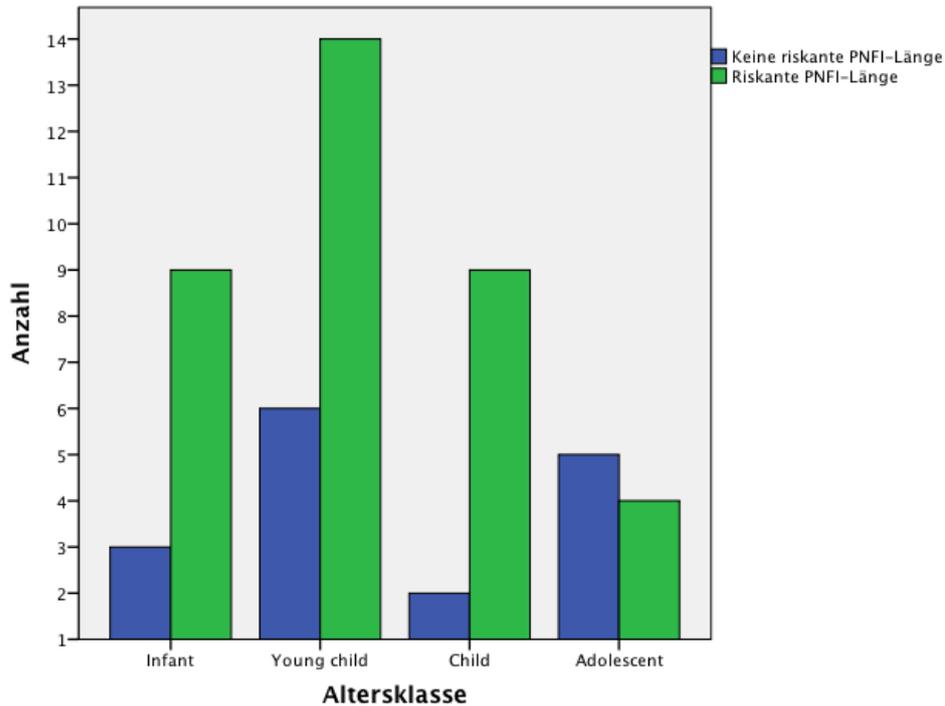


Abbildung 29: PNFI-Länge (PNFI = Parenteral nutrition free interval) mit vs. ohne als kritisch betrachtete PNFI-Dauer, absolute Häufigkeiten

Patienten mit einer als minimal-relevant eingestuften entweder oralen ( $n = 5$ ) und/oder enteralen ( $n = 1$ ) Ernährung zeigten eine mittlere PNFI-Länge von 10,75 h (Median 11 h, Minimum 8,5 h, Maximum 12 h), während Patienten ohne minimal-relevante orale und/oder enterale Ernährung eine mittlere PNFI-Länge von 8,64 h (Median 9 h, Minimum 2,5 h, Maximum 14 h) zeigten. Das heißt, dass Patienten mit minimal-relevanter oraler und/oder enteraler Ernährung im Mittel ein um ca. 2 h längeres PNFI aufwiesen. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch auffällig (Wilcoxon Test, p-Wert 0,11). Die beschriebenen Patienten mit als minimal-relevant eingestufte oraler und/oder enteraler Ernährung fanden sich in der Altersklasse Infant ( $n = 5$ ) und der Altersklasse Child ( $n = 1$ ).

### 3.2.2. Aus- und Einschleichen

Bei 28 PNFI-Patienten (53,8 %) erfolgte ein Ausschleichen der TPN am Ende des Infusionsintervalls (kontinuierliche Abnahme der Infusionsgeschwindigkeit)

und ein Einschleichen der parenteralen Ernährung (kontinuierliche Zunahme der Infusionsgeschwindigkeit) mit dem Start der neuen TPN am Ende des PNFI.

Die Ausschleichphasendauer lag bei in den Altersklassen Infant, Young Child und Child zwischen 45 und 120 Minuten, im Median bei 60 Minuten. In der Gruppe Adolescent lag die Ausschleichdauer zwischen 30 und 60 Minuten, im Median bei 45 Minuten.

Die Einschleichphasendauer lag bei in den Altersklassen Infant, Young Child und Child zwischen 20 und 180 Minuten, im Median bei 60 Minuten. In der Gruppe Adolescent lag die Einschleichdauer zwischen 30 und 60 Minuten, im Median bei 45 Minuten.

### 3.2.3. Veränderungen während des PNFI

Sofern nicht anders gekennzeichnet, beziehen sich die Werte der Veränderungen immer auf Endwerte des PNFI minus Startwert des PNFI.

#### 3.2.3.1. Veränderungen des Körpergewichts

Körpergewichtsveränderungen ließen sich bei 43 von 52 PNFI dokumentieren. Es zeigte sich bei fast allen Patienten (93 %) eine Gewichtsabnahme, die in der Altersgruppe Child mit einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme um ca. 640 g am ausgeprägtesten war. Die mittlere Gewichtsveränderung betrug insgesamt -365 g (Gewichtsverlust), im Median -200 g, und lag zwischen -3,0 kg und einer Gewichtszunahme um 900 g.

**Tabelle 10: Körpergewichtsveränderungen während des PNFI (PNFI = parenteral nutrition free interval) in Altersklassen, Angaben in kg**

<b>Altersklasse</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SDS</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Infant</b>	9	-0,13	0,11	-0,20	-0,30	0,00
<b>Young Child</b>	18	-0,33	0,22	-0,35	-0,80	0,00
<b>Child</b>	8	-0,64	0,74	-0,55	-1,90	0,10
<b>Adolescent</b>	8	-0,44	1,13	-0,15	-3,00	0,90

Das Ausmaß der absoluten Gewichtsabnahme nahm mit der Länge der PNFI-Dauer zu.

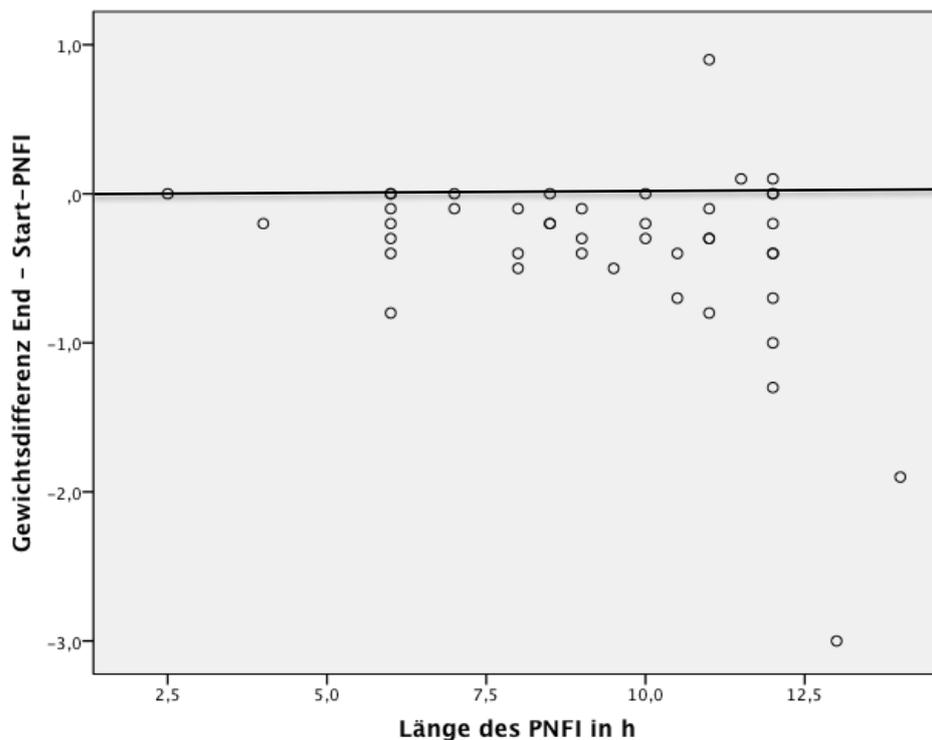


Abbildung 30: Gewichts differenzen innerhalb des PNFI (Parenteral nutrition free interval) in Abhängigkeit von der PNFI-Dauer, Werte in kg

Die Gewichts differenzen prozentual auf das Ausgangsgewicht bezogen betragen in der Altersklasse Infant im Mittel -1,49 % (Median -1,53 %, Standardabweichung 1,3 %), in der Altersklasse Young Child -2,34 % (Median -2,46 %, Standardabweichung 1,6 %), in der Altersklasse Child -2,54 % (Median -2,18 %, Standardabweichung 2,9 %) und in der Altersklasse Adolescent -1,31 % (Median -0,35 %, Standardabweichung 3,1 %). Die deutlichsten Gewichtsveränderung (im Sinne einer Abnahme) bezogen auf das Körpergewicht ergab sich also in den Altersklassen Child und Young Child.

### 3.2.3.2. Veränderungen des Serum-pH-Wertes

Eine Messwertdokumentation zum pH-Wert während des PNFI lies sich bei 51 von 52 PNFI erfassen. Innerhalb der gesamten Gruppe veränderte sich der pH-

Wert im Mittel nicht statistisch auffällig, Mittelwert 0,014, Median 0,0105, Minimum -0,14, Maximum 0,16.

Es ließ sich keine Abhängigkeit der pH-Veränderung von der PNFI-Dauer erkennen.

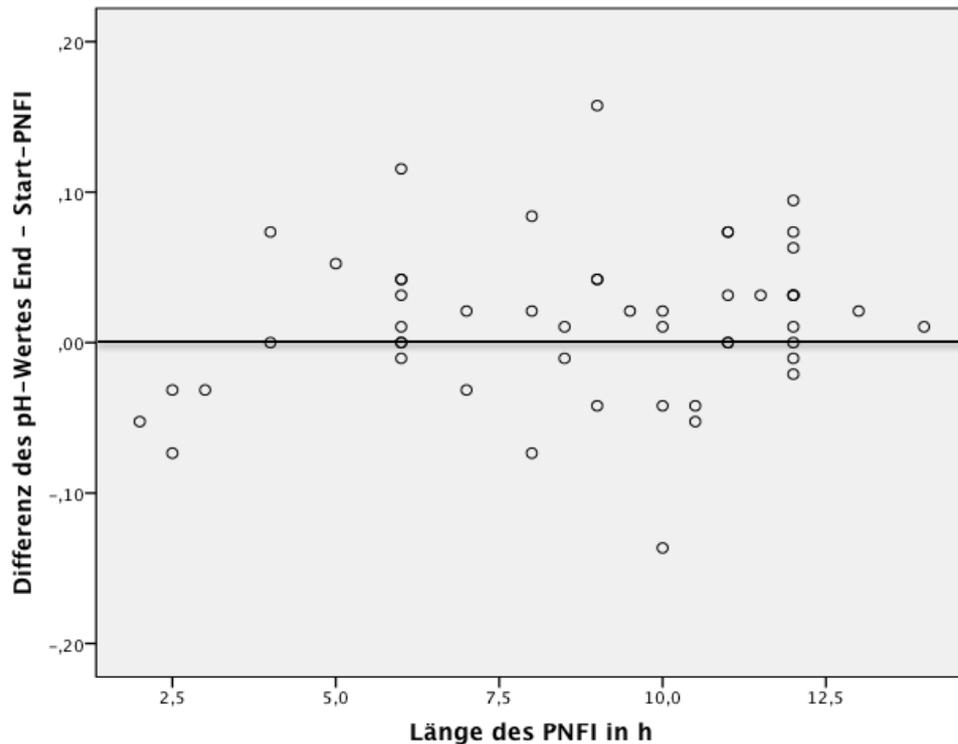


Abbildung 31: Veränderungen des pH-Wertes innerhalb des PNFI (Parenteral nutrition free interval) in Abhängigkeit von der PNFI-Dauer

### 3.2.3.3. Veränderungen des Laktats

Veränderungen des Laktates konnten zuverlässig bei 50 von 52 der PNFI bestimmt werden. Bei insgesamt 20 PNFI konnten statistisch auffällige Laktatveränderungen ( $\geq 0,5$  mmol/l) gesehen werden. Insgesamt fiel der Laktatwert um durchschnittlich -0,334 mmol/l, Median -0,150 mmol/l, Minimum -2,1 mmol/l, Maximum 1,2 mmol/l. In der Altersgruppe Adolescent ergaben sich die größten Abweichungen mit durchschnittlich -0,71 mmol/l (-2,1 bis -0,5 mmol/l). In allen Altersgruppen fanden sich Kinder (insgesamt 12), deren Laktatwert - metabolisch relevant erachtet - Abweichungen von  $\geq 1$  mmol/l zeigte, maximal um 1,9 mmol/l.

Tabelle 11: Veränderungen des Laktatwertes innerhalb des PNFI (PNFI = parenteral nutrition free interval), Angaben in mmol/l

Altersklasse	N	Mittelwert	SDS	Median	Minimum	Maximum
Infant	11	-0,09	0,77	0,00	-1,30	1,20
Young Child	20	-0,32	0,52	-0,25	-1,20	0,60
Child	10	-0,29	0,66	-0,10	-1,90	0,50
Adolescent	9	-0,71	0,71	-0,50	-2,10	0,00

Das Ausmaß des Laktatabfalls schien dabei mit der PNFI-Dauer zuzunehmen.

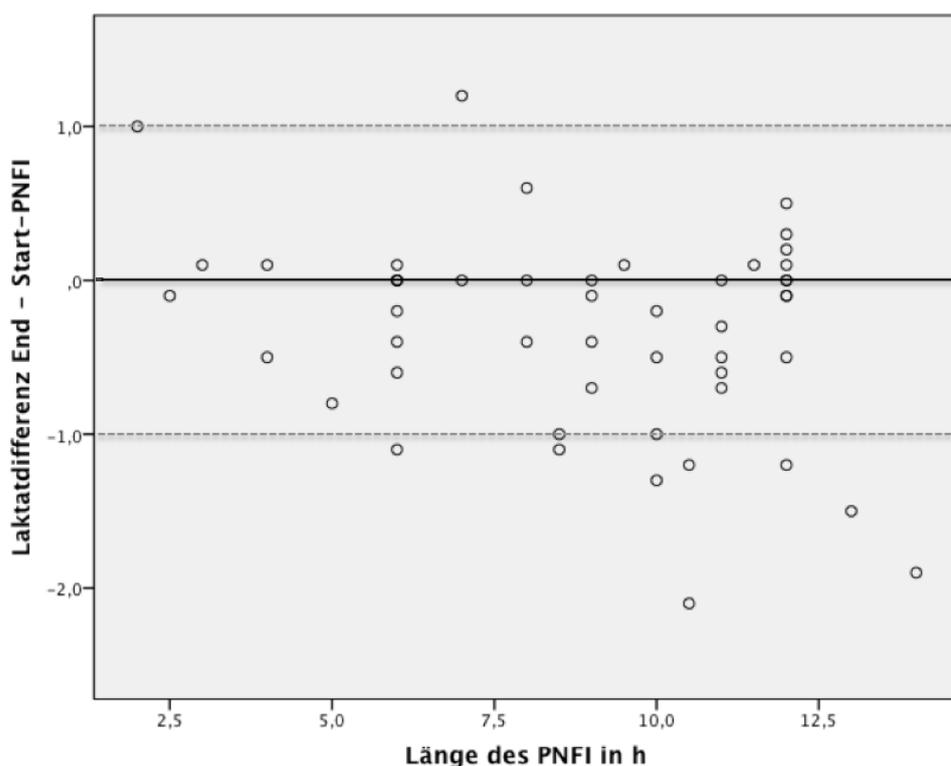


Abbildung 32: Veränderung des Laktatwertes innerhalb des PNFI (Parenteral nutrition free interval) in Abhängigkeit von der PNFI-Dauer. Abweichungen von  $\geq 1$  mmol/l wurden als metabolisch relevant angesehen. Werte in mmol/l

Patienten mit kritischer PNFI-Länge zeigten eine im Mittel höhere Laktatreduktion von 0,41 mmol/l gegenüber Patienten ohne kritische PNFI-Länge, die im Mittel um 0,13 mmol/l abfielen (Median -0,1 mmol/l, Minimum -1 mmol/l, Maximum 1 mmol/l). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch auffällig (T-Test, p-Wert 0,23).

### 3.2.3.4. Veränderungen des Bikarbonats

Veränderungen der Bikarbonat-Konzentration konnten zuverlässig bei 51 der 52 PNFI bestimmt werden. Bei insgesamt 41 PNFIs konnten statistisch auffällige Bikarbonatveränderungen ( $\geq 0,5$  mmol/l) gesehen werden. Bikarbonat-Abfälle wurden bis maximal  $-5,1$  mmol/l und Zunahmen um maximal  $6,5$  mmol/l beobachtet. Eine Tendenz zur Reduktion ließ sich lediglich in der Altersgruppe Adolescent erkennen (Median  $-0,8$  mmol/l). Eine Abweichung des Bikarbonats  $\geq 2$  mmol/l, die in 12 Fällen auftrat, wurde als metabolisch relevant angesehen.

Tabelle 12: Veränderungen der Bikarbonatkonzentration innerhalb des PNFI (parenteral nutrition free interval), Angaben in mmol/l

Altersklasse	N	Mittelwert	SDS	Median	Minimum	Maximum
Infant	11	0,17	2,30	0,00	-1,80	6,50
Young Child	20	0,02	2,26	-0,25	-5,10	4,90
Child	11	0,22	2,59	0,30	-4,90	5,30
Adolescent	9	-0,59	1,38	-0,80	-3,00	1,50

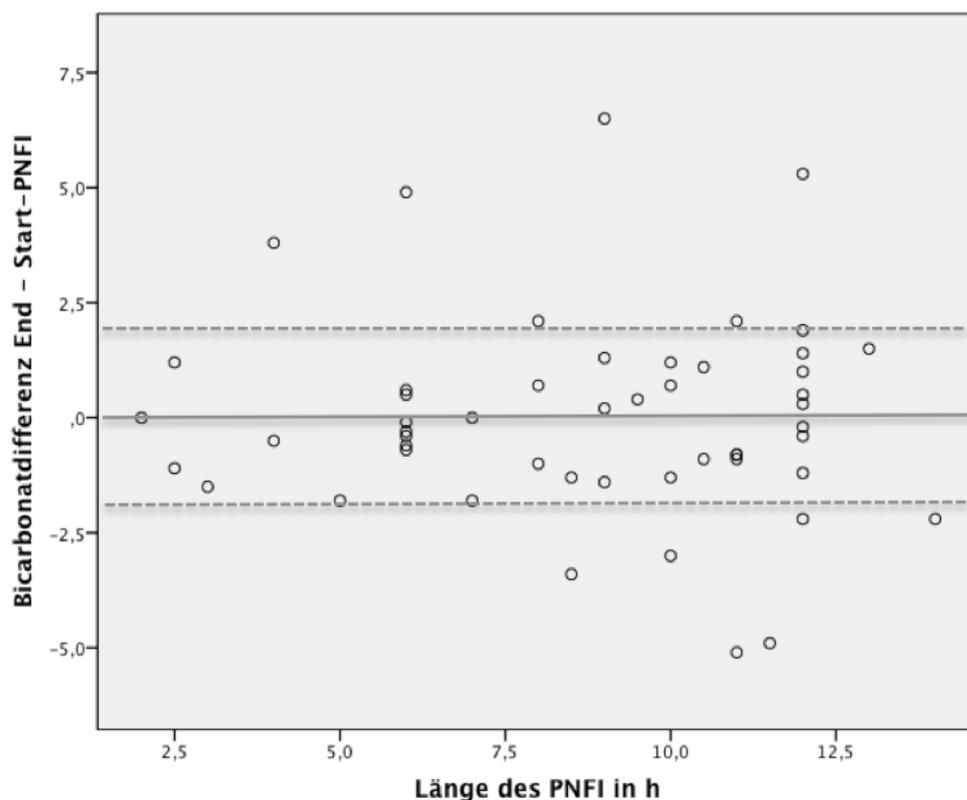


Abbildung 33: Veränderungen des Bikarbonatwertes innerhalb des PNFI (Parenteral nutrition free interval) in Abhängigkeit von der PNFI-Dauer. Abweichungen von  $\geq 2$  mmol/l wurden als metabolisch relevant angesehen. Werte in mmol/l

### 3.2.3.5. Veränderungen des Base Excess (BE)

Veränderungen des Base Excess konnten zuverlässig bei 46 von 52 PNFI bestimmt werden. Bei insgesamt 43 PNFI konnten statistisch auffällige Veränderungen des Base Excess ( $\geq 0,5$  mmol/l) gesehen werden. BE-Abfälle wurden bis maximal  $-8,8$  mmol/l und BE-Zunahmen um maximal  $6,3$  mmol/l beobachtet. Eine als metabolisch relevant erachtete Abweichungen des Base Excess ( $\geq 2$  mmol/l) trat bei 17 PNFI auf.

Tabelle 13: Veränderungen des Base Excess innerhalb des PNFI (parenteral nutrition free interval) in Altersklassen, Angaben in mmol/l

Altersklasse	N	Mittelwert	SDS	Median	Minimum	Maximum
Infant	11	0,04	2,59	0,00	-3,40	6,30
Young Child	20	-0,11	3,06	-0,05	-8,80	5,40
Child	11	-0,26	3,08	0,10	-6,00	4,90
Adolescent	9	-0,53	2,23	-0,90	-3,60	3,10

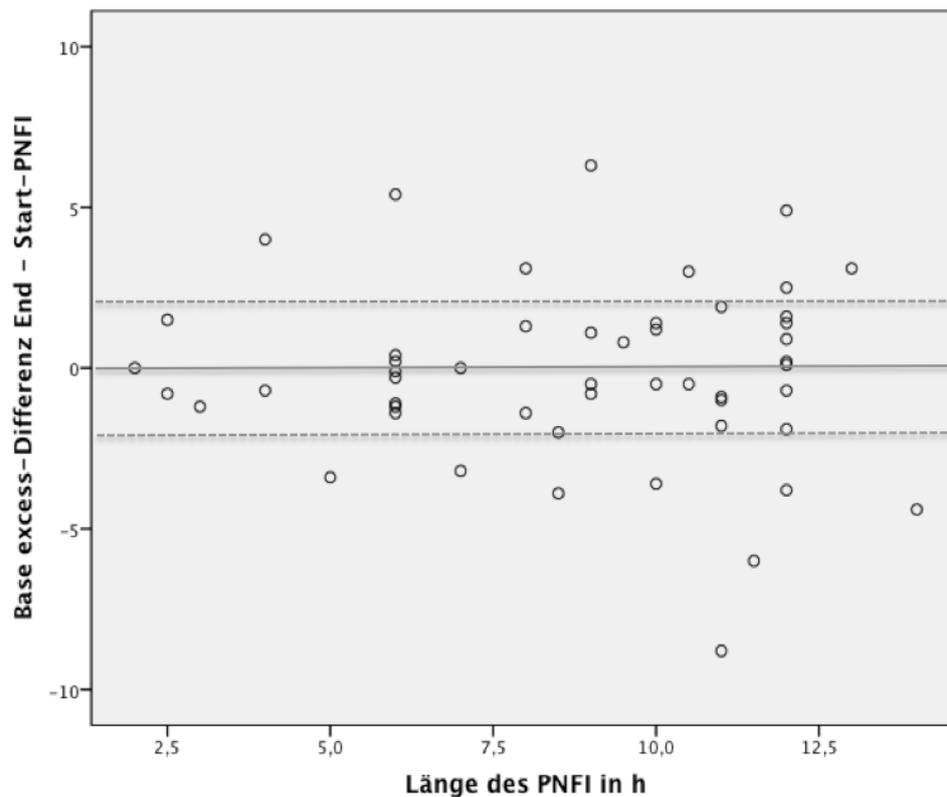


Abbildung 34: Veränderungen des Base Excess innerhalb des PNFI (Parenteral nutrition free interval). Abweichungen  $\geq 2$  mmol/l wurden als metabolisch relevant angesehen. Werte in mmol/l

### 3.2.3.6. Veränderungen des Hämatokrits

Veränderungen des Hämatokrit-Wertes konnten zuverlässig bei 45 der 52 PNFI bestimmt werden. Bei insgesamt 24 PNFI konnten statistisch auffällige Veränderungen des Hämatokrits ( $\geq 2\%$ ) gesehen werden. Abfälle des Hämatokrit um bis zu 3 % und Zunahmen von maximal 7 % konnten beobachtet werden. Eine als metabolisch relevant erachtete Abweichungen des Hämatokrits ( $\geq 3\%$ ) trat bei 10 PNFI auf. Die deutlichste Hämatokritzunahme zeigte sich in der jüngsten Altersgruppe (Infant).

Tabelle 14: Veränderungen des Hämatokrits innerhalb des PNFI (parenteral nutrition free interval) in Altersklassen, Angaben in %

Altersklasse	N	Mittelwert	SDS	Median	Minimum	Maximum
Infant	8	1,50	1,41	2,00	-1,00	3,00
Young Child	20	1,30	2,25	1,50	-3,00	5,00
Child	10	-0,30	2,75	-1,00	-3,00	7,00
Adolescent	7	0,71	1,38	1,00	-2,00	2,00

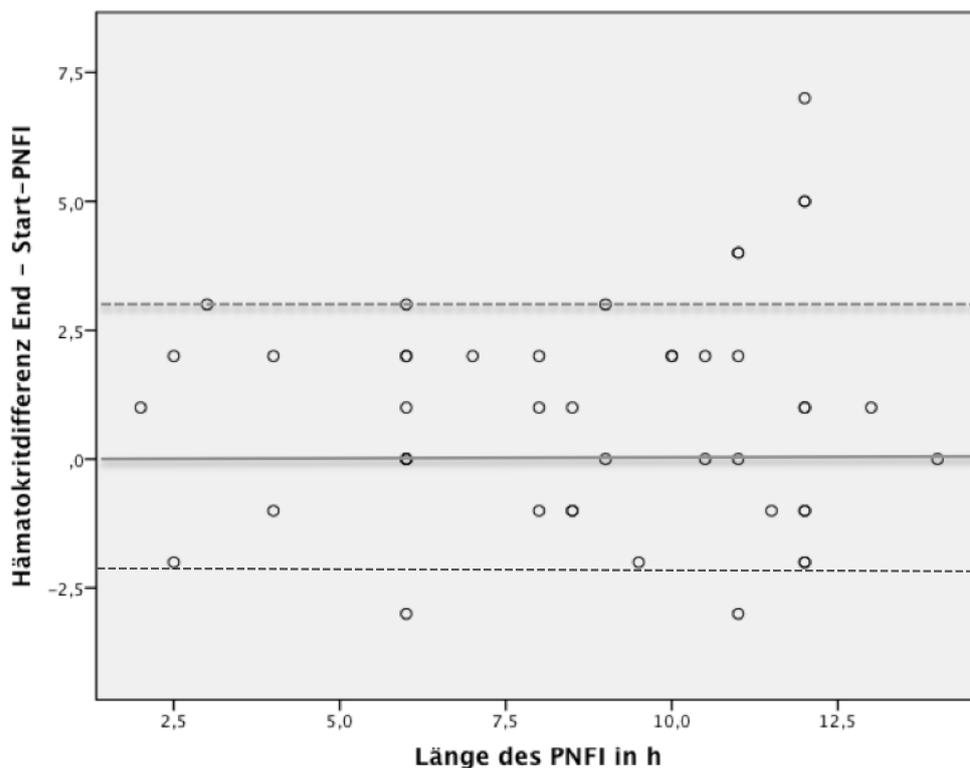


Abbildung 35: Veränderungen des Hämatokrits innerhalb des PNFI (Parenteral nutrition free interval). Abweichungen  $\geq 3\%$  wurden als metabolisch relevant angesehen. Werte in %

Patienten mit und ohne kritische PNFI-Länge zeigten eine durchschnittliche Zunahme des Hämatokrits um durchschnittlich 0,9 % respektive 0,94 %, kein statistisch auffälliger Unterschied (Wilcoxon-Test,  $p = 0,7$ ).

### 3.2.3.7. Veränderungen des Blutzuckers

Veränderungen des Blutzuckers konnten bei 51 der 52 PNFI zuverlässig bestimmt werden. Bei insgesamt 46 PNFI konnten statistisch auffällige Veränderungen des Blutzuckers ( $\geq 5$  mg/dl) gesehen werden. Bei insgesamt 20 PNFI konnte eine als metabolisch relevant erachtete Abweichung des Blutzuckers ( $\geq 15$  mg/dl) beobachtet werden. In der Altersgruppe Child fiel der Blutzucker tendenziell am deutlichsten ab.

**Tabelle 15: Veränderungen des Blutzuckers innerhalb des PNFI (parenteral nutrition free interval) in Altersklassen, Angaben in mg/dl**

<b>Altersklasse</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SDS</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Infant</b>	12	-0,58	12,67	0,00	-31,00	15,00
<b>Young Child</b>	20	-2,05	19,32	0,50	-49,00	40,00
<b>Child</b>	10	-6,60	16,94	-11,00	-27,00	27,00
<b>Adolescent</b>	9	-0,22	14,02	-1,00	-19,00	17,00

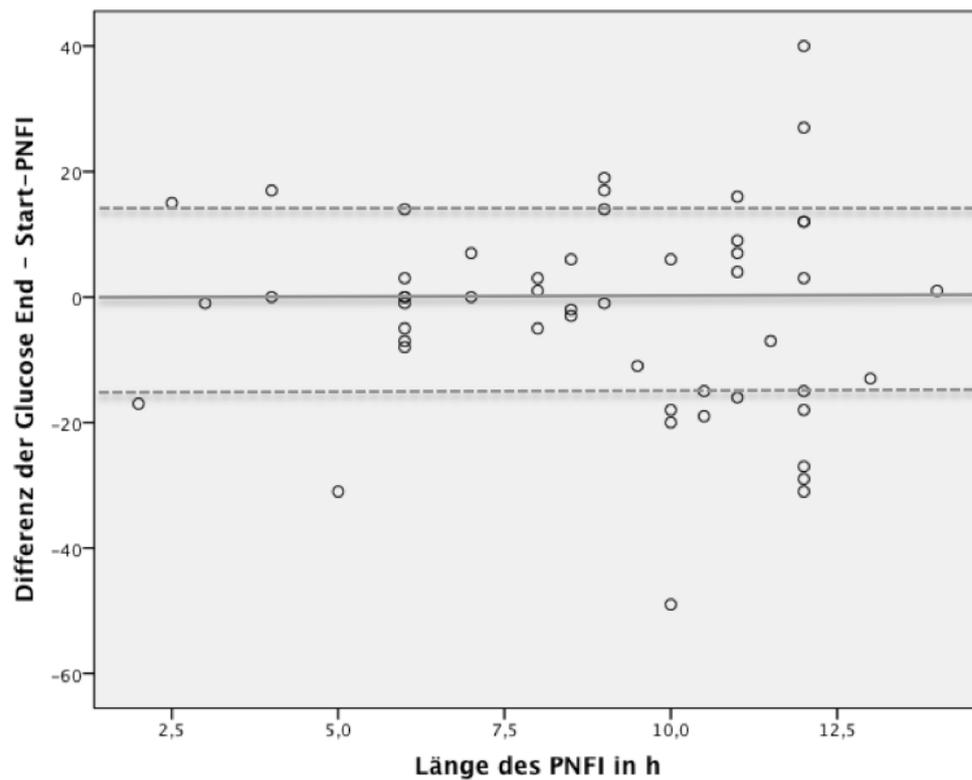


Abbildung 36: Veränderungen des Blutzuckers innerhalb des PNFI (Parenteral nutrition free interval). Abweichungen von  $\geq 15$  mg/dl wurden als metabolisch relevant angesehen. Werte in mg/dl

Hinsichtlich des Blutzucker-Wertes (Glukosestatus) am PNFI-Ende zeigte sich nur bei einem PNFI-Patient (Altersgruppe Infant) eine Hypoglykämie (Glukose < 60 mg/dl). Bei 6 PNFI-Patienten (11,8 %) fanden sich Blutzuckerwerte in einem als kritisch erachteten Bereich zwischen 60 – 69 mg/dl. Die Glukosewerte von 3 dieser 6 PNFI-Patienten fielen vom PNFI-Start ausgehend (114 mg/dl, 81 mg/dl beziehungsweise 94 mg/dl) auf unter 70 mg/dl zum PNFI-Ende ab.

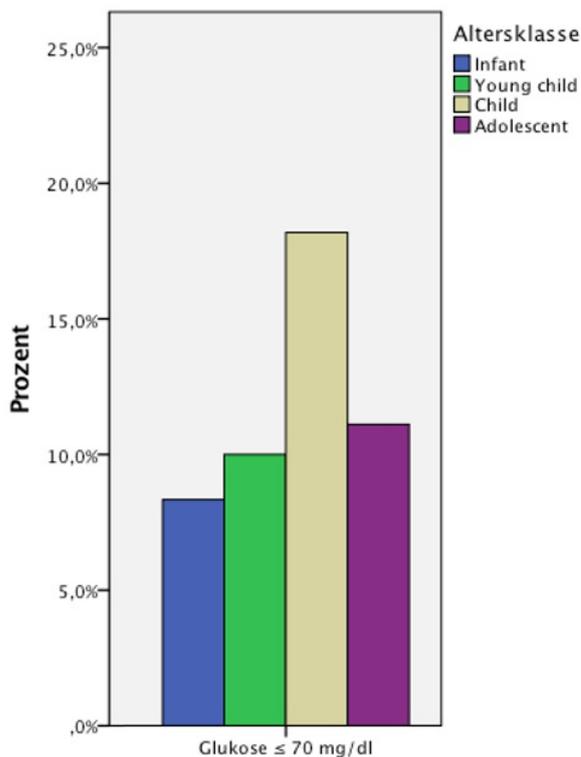


Abbildung 37: Patientenanteil mit kritisch erachtetem Blutzucker  $\leq 70 \text{ mg/dl}$  am PNFI-Ende, relative Häufigkeiten

Unter den 4 Patienten (immerhin ca. 8 % aller Kinder), die - von unauffälligen Blutzuckerwerten ausgehen – gegen Ende des PNFI entweder in den kritischen Grenzwertbereich des Blutzuckers ( $n = 3$ ) oder darunter ( $n = 1$ ) fielen, waren 3 Patienten weiblich, 2 Patienten zeigten ein Kurzdarmsyndrom (Gastroschisis, Resektion nach Aganglionose) und 2 Patienten ein Darmversagen (MMIHS, MVID). Sie befanden sich im 2., 6., 11. und 16. Lebensjahr. Alle zeigten eine IFALD (3x moderate, 1x severe) (58,3 % der Patienten im Gesamtkollektiv zeigten ein IFALD) und ein Patient ein Nierenversagen (CKD G1) (16,7 % im Gesamtkollektiv zeigten ein Nierenversagen). 3 der Patienten wurden oral ernährt. Keiner der Patienten wurde enteral ernährt (im Gesamtkollektiv wurden 23 % enteral ernährt). Die Glukosemenge der PN lag bei diesen Patienten im Mittel im Bereich der Empfehlungen. Bei 2 Patienten erfolgte ein Ein- und Ausschleichen der PN. Zwei Patienten zeigten Anzeichen eines MC (Alkalose normalisiert sich). 2 Patienten zeigten das Symptom einer Dehydratation mit Gewichtsverlust (38,1 % der Patienten im Gesamtkollektiv zeigten eine Dehydratation) (einer davon zusätzlich Müdigkeit als einziger Patient in dieser

Studie überhaupt). 2 Patienten wiesen eine altersentsprechend riskante PNFI-Länge auf. Hinsichtlich der SDS-Größe zeigte sich eine verminderte Größe dieser Patienten mit einem Mittelwert von -2,97 (Median -2,82) im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit Mittelwert -2,39 (Median -2,38). Beim SDS-Gewicht hingegen zeigte sich ein höheres mittleres Gewicht dieser Patienten mit einem Mittelwert von -1,98 (Median -1,84) im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit Mittelwert -2,39 (Median -2,38).

### 3.2.3.8. Veränderungen des Serum-Natriums

Veränderungen des Serum-Natriums konnten bei 51 der 52 PNFI-Patienten zuverlässig bestimmt werden. Bei insgesamt 29 PNFI konnten statistisch auffällige Veränderungen des Serum-Natriums ( $\geq 2$  mmol/l) gesehen werden. In der Altersgruppe Child fand sich im Mittel eine Abnahme des Serum-Natriums, in der Altersgruppe Infant konnte eine leichte Zunahme des Wertes um 2 mmol/l gesehen werden. Bei 3 PNFI konnte ein als metabolisch relevant erachteter Natrium-Anstieg, bei 3 PNFI ein als metabolisch relevant erachteter Natrium-Abfall festgestellt werden. 4 von 7 Patienten mit dem größten Natrium-Abfall stammen aus der Diagnosegruppe CIPO.

**Tabelle 16: Veränderungen des Serum-Natriums innerhalb des PNFI (parenteral nutrition free interval) in Altersklassen, Angaben in mmol/l**

<b>Altersklasse</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SDS</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Infant</b>	12	2,00	2,66	2,00	-1,00	8,00
<b>Young Child</b>	20	0,35	2,01	0,00	0,00	5,00
<b>Child</b>	10	-3,40	5,36	-2,00	-2,00	1,00
<b>Adolescent</b>	9	0,89	2,15	1,00	1,00	4,00

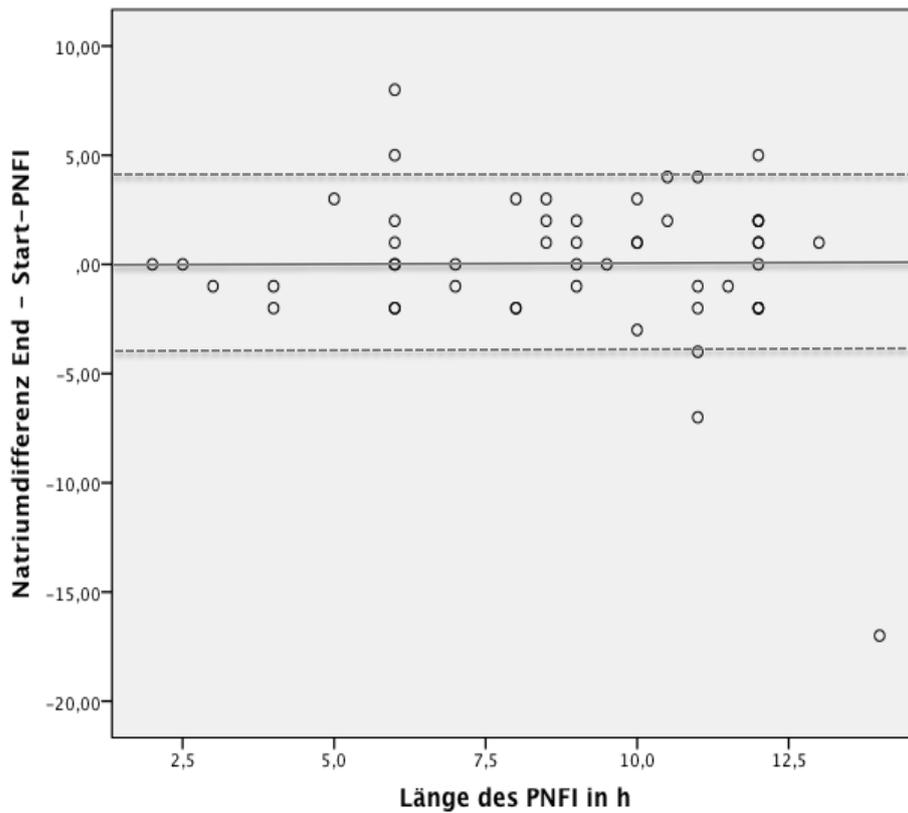


Abbildung 38: Veränderungen des Serum-Natriums innerhalb des PNFI (Parenteral nutrition free interval). Abweichungen von  $\geq 4$  mmol/l wurden als metabolisch relevant angesehen. Werte in mmol/l

Patienten mit kritischer PNFI-Länge zeigten eine Zunahme des Natriums um durchschnittlich 0,19 mmol/l (Median 1 mmol/l, Minimum -17 mmol/l, Maximum 8 mmol/l). Patienten ohne kritische PNFI-Länge zeigten eine durchschnittliche Abnahme des Natriums um 0,27 mmol/l (Median 0 mmol/l, Minimum -2 mmol/l, Maximum 1 mmol/l). Unterschied statistisch nicht auffällig (Wilcoxon-Test  $p = 0,3$ ).

### 3.3. Metabolische Veränderungen im PNFI

#### 3.3.1. Art der Veränderungen im Säure-Basen-Status (SBS)

Bei 47 von 48 Patienten konnten die Veränderungen im Säure-Base-Status untersucht werden.

Bei 20 Patienten (42,6 %) zeigten sich relevante Veränderungen im Sinne der Definition. Am häufigsten fanden sich das Auftreten oder die Verstärkung einer Azidose (12,7 %) und – fast doppelt so häufig – die Entstehung oder Verstärkung einer Alkalose (23,4 %).

Bei 27 Patienten (57,4 %) ergaben sich nach PNFI-Ende keine Veränderungen.

**Tabelle 17: Art und Häufigkeit der Veränderungen im Säure-Basen-Status (MC = Metabolic Change), absolute und relative Häufigkeiten**

	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Kein MC</b>	27	57,4
<b>Kompensierte Azidose</b>	5	10,6
<b>Kompensierte Azidose verstärkt</b>	1	2,1
<b>Alkalose entwickelt sich</b>	10	21,3
<b>Alkalose verstärkt sich</b>	1	2,1
<b>Alkalose normalisiert sich</b>	3	6,4
<b>Gesamtsumme</b>	47	100,0

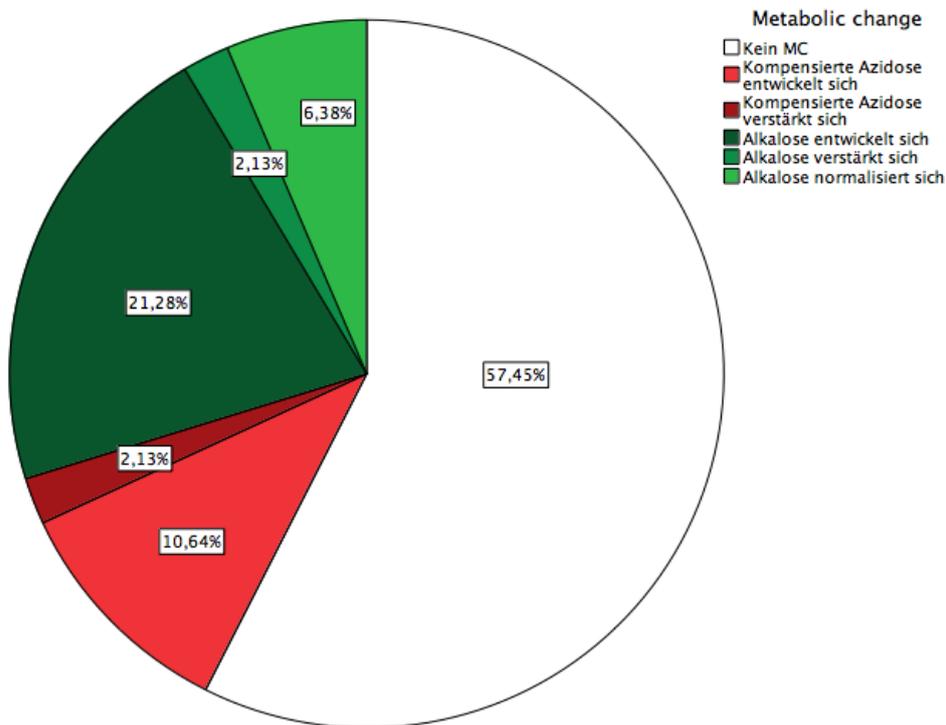


Abbildung 39: Art und relative Häufigkeit der Veränderungen im Säure-Basen-Status (MC = Metabolic Change)

Von den 14 **Patienten mit Alkalose** waren 6 weiblich. Das Alter lag zwischen 1,3 und 9,5 Jahren (Mittelwert 4,9 Jahre, Median 4,8 Jahre, Standardabweichung 2,43 Jahre). Die Hälfte zeigte ein Kurzdarmsyndrom, 5 Patienten davon ein Ultrakurzdarmsyndrom. Bei 9 Patienten war das Colon komplett erhalten. 9 Patienten (64,2 %) wiesen ein Stoma auf (im Gesamtkollektiv 35,4 %), wobei die Fördermenge nur bei 4 Patienten erhoben werden konnte: 300 ml, 600 ml, 1200 ml und 3000 ml. 7 Patienten zeigten eine Diarrhö oder breiigen Stuhl, was aber keine Auffälligkeit im Vergleich zum Gesamtkollektiv darstellt (Diarrhö 42,3 %, breiiger Stuhl 34,6 %). Bei 5 Patienten konnte die Stuhlfrequenz erhoben werden, die in 3 Fällen zwischen 1 und 5 sowie in 2 Fällen zwischen 6 und 10 Stuhlgängen pro Tag betrug (keine höhere Stuhlfrequenz als im Gesamtkollektiv).

7 dieser Patienten zeigten eine IFALD (56,3 % im Gesamtkollektiv) (1x mild, 5x moderate, 1x severe) und 1 Patient ein Nierenversagen (16,7 % im Gesamtkollektiv) (CKD G2).

11 der Patienten (das heißt 78,5 % dieser Patienten vs. 86,5 % im Gesamtkollektiv) wurden oral ernährt (9 davon mit flüssiger und fester Nahrung, 1 Patient mit nur mit fester Nahrung, 1 Patient mit Heparon). Nur 1 Patient (das heißt 7 % dieser Patient vs. 23,1 % im Gesamtkollektiv) wurde enteral ernährt (ohne orale Ernährung). Bei 8 der Patienten erfolgte ein An- und Abstieg der PN.

6 dieser Patienten zeigten eine Dehydratation (38,1 % im Gesamtkollektiv).

Hinsichtlich SDS-Größe dieser Patienten zeigte sich keine Auffälligkeit gegenüber dem Gesamtkollektiv, hinsichtlich SDS-Gewicht zeigten die Patienten mit Alkalose ein höheres Gewicht mit einem Mittelwert von -1,06 SDS (Median: -0,91 SDS) im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit Mittelwert -2,39 SDS (Median -2,38 SDS).

Die 6 **Patienten mit Aziodseentwicklung** zeigten als Grunddiagnosen Gastroschisis (n = 2), CIPO, MVID, NEC sowie eine Dünndarmatresie. Sie waren zwischen 1 und 14,6 Jahre alt (Mittelwert 6,3 Jahre, Median 3,4 Jahre, Standardabweichung 6,34 Jahre).

Bei 2 Patienten war das Colon komplett erhalten, bei weiteren 4 Patienten nur teilweise. Keiner der Patienten hatte ein Stoma (im Gesamtkollektiv 35,4 %). 4 Patienten zeigten eine Diarrhö oder breiigen Stuhl (im Gesamtkollektiv: Diarrhö 42,3 %, breiiger Stuhl 34,6 %). Die Stuhlfrequenz betrug im Mittel 5,6/Tag (und lag somit nicht höher als im Gesamtkollektiv).

3 dieser Patienten zeigten eine IFALD (56,3 % im Gesamtkollektiv) (1x mild, 2x moderate) und 2 Patienten ein Nierenversagen (16,7 % im Gesamtkollektiv) (1x CKD G1 und 1x CKD G2).

5 der Patienten wurden oral ernährt (4 davon mit flüssigen und festen Bestandteilen, 1 Patient nur mit flüssiger Nahrung), keiner der Patienten wurde enteral ernährt. Bei 4 Patienten erfolgte ein An- und Abstieg der PN.

Einer dieser Patienten zeigte eine Dehydratation (38,1 % im Gesamtkollektiv).

Die SDS-Größe dieser Patienten lag bei -2,67 SDS im Mittel gegenüber -2,39 SDS im Gesamtkollektiv, hinsichtlich SDS-Gewicht zeigten die Patienten mit Azidose ein geringeres Gewicht mit einem Mittelwert von -1,71 SDS im Vergleich zum Gesamtkollektiv -1,22 SDS.

In den Fällen, in denen es zu einem Metabolic Change kam, sank die mittlere PN-Energiezufuhr im Vergleich zum vorherigen PNFI um 6,8% - berücksichtigt man die Ausreißer mit, dann um 12,8%. Bei den PNFI, bei denen es zu keinem Metabolic Change kam, betrug die mittlere Änderung dagegen -0,034, das heißt sank nur um 3,4. Dieser Unterschied war statistisch nicht auffällig.

### 3.3.2. Veränderungen im Säure-Base-Status in Bezug auf die kritische PNFI-Länge

#### 3.3.2.1. Kritische PNFI-Länge

Patienten ohne kritische PNFI-Länge zeigten ein 0,87-fach geringeres Risiko für einen MC als Patienten mit kritischer PNFI-Länge (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,4 -1,91,  $p = 0,73$ ).

#### 3.3.2.2. Veränderungen im SBS in den Altersgruppen

In der deskriptiven Analyse zeigte sich, dass ein MC am häufigsten in der Altersgruppe Child zu finden war (36,4%) und in der Altersgruppe Adolescent zumindest selten zu sein schien (1/9).

**Tabelle 18: Häufigkeit von metabolischen Veränderungen in Altersgruppen, absolute und relative Häufigkeiten**

Altersklasse	Metabolic Change			
	Nein		Ja	
	n	%	n	%
Infant	8	66,7	3	25,0
Young Child	14	70,0	6	30,0
Child	7	63,6	4	36,4
Adolescent	8	88,9	1	11,1

### 3.3.2.3. Veränderungen im SBS in den Diagnosegruppen

Die Patienten mit funktionellem Darmversagen hatten ein 1,4-fach höheres Risiko für einen Metabolic Change (MC) gegenüber den Patienten mit Kurzdarmsyndrom (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,75 – 2,76,  $p = 0,28$ ).

Tabelle 19: Häufigkeit von metabolischen Veränderungen in Diagnoseklassen, absolute und relative Häufigkeiten

Diagnoseklassen	Metabolic Change			
	Nein		Ja	
	n	%	n	%
<b>Funktionelles Darmversagen</b>	8	47,1	9	52,9
<b>Kurzdarmsyndrom</b>	19	63,3	11	36,7
<b>Summe</b>	27	57,4	20	42,6

### 3.3.2.4. Veränderungen im SBS unter enteraler/oraler Ernährung

Die Patienten ohne enterale/orale Ernährung hatten ein 1,97-fach höheres Risiko für einen MC gegenüber Patienten mit enteraler/oraler Ernährung (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,99 – 3,9,  $p = 0,16$ ). Dieses Ergebnis ist unsicher, da nur 4 der 48 Kinder überhaupt keinerlei enterale und/oder orale Ernährung erhielten.

Tabelle 20: Häufigkeit von metabolischen Veränderungen in Abhängigkeit von enteraler / oraler Ernährung, absolute und relative Häufigkeiten

Enterale und/oder orale Ernährung	Metabolic Change			
	Nein		Ja	
	n	%	n	%
<b>Nicht verfügbar</b>	0	0	1	100
<b>Nein</b>	1	25,0	3	75,0
<b>Ja</b>	26	61,9	16	38,1

### 3.3.2.5. Veränderungen im SBS bei Ausschleichphase

Patienten ohne eine Ausschleichphase zeigten praktisch dasselbe relative Risiko (RR 0,98), einen MC zu entwickeln, wie Patienten mit Ausschleichphase

(Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,5 – 1,93, p-Wert 0,96).

Darüber hinaus war die mittlere Zeit des Ausschleichens bei Patienten mit MC (58,13 min,  $\pm$  12,09, Median 60 min Minimum 30 min, Maximum 90 min) länger als bei Patienten ohne MC (68,75 min,  $\pm$  25,15, Median 60 min Minimum 45 min, Maximum 120 min).

**Tabelle 21: Häufigkeit von metabolischen Veränderungen in Abhängigkeit von einer Ausschleichphase, absolute und relative Häufigkeiten**

Ausschleichphase	Metabolic Change			
	Nein		Ja	
	n	%	n	%
Nein	11	57,9	8	42,1
Ja	16	57,1	12	42,9

### 3.3.2.6. Veränderungen im SBS unter Bikarbonatzufuhr

Patienten ohne Bikarbonatgabe während des PNFI zeigten rein statistisch ein 1,12 mal höheres Risiko für einen MC als Patienten mit Bikarbonatgabe. (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,19 - 6,51, p-Wert 0,9). Da nur 4 Patienten Bikarbonat erhalten haben, ist eine statistisch zuverlässige Aussage hierzu nicht möglich (hoher Wert des 95 % Konfidenzintervalls). Von den vier Patienten, die Bikarbonat erhielten, zeigten 3 Patienten keinen MC und ein Patient eine sich entwickelnde dekompensierte Azidose.

**Tabelle 22: Abhängigkeit der metabolischen Veränderung von Bikarbonatzufuhr, absolute und relative Häufigkeiten**

Bikarbonatgabe während PNFI	Metabolic Change					
	Nicht verfügbar		Nein		Ja	
	n	%	n	%	n	%
Nein	1	2,3	31	70,5	12	27,3
Ja	-	-	3	75,0	1	25,0

### 3.3.2.7. Veränderungen im SBS bezogen auf die Stuhlfrequenz

Kinder mit mehr als 6 Stühlen/Tag zeigten eine geringere Häufigkeit von MC.

**Tabelle 23: Häufigkeit metabolischer Veränderungen in Abhängigkeit von der Anzahl der Stuhlgänge pro Tag, absolute und relative Häufigkeiten**

		Metabolic	
		Kein	MC
<b>1 – 5 Stuhlgänge/Tag</b>	Anzahl	8	6
	%	57,1	42,9
<b>6 - 10 Stuhlgänge/Tag</b>	Anzahl	9	4
	%	69,2	30,8
<b>&gt; 10 Stuhlgänge/Tag</b>	Anzahl	5	0
	%	100,0	0,0
<b>Gesamtsumme</b>	Anzahl	22	10
	%	68,8	31,3

### 3.3.3. PNFI-Dauer und Dehydratation

Die Werte zur Erfassung einer Dehydratation konnten bei 42 PNFI zuverlässig bestimmt werden. Bei 16 PFNI (38,1 %) wurde die Definition einer Dehydratation erfüllt. Bezogen auf den Gewichtsverlust ergaben sich 12 milde und 4 mäßige Dehydratationen.

Kinder deren PNFI-Dauer oberhalb der kritischen Dauer lagen zeigten rein statistisch ein 2,19-fach erhöhtes Risiko für eine Dehydratation (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,6 – 8,03,  $p = 0,96$ ), das heißt eine Dehydratation fand sich bei altersentsprechend riskanter PNFI-Länge doppelt so häufig als bei einer nicht-riskanten PNFI-Länge.

**Tabelle 24: Häufigkeit einer Dehydratation in Abhängigkeit von der PNFI-Dauer (PNFI = parenteral nutrition free interval), absolute und relative Häufigkeiten**

	Dehydratation			
	Nein		Ja	
<b>Altersentsprechend riskante PNFI-Länge</b>	n	%	n	%
<b>Nein</b>	8	80,0	2	20,0
<b>Ja</b>	18	56,3	14	43,8

### 3.3.4. PNFI-Dauer und Hypoglykämie

Nur ein Patient zeigte eine definitive Hypoglykämie. Weitere 3 Patienten fielen innerhalb des PNFI - von normalen Blutzuckerwerten ausgehen - in einen als kritisch erachteten Blutzuckerbereich (60 – 69 mg/dl). Aufgrund der geringen Anzahl dieser Patienten ist die statistische Auswertung diesbezüglich als sehr unsicher zu betrachten. Patienten ohne kritische PNFI-Dauer zeigten 3,36 mal häufiger kritische Blutzuckerwerte als Patienten mit kritischer PNFI-Länge (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,53 - 21,2,  $p = 0,18$ ). Die hohe obere Grenze des Konfidenzintervalls könnte einen Bias andeuten. Das Ergebnis ist als extrem unsicher zu bezeichnen.

**Tabelle 25: Häufigkeit der kritischen Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der PNFI-Dauer (PNFI = parenteral nutrition free interval), absolute und relative Häufigkeiten**

	Kritische Blutzuckerwerte			
	Nein		Ja	
Altersentsprechend riskante PNFI-Länge	n	%	n	%
Nein	9	81,8	2	18,2
Ja	35	94,6	2	5,4

### 3.3.5. Veränderungen im SBS bei IFALD

Patienten ohne IFALD zeigten ein 1,35 mal höheres Risiko, einen MC zu entwickeln als Kinder mit IFALD (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,66 - 2,78,  $p = 0,42$ ).

**Tabelle 26: Häufigkeit des Metabolic Change in Abhängigkeit von einer IFALD (intestinal failure-associated liver disease), absolute und relative Häufigkeiten**

IFALD	Metabolic Change					
	Nicht verfügbar		Nein		Ja	
	n	%	n	%	n	%
Nein	-	-	11	55,0	9	45,0
Ja	1	3,6	18	64,3	9	32,1

### 3.3.6. Veränderungen im SBS bei Niereninsuffizienz

Kinder ohne Nierenfunktionseinschränkung zeigten einen Bikarbonatanstieg während des PNFI von 0,21 mmol/l (SD 2,23) gegenüber Kindern mit Nierenfunktionseinschränkung, die einen Abfall des Bikarbonates um im Mittel 1 mmol/l (SD 1,04) zeigten (Wilcoxon-Test,  $p = 0,017$ ).

Überdies stieg bei nierengesunden Kindern der pH während des PNFI statistisch auffällig an, während er bei den Nierenkranken unverändert blieb (Wilcoxon-Test,  $p = 0,03$ ).

Kinder ohne Nierenfunktionseinschränkung zeigten einen deutlich geringeren Base Excess-Abfall (Mittelwert -0.08 mmol/l) als Kinder mit Nierenfunktionseinschränkung (Mittelwert -1,2 mmol/l). Die Differenz war statistisch auffällig (Wilcoxon-Test,  $p = 0,04$ ).

Die Patienten ohne Nierenversagen hatten statistisch eine 1,16-fache höhere, also praktisch fast dieselbe Wahrscheinlichkeit, ein MC zu bekommen gegenüber den Patienten mit Nierenversagen (Cochran-Mantel-Haenszel-Test, 95 % Konfidenzintervall 0,44 – 3,05,  $p = 0,75$ ), ohne dass dies statistisch auffällig war.

**Tabelle 27: Häufigkeit eines Metabolic Change in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz, absolute und relative Häufigkeiten**

	<b>Metabolic Change</b>			
	<b>Nein</b>		<b>Ja</b>	
<b>Niereninsuffizienz</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Nein</b>	22	56,4	17	43,6
<b>Ja</b>	5	62,5	3	37,5

### 3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das pädiatrische Patientenkollektiv mit einem Altersspektrum zwischen 0,5 und 16,7 Jahren (Mittelwert 6,17 Jahre, Standardabweichung 4,83 Jahre) umfasste Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS, ca. 2/3 der Fälle) und funktionellem Darmversagen (fDV). Das Geschlechterverhältnis war gleichmäßig verteilt. 48 % der Patienten zeigten ein Ultrakurzdarmsyndrom. Bei über 60 % der Patienten war das Colon komplett vorhanden. Bei über der Hälfte der Patienten (vor allem bei Patienten mit fDV) war die Ileozökalklappe vorhanden. Ca. 1/3 der Patienten (vor allem Patienten mit fDV) besaß ein Stoma. 83,3 % der Patienten zeigten zu Beginn der Studie ein Gewicht im altersentsprechenden Normalbereich. Dagegen lag nur bei 39,6 % der Patienten eine altersentsprechende Körpergröße vor. Über 60 % der Patienten zeigten eine IFALD, das mit einer statistisch auffälligen geringeren SDS-Größe einherging. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms, wobei Kinder mit KDS ein höheres Risiko aufwiesen. Über 16 % der Patienten zeigten eine Niereninsuffizienz (25 % der weiblichen Patienten), die mit einer geringeren SDS-Größe assoziiert war. Es konnten insgesamt 102 PNFI bei 48 Patienten erfasst werden. Bei über 43 % der Patienten konnte mehr als ein PNFI erfasst werden.

Die parenterale Gesamtflüssigkeitszufuhr pro Tag lag in allen Altersgruppen im Durchschnitt deutlich über den Empfehlungen der ESPGHAN. Die über die parenterale Ernährung verabreichten Kalorien lagen in jeder Altersklasse im Durchschnitt unter den Empfehlungen.

Insgesamt fanden sich in über 40 % der Fälle flüssige Stuhlausscheidungen und in über 34 % breiiger Stuhl.

Am häufigsten fanden sich PNFI-Längen von 6 und 12 Stunden. Bei über 2/3 der Patienten fand sich eine - als kritisch definierte - PNFI-Dauer. Bei diesen Patienten zeigte sich häufiger eine Dehydratation. Patienten mit minimal-relevanter oraler Ernährung zeigten ein im Mittel um ca. 2 Stunden längeres PNFI.

Bei fast allen Patienten (93 %) zeigte sich eine absolute Gewichtsabnahme im PNFI, deren Ausprägung mit der PNFI-Dauer zunahm. Eine als relevant betrachtete Reduktion des Blutzuckers trat bei über 25 % aller PNFI-Patienten auf. Während 4 PNFI war eine Hypoglykämie bzw. ein Blutzuckerabfall in einen als kritisch erachteten Bereich zu verzeichnen. Der überwiegende Anteil der Laktatwerte fiel während des PNFI ab, um so ausgeprägter, je länger die PNFI-Dauer war - jedoch statistisch nicht signifikant. Die Einzelparameter zur Beurteilung von Veränderungen des Flüssigkeitshaushalts, des Hämatokrits sowie der Serum-Natriumwerte, ergaben keine eindeutigen Veränderungstendenzen. Dasselbe galt für die als Einzelparameter betrachteten Werte des Serum-pHs, der Bikarbonat-Konzentration und des Basenüberschusses.

Statistisch auffällige Abweichungen des Säure-Basen-Status fanden sich in fast 43 % der Fälle, wobei mehr Fälle einer sich entwickelnden oder sich verstärkenden Alkalose auftraten (n = 11) als Fälle, bei denen die Entwicklung oder Verstärkung einer Azidose zu beobachten war (n = 6). Ein erhöhtes Risiko für einen Metabolic Change (MC) fand sich bei Patienten, die mit ihrer PNFI-Dauer oberhalb der vermeintlichen kritischen Zeitgrenze für die PNF-Dauer lagen, bei Patienten ohne enterale und/oder orale Ernährung, bei Patienten mit fDV und in der Altersgruppe Child. Weder das Vorhandensein einer IFALD noch einer Niereninsuffizienz ging mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen MC einher. Jedoch zeigten Patienten mit Niereninsuffizienz statistisch auffällige Veränderungen - im Vergleich zu den Patienten ohne Niereninsuffizienz - hinsichtlich eines Abfallens des Bikarbonats, einem eher statischen pH-Wert sowie einem höheren Abfall des Base Excess. Eine Ausschleichphase der TPN hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung eines MC.

Die Patienten der Altersgruppe Child (6 - < 12 Jahre) hatten - neben der höchsten MC-Rate (36,4 %) - die längste PNFI-Dauer, die niedrigste enterale Volumenzufuhr sowie die ausgeprägteste Gewichtsabnahme. In der Altersgruppe Infant (0,5 - < 2 Jahre) fand sich der geringste Anteil noch vorhandener Ileozökalkklappen (33 %), der höchste Diarrhö-Anteil (50 %), der

höchste IFALD-Anteil (75 %) und der deutlichste Natrium- und Hämatokrit-Anstieg im Vergleich zu den anderen Altersgruppen.

### 3. Diskussion

Mit der vorliegenden Studie wird erstmalig versucht, das PNFI bei Kindern mit chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung wissenschaftlich zu untersuchen, wenn auch retrospektiv. Thematisch direkt vergleichbare Studien gibt es nicht. Die einzige Studie mit ähnlicher Fragestellung ist von B. Francois et al. (1997) [92], allerdings hinsichtlich einer sehr langen Fastenperiode und nur bei 7 Patienten.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sowie durch die teilweise relativ geringe Fallzahl in den zu betrachtenden Untergruppen ist die Validität der erhobenen Ergebnisse teilweise begrenzt. Bestimmte statistische Auswertungen ließen sich aus gleichem Grund nicht mit den ursprünglich geplanten Methoden durchführen. Zum Beispiel setzen multivariate Regressions-Analysen höhere Fallzahlen voraus und fordern, dass die unabhängigen Variablen untereinander unabhängig sind (also keine Multikollinearität vorliegt). Letzteres war nicht gegeben, beispielsweise hängen orale beziehungsweise enterale Flüssigkeitszufuhr und rektaler beziehungsweise stomaler Flüssigkeitsverlust von einander ab, es hängt die PNFI-Dauer per se vom Alter ab und Parameter des Blutzuckerstoffwechsel sind abhängig von der Leberfunktion.

Die Berechnung eines linearen Zusammenhanges zum Beispiel mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten war nicht möglich, da häufig keine stetigen Merkmalsausprägungen vorlagen, beziehungsweise diese nicht normalverteilt waren.

Hilfreich erschien hier der Cochran-Mantel-Haenszel-Test (testet auf Abhängigkeit zweier binärer Variablen) im Sinne eines Risiko- oder Wahrscheinlichkeitsschätzers. Auch wenn oft kein zuverlässiges Signifikanzniveau erreicht wurde, so ließen sich zumindest die beschriebenen Tendenzen erkennen.

Der retrospektive Charakter der Studie bedingte auch, dass verschiedene gewonnene Ergebnisse nicht kausal bewertet werden konnten und die Richtung

des Kausalzusammenhangs nicht endgültig geklärt werden konnte (zum Beispiel zwischen IFALD und Größenentwicklung).

Stärke der Studie ist die deskriptive Statistik, die durch die Bestimmung von Mittelwerten, vor allem aber durch die Beschreibung der Streuung, der Standardabweichungen und der Wertebereiche vielschichtige und hilfreiche Informationen erbrachte bezüglich Patientencharakteristika, der Einordnung sämtlicher hier erfasster mutmaßlicher Einflussgrößen wie Grunderkrankung mit Darmmorphologie, Stomata, Leber- und Nierenfunktion, Ernährungs- und Flüssigkeitszufuhr und Stuhlausscheidung.

Darüber hinaus konnte eine für diese Patientengruppe beachtliche Anzahl an Studienteilnehmern beziehungsweise PNFI für die Auswertung herangezogen werden, die in diesem Umfang und dieser Ausrichtung bislang einzigartig ist.

### 3.1 Patienten

Aufgrund der Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien konnten von ursprünglich 70 potentiellen **Patienten** schlussendlich 48 in die Studie eingeschlossen werden. Somit mussten über 30 % der möglichen Studienkandidaten, vor allem aufgrund einer zu hohen enteralen Kalorienzufuhr (im Sinne der Ausschlusskriterien) oder einer Antibiotikabehandlung, von der Studie ausgeschlossen werden

Retrospektiv konnten **102 PNFI** der 48 Kindern erfasst werden, was angesichts der Seltenheit der Erkrankungen und dem Single-Center-Ansatz eine beachtliche Anzahl darstellt.

Die hier untersuchte Patientengruppe mit **gleichverteiltem Geschlechterverhältnis** zeigte ein - mit anderen pädiatrischen Studien vergleichbares [100] - **Altersspektrum** mit einem Schwerpunkt im Vorschulalter und einem maximalen Alter von 16 Jahren.

Für die Auswahl **der Altersgruppeneinteilung** standen grundsätzlich unterschiedliche Einteilungsregime zur Verfügung. Es wurde die Einteilung der WHO gewählt, da diese neben ihrer weiten Verbreitung auch weitgehend die Altersklassen der Dosis- und Mengeneempfehlungen für die parenterale Flüssigkeits- und Nährstoffzufuhr widerspiegelt.

Nicht auszuschließen ist jedoch, dass die Altersgruppeneinteilung einen gewissen Bias darstellt zum Beispiel wenn ein Patient (mit seinem Alter im Grenzbereich der Altersgruppen liegend) mit seiner PN-Flüssigkeitszufuhr einer Altersgruppe zugeschlagen wird, für die eine höhere oder geringere Zufuhr empfohlen wird. So sieht man beispielsweise, dass sich im Grenzbereich der Altersgruppen Infant / Young Child - um den Beginn des 3. Lebensjahres ( $\pm 0,4$  Jahre) - insgesamt 10 Kinder befanden. Im Grenzbereich der Altersgruppen Young Child / child - um den Beginn des 7. Lebensjahres ( $\pm 0,4$  Jahre) - befanden sich 4 Kinder und um den Grenzbereich der Altersgruppen Child / Adolescent - um den Beginn des 13. Lebensjahres ( $\pm 0,4$  Jahre) - befanden sich 3 Kinder. Somit erscheint vor allem der Grenzbereich der Altersgruppen Infant / Young Child relevant hinsichtlich der oben genannten Problematik und könnte

zu einer Unter- beziehungsweise Überschätzung von Parametern bei den Analysen geführt haben.

Ferner hatte die gewählte Altersgruppen-Einteilung einerseits eine deutliche relative Fallzahlreduktion zur Folge und begrenzte andererseits die Möglichkeit der statistischen Auswertung.

Die Beobachtung, dass ca. 50 % der PNFI in den Altersgruppen unter 6 Jahren zu finden waren, unterstreicht jedoch den tatsächlich pädiatrischen Charakter der vorliegenden Studie.

Das **Spektrum der Grunderkrankungen** ist vergleichbar dem anderer Studien mit größeren CDV-Patientenkohorten sowie aus Zentren für Intestinale Rehabilitation [24] [101] und kann somit als repräsentativ für diese Patientengruppe angesehen werden, wenngleich der Anteil der Kinder mit Kurzdarmsyndrom - als auch der Anteil von Kindern mit Ultrakurzdarmsyndrom - mit fast 50 % höher liegt als in ähnlichen Studien [24] [102] wie zum Beispiel Cazals-Hatem, D., et al. (2017) mit 37 % [103]. Der hohe Anteil an Ultrakurzdarmsyndrom-Patienten stellt damit ein besonders Merkmal dieser Studie dar.

Die Beobachtung, dass Kinder mit fDV doppelt so häufig ein **Stoma** wie die KDS-Patienten hatten, erscheint plausibel aufgrund der in dieser Patientengruppe häufigen vorhandenen Motilitätsstörungen (CIPO) und Subileuszuständen und ist durch die hohen Stuhlvolumina und die daraus resultierende Notwendigkeit für Entlastungsstomata zu erklären.

Nur ca. 17 % der Kinder zeigten ein zu niedriges **Gewicht**, während der Anteil der **Wachstumsstörungen** (Kleinwuchs) mit über 60 % jedoch relativ hoch lag. Sowohl das Untergewicht als auch der Kleinwuchs bei diesen Patienten ist aus vergleichbaren Studien bereits bekannt [104], wie zum Beispiel Pichler et al. (2014) [104] bereits aufzeigten (SDS-Größe -1,8, SDS-Gewicht -0,86). Diese Zahlen zeigen aber ebenfalls, dass die Wachstumsstörungen gegenüber den Gedeihstörungen im Vordergrund standen.

Die IFALD-Kinder wiesen eine kleinere Körpergröße auf, als die lebergesunden Kinder ( $p = 0,02$ ). Dies könnte Ausdruck eines sekundären Effekt sein, da eine chronische Hepatopathie zu einer Wachstumsstörung führen kann.

Andererseits können Noxen wie zum Beispiel eine langzeitige parenterale Ernährung einerseits die Leber schädigen, andererseits eine Wachstumsstörung bedingen [104] [105] [106]. Da davon auszugehen ist, dass es sich bei der Wachstumsstörung um ein multifaktorielles Geschehen handelt, spielen weitere Faktoren wie die Grunderkrankung oder eine Nephropathie ebenso eine Rolle.

Eine **bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms** wurde in dieser Studie mit erfasst, weil man davon ausging, dass sich diese indirekt auf die metabolische Situation auswirken könnte.

Problematisch dabei war, dass es keine allgemeingültige Definition oder Kriterien für eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms gibt. In den meisten Studien wird dann von einer bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms gesprochen, wenn in den mikrobiellen Direktpräparaten aus dem Dünndarm eine gewisse Keimzahl überschritten wird (zum Beispiel Ghoshal et al. 2017 [107]). In der klinischen Praxis werden jedoch ergänzend weitere Kriterien (wie die Serum-Folsäure) mit zum Nachweis herangezogen, wissend, dass auch diese Kriterien keine eindeutig sichere Diagnose zulassen. Aufgrund dieser Problematik, muss in der vorliegenden Studie eine eigene Definition der bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms etabliert werden, die verschiedene Parameter umfasst. Diese Parameterauswahl ist somit nicht validiert, jedoch an den zumindest etablierten klinischen Kriterien orientiert.

Auf dieser Basis ließ sich bei mehr als der Hälfte der Patienten eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms nachweisen. Diese Nachweishäufigkeit liegt im Bereich anderer Studien zur bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms (70 %, Gutierrez, I.M., et al. (2012) [108]; 50 %, Cole, C.R., et al (2010) [109]).

Die **Kurzdarm-Kinder** hatten im Vergleich zu den Kindern mit funktionellem Darmversagen häufiger eine bakterielle Fehlbesiedlung und wiesen zudem häufiger eine fehlende Ileozökalklappe und häufiger eine Lebererkrankung (IFALD) auf.

Es war wichtig, die Lebererkrankung mit in dieser Studie zu erfassen, da eine **IFALD** einen mutmaßlich starken Einflußfaktor auf den Stoffwechsel (unter anderem Glukose) und damit die PNFI-Toleranz vermuten ließ.

Da es keine allgemein anerkannte Definition für eine IFALD gibt, war man hier ebenfalls darauf angewiesen, eine eigene praktikable Definition zu etablieren. Diese umfasst zunächst die Grundvoraussetzung, dass andere Gründe einer Cholestase ausgeschlossen sein müssen. Darüber hinaus fließen das Bilirubin, die Aminotransferasen, der Quick-Wert und eine Sonografie der Leber und der Milz mit in die Einteilung mit ein. Auch eine Leberbiopsie und gestörte Blutzucker-Hömostase wurde berücksichtigt. Der hier festgelegte Score für die IFALD ist bisher nicht validiert, orientiert sich aber an einem weit verbreiteten histologischen Fibrose Score sowie klinischen Kriterien und Erfahrungen. Da neben Laborparametern, die zum Beispiel durch andere Komorbiditäten und Therapien beeinflusst sein können, auch Sonografiebefunde in den Score mit eingeflossen sind, könnten diese - untersucherabhängig - den Score beeinflussen. Dadurch allerdings, dass verschiedene Kriterien aus unterschiedlichen Kategorien (Laborparameter, Sonografie, Biopsie) mit im Score berücksichtigt werden, die sich an etablierten Scores orientieren, erscheint die IFALD-Definition zumindest hinsichtlich des IFALD-Nachweises plausibel, wenngleich keine zuverlässige Beschreibung der Ausprägung / des Grades möglich ist.

Auf der Basis der studieneigenen Definition lag der Anteil der chronischen Lebererkrankung (IFALD) insgesamt mit knapp 2/3 im Bereich vergleichbarer Studien [110], 40 – 60 % (Carter, B.A. and S.J. Karpen (2007) [75]), wenngleich man die Prozentsätze aufgrund unterschiedlicher IFALD-Definitionen nicht direkt miteinander vergleichen kann.

Die höchste Prävalenz zeigte sich bei den ganz jungen Kindern (in der Altersklasse Infant), was plausibel erscheint, da in dieser frühen Entwicklungsphase - der zumeist KDS-Kinder - die Leber-schädigenden Faktoren (Operationen, Medikation, gestörter Gallefluß, systemische Infektionen) eine hohe Inzidenz haben.

Der Anteil der Frühgeborenen bei den IFALD Patienten lag bei 42 %. Andere Studien beschreiben ebenfalls ein häufiges Auftreten einer IFALD bei Frühgeborenen Kindern [111] [112] beziehungsweise im Umkehrschluss nur einen geringen Anteil von 15 % [113] der IFALD-Fälle bei termingerecht geborenen Kindern.

Das Auftreten einer **Nierenerkrankung** bei Patienten mit chronischem Darmversagen ist bereits aus anderen Studien bekannt [78] [114] (teilweise jedoch mit doppelt so hoher Prävalenz (29 %, Ylinen, E., et al (2018) [115]) und unter anderem assoziiert mit einer kürzeren Colonlänge, einer längeren PN und einer erhöhten Kaloriengabe [114]. Die Ausprägung der Niereninsuffizienz in der vorliegenden Studie war eher gering (in der Mehrzahl Grading G2). Die Patienten mit Niereninsuffizienz waren im Vergleich häufiger kleinwüchsig, was aus anderen Studien betreffend Kindern mit chronischem Nierenversagen anderer Genese bereits bekannt ist [116] [117]. Als Gründe hierfür kommen unter anderem in Betracht eine unzureichende Kalorienzufuhr, eine metabolische Azidose, Veränderungen in der Gonadotropin-Gonaden-Achse, ein vermindertes Ansprechen auf Wachstumshormone und eine (renale) Anämie [118].

Den Einschlusskriterien entsprechend wurden nur Kinder in die Studie eingeschlossen, die keine relevanten **oralen und/oder enteralen Nahrungsmengen** zu sich nahmen. Hierzu war eine willkürliche Festlegung der Nahrungsmenge erforderlich, von der man ausging, dass sie keinen Einfluss auf die metabolische Situation während des PNFI hat. Diese Definition birgt vor allem das Risiko einer Unterschätzung und kann damit Aussagen zur metabolischen Stabilität während des PNFI beeinträchtigen.

Andererseits war es wichtig, auch die „minimalen Nahrungsmengen“ zu erfassen, um deren möglichen Einfluss auf eventuelle metabolische Veränderungen zumindest abschätzen zu können.

Auf diesem Hintergrund erscheint ein Anteil der Kinder, die eine **orale und/oder enterale Ernährung** erhielten, mit 69,2 % doch recht hoch. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass nur bei 5 analysierten PNFI von einer minimal-

relevanten oralen Nahrungszufuhr ausgegangen wurde, die als möglicher Einflussfaktor auf die metabolische Situation innerhalb des PNFI gewertet wurde. Diese 5 genannten PNFI-Patienten wiesen eine mittlere PNFI-Länge von 10,5 Stunden im Vergleich zu 8,64 Stunden bei den anderen Patienten auf (statistisch nicht auffällig). Kritisch daran zu bemerken ist, dass 4 dieser 5 Patienten aus der Altersklasse Infant stammten, die per se eine kürzere PNFI-Länge aufweisen. Vergleicht man jedoch die Patienten innerhalb der Altersgruppe Infant miteinander, so ergeben sich als Mittelwert der PNFI-Länge bei den Patienten mit minimal-relevanter oraler und/oder enteraler Ernährung 10,5 h und bei den Patienten ohne 7,64 h, also ähnliche Werte wie bei dem Vergleich über alle Altersgruppen hinweg. Somit scheint die Altersgruppe möglicherweise nicht für den oben genannten Unterschied der PNFI-Länge ausschlaggebend zu sein. Auch wenn der Unterschied der oralen und/oder enteralen Ernährung auf die PNFI-Länge nicht statistisch auffällig ist, scheinen die Patienten mit oraler und/oder enteraler Ernährung entweder eine längere PNFI-Dauer zu tolerieren oder aber ihnen wird mehr „zugetraut“, das heißt es wird angenommen, dass diese Patienten aufgrund der oralen und/oder enteralen Ernährung ein längeres PNFI tolerieren. Im Umkehrschluss wäre auch denkbar, dass man von der Annahme ausgeht, den Patienten ohne orale und/oder enterale Nahrungszufuhr weniger „zuzutrauen“, das heißt, man vermutet, dass diese Patienten ein längeres PNFI schlechter tolerieren. Es erscheint jedoch anhand der Physiologie durchaus plausibel, dass Patienten mit einer minimalen oralen und/oder enteralen Ernährung (auch wenn die Resorptionsrate nicht hoch ist) hinsichtlich der nutritiven und metabolischen Situation innerhalb des PNFI profitieren könnten. Dazu passen würde die Beobachtung, dass Patienten ohne orale und/oder enterale Ernährung ein fast doppelt so hohes Risiko zeigten, einen MC zu entwickeln. Zu schlussfolgern aus den vorliegenden Beobachtungen wäre also, dass möglicherweise auch eine minimale orale oder enterale Kalorienzufuhr, die zunächst als klinisch nicht bedeutsam eingeschätzt wurde, dennoch eine günstige Auswirkung auf das PNFI haben könnte. Diese Beobachtung zu verifizieren bleibt weiteren prospektiven Studien vorbehalten.

In der Versorgung mit **parenteraler Ernährung** (PN) fiel auf, dass die tägliche Flüssigkeitszufuhr in allen Altersgruppen deutlich über den ESPGHAN-Empfehlungen lag [65]. Dies erscheint jedoch angesichts der durchweg bestehenden Flüssigkeitsverluste über die Stomata und aufgrund der häufig bestehenden Diarrhö plausibel. Interessanterweise lag die PN-basierte Kalorienzufuhr und damit de facto die tägliche Gesamtkalorienzufuhr (die orale/enterale Kalorienzufuhr lieferte keinen entscheidenden Beitrag) deutlich unterhalb der Empfehlungen - bei Zufuhrdosierungen für Proteine, Lipide und Glukose, die tendenziell im unteren Normbereich lagen. Ein möglicher Grund für die eher zurückhaltende Kalorienversorgung könnte die an sich in Relation zur Körpergröße „gute“ Gewichtsentwicklung sein, da im Ernährungsmanagement versucht wird, die Entstehung eines relativen Übergewichtes zu vermeiden. Als weitere mögliche Ursache hierfür könnte die Restriktion an Kohlenhydraten und Lipiden sein, die bei einigen Patienten zur IFALD-Therapie oder Prävention durchgeführt wird. Die Empfehlung, keine sojabasierten Lipide zu verwenden, wurde in den vorliegenden Fällen umgesetzt.

Bei der **Stuhlausscheidung** konnten häufige Diarrhöen und breiige Stühle gefunden werden. Dieses Problem ist bei diesem Patientenkollektiv bereits aus der Literatur bekannt [32] und pathophysiologisch durch die Grunderkrankungen plausibel zu erklären. Es entstehen dadurch Schwierigkeiten auf verschiedenen Ebenen, unter anderem Dehydratation, Malabsorption, Gewichtsverlust und psychosoziale Probleme.

## 3.2 PNFI und Veränderungen während des PNFI

Um den möglichen Einfluss der PNFI-Dauer auf die diversen Messgrößen zu untersuchen, war die Festlegung einer „kritischen Grenze“ beziehungsweise einer „**kritischen PNFI-Dauer**“ erforderlich. Kritisch an diesem Verfahren ist sicher, dass bei Befunden, die oberhalb dieser Grenze liegen, gefragt werden muss, ob tatsächlich eine kritische Grenze überschritten wurde, das heißt, dass der Wert oder Befund auch mit einer klinisch relevanten Veränderung beim Patienten einhergeht oder ob die Intervallgrenze nicht relativ zu niedrig gewählt wurde. Da aber gerade Kriterien zur Festlegung einer kritischen Grenze fehlen, erscheint dieses Verfahren nach Sichtung der Analysen – rückblickend als pragmatisch und auf bisherigen Erfahrungen motiviertem Ansatz – angemessen zu sein. Ein Indiz für eine wahrscheinlich zu niedrig angenommene kritische Zeitgrenze könnte sein, dass - je nach Altersklasse - zwischen 70 % und 82 % der Kinder unter 12 Jahren mit ihrer PNFI-Dauer oberhalb dieser Grenze lagen, ohne dass bei diesen gravierende klinische oder metabolische Veränderungen zu beobachten waren.

Andererseits fanden sich hinsichtlich der Veränderungen bestimmter metabolischer Laborparameter die höchsten und häufigsten Abweichungen, je länger das PNFI war.

Interessant war zu beobachten, dass in der Analyse der PNFI-Dauer, die Intervalle mit 6 und 12 Stunden deutlich dominierten, ohne dass hierfür rationelle Ursachen erkennbar waren. Spekulieren kann man darüber, ob die Einteilung in unserem Zeitmessungssystem (6, 12, 24 Stunden) hierbei eine Rolle spielt. Warum es nur sehr wenige PNFI mit einer Länge > 12 Stunden gab, ließ sich auf Basis der vorhandenen Daten nicht evaluieren.

Die Beobachtung, dass sich die PNFI-Dauer im Altersbereich 6 - 19 Jahre (Mittelwert ca. 10 Stunden) nicht wesentlich änderte, könnte darauf hindeuten, dass Kinder im Alter von 6 - 12 Jahren im Vergleich zu älteren Kindern (12 - 19 Jahre) in Bezug auf die festgelegte PNFI-Länge mehr gefordert werden – was sich möglicherweise auch in der Beobachtung widerspiegelt, dass in dieser

Child-Gruppe (6 - < 12 Jahre) der höchste Prozentsatz der Überschreitung der vermeintlich kritischen PNFI-Dauer gefunden wurde (81,8 %).

Die Durchführung einer **Ausschleichphase** am TPN-Ende, das heißt vor PNFI-Beginn, hatte in unserem Patientenkollektiv keinen erkennbaren Einfluss auf die Entstehung eines MC, da Patienten ohne eine Ausschleichphase praktisch dasselbe Risiko zeigten, einen MC zu entwickeln, wie Patienten mit Ausschleichphase. Darüber hinaus war die mittlere Zeit des Ausschleichens bei Patienten mit MC länger als bei Patienten ohne MC (68,75 min vs. 60 min). Auch zeigte sich kein Zusammenhang mit der Entstehung einer Hypoglykämie. Hintergrund dieser Analyse war die Annahme, dass ein plötzlicher Entzug der TPN eine Hypoglykämie verursachen kann (wie in einer Studie von Stout, S.M. and M.P. Cober (2010) [83] berichtet) und somit natürlich auch die metabolische Situation innerhalb des PNFI beeinflussen kann. Hinsichtlich unserer Patientengruppe (PNFI mit Nüchternheit, Kinder, Spektrum an Grunderkrankungen) ist uns keine Studie bekannt, die unter den genannten Bedingungen eine Ausschleichphase hinsichtlich eines Einflusses auf einen MC untersucht hat.

Kritisch hinterfragen muss man, ob eine Ausschleichphase tatsächlich noch für die klinischen/laborchemischen Parameter innerhalb des gesamten PNFI relevant ist, oder nicht eher nur die unmittelbare darauf folgende Zeit nach vollständigem „Abstöpseln“ der TPN beeinflusst. Eine kurzzeitige Änderung der metabolischen Parameter kann im Rahmen unserer Studie zwar nicht ausgeschlossen werden, allerdings war - und das ist der entscheidende Punkt - kein bedeutender metabolischer Einfluss der Ausschleichphase - im Sinne der Studiendefinition - auf das PNFI zu verzeichnen.

In der **isolierten Analyse** der einzelnen **Laborparameter** (Blutzucker, Laktat, pH-Wert, Bikarbonat, Base Excess, Hämatokrit, Natrium) hinsichtlich ihrer Veränderungen während des PNFI zeigten sich einige Abweichungen, die jedoch in keinem der Fälle eine statistische Signifikanz erreichten. Dies ist den teilweise sehr kleinen Vergleichsgrößen zuzuschreiben sowie den nicht standardisierten Untersuchungsbedingungen - Probleme einer jeden retrospektiven Auswertung. Dennoch ließen sich durch die **deskriptive**

**Statistik** mit graphischen Analysen wertvolle Hinweise auf mögliche Tendenzen erkennen. Auch ergaben sich Anhaltspunkte auf die Variabilität, die Wertigkeit und Repräsentanz einzelner Parameter, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

Obwohl sich keine statistisch auffälligen Veränderungen des **Laktats** zeigten, fiel auf, dass der überwiegende Anteil der Werte abfiel und dass das Ausmaß des Abfalls mit der PNFI-Dauer zunahm. Auch zeigten Patienten mit kritischer PNFI-Länge eine höhere Laktatreduktion. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass das Laktat vom Körper mit zunehmender Nüchternzeit als Energiequelle genutzt wird - einem physiologischen Phänomen. Dies würde also einerseits zeigen, dass die Kinder tatsächlich in eine Hungerphase kommen und somit die Implementierung einer kritische PNFI-Dauer sinnvoll erscheint, andererseits, dass der physiologische Mechanismus (Laktat als Energiequelle) auch hier funktioniert. Somit könnte der Messung des Laktatwertes - zumindest als sekundärem Parameter - eine Bedeutung zukommen.

Ähnliches ließ sich bei den Veränderungen des **Blutzuckers** (BZ) beobachten. Hier zeigte sich eine statistisch auffällige Reduktion des BZ bei ca. 25 % aller Patienten - aber überwiegend innerhalb des Normwertes. Die größten Schwankungen hinsichtlich des Blutzuckers traten bei Patienten auf, die ein PNFI mit einer Dauer über 10 Stunden aufwiesen. Auffallend bei 4 Patienten mit kritischem Abfall des Blutzuckers oder einer Hypoglykämie war, dass sie alle eine IFALD zeigten, keiner dieser Patienten enteral ernährt wurde, zwei dieser Patienten eine Symptomatik zeigten (Dehydratation, einer davon zusätzlich Müdigkeit) und alle Patienten eine im Vergleich zum Gesamtkollektiv verminderte SDS-Größe bei höherem SDS-Gewicht aufwiesen. Dies könnte möglicherweise ein Hinweis darauf sein, dass Patienten mit Lebererkrankung, fehlender enteraler Ernährung und einer Gedeihstörung ein höheres Risiko für kritische Blutzuckerabweichungen haben.

Zumindest kann aus den hier beschriebenen Beobachtungen geschlossen werden, dass die Messung des BZ sinnvoll erscheint. Diese Empfehlung wurde bereits in einer anderen Studie von Francois, B., et al. (1997) [92] gegeben.

Als mögliche Indikatoren für eine beginnende Dehydratation und eine daraus folgende Serum-Konzentrierung erfolgte die Untersuchung der **Hämatokrit- und Serum-Natriumwerte**. Hier zeigten sich weder tendenziell noch statistisch auffällige Veränderungen. Die Patienten scheinen während des PNFI in der Lage zu sein, die Homöostase hinsichtlich der genannten Werte aufrecht zu erhalten. Somit könnte geschlussfolgert werden, dass Hämatokrit- und Serum-Natriumwerte als Parameter zur Beschreibung von Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt während des PNFI ungeeignet sind.

Auffallend war, dass das Risiko, eine **Dehydratation** zu entwickeln, bei Patienten mit riskanter PNFI-Länge gegenüber den Patienten ohne riskante PNFI-Länge mehr als doppelt so hoch war - ein Ergebnis, das anhand der Physiologie plausibel zu erklären ist (Patienten ohne PN, nur geringe orale beziehungsweise enterale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme mit minimaler Resorption). Kritisch zu hinterfragen ist, ob die Erfassung der Dehydratation anhand des (modifizierten) zugrundegelegten Scores (der für eine prospektive Beurteilung gedacht ist) zuverlässig war, da die zugrunde liegende Dokumentation fehlerhaft beziehungsweise unvollständig sein könnte.

**Serum-pH-Wert und Bikarbonat-Konzentration** – zwei Parameter, die eine hohe Repräsentanz für den Säure-Basen-Status haben – zeigten in der Einzelwertbetrachtung eine große Varianz und in der Ausprägung ihrer Abweichungen keine Abhängigkeit von der PNFI-Dauer. Eine Erklärung der großen Varianz könnte sein, dass diese Parameter von sehr vielen Faktoren innerhalb des Körpers reguliert werden, beeinflusst auch durch die Grunderkrankung, verschiedene Komorbiditäten und die unterschiedliche „metabolische Kapazität“ des Individuums.

Ebenso fanden sich in der Analyse des **Basenüberschusses** (Base Excess, BE) keine statistisch auffälligen Abweichungen, wenngleich die ausgeprägtesten Abfälle bei einer PNFI-Dauer von über 10 Stunden auftraten. Eine Einzelfall-Analyse hinsichtlich der betroffenen Patienten ergab keine zusätzlichen Informationen hinsichtlich möglicher Risiko- oder Einflussfaktoren auf Veränderungen des BE.

Damit ergeben sich zumindest Hinweise darauf, dass Veränderungen von Serum-pH-Wert, Bikarbonat-Konzentration und Basenüberschusses - wenn sie jeweils einzeln d.h. isoliert betrachtet werden - zur Beschreibung von metabolischen Veränderungen während des PNFI wahrscheinlich nicht hilfreich sind. Es ist jedoch vorstellbar, dass diese Säure-Basen-Status-Marker im Kontext mit bestimmten Risikofaktoren beziehungsweise bei besonderen risikobehafteten Patientenuntergruppen (zum Beispiel bei Niereninsuffizienz oder anhaltend hohem Stoma-Output) sehr wohl aussagefähige Messparameter darstellen.

Auffällig in der Untersuchung der **Gewichtsveränderung** während des PNFI war ein recht hoher Prozentsatz von ca. 75 % der Patienten mit absoluter Gewichtsabnahme, deren Ausprägung mit zunehmender PNFI-Dauer zunahm und in vier Fällen ein Kilogramm oder mehr betrug. In einem Fall sogar 3,0 kg, wobei sich in diesem Fall die Frage einer Fehlmessung stellt. Die größten relativen Gewichtsverluste zeigten sich in der Altersklasse Child (-2,54 %) und Young Child (-2,34 %), wobei diese Gewichtsabnahmen klinisch tolerabel erscheinen und unter dem Gewichtsverlust liegen, der nach unserer Festlegung eine Dehydratation mit definiert. Vergleichbare Studien zu dieser Beobachtung fanden sich in der Literatur nicht. Allenfalls lässt sich die während des PNFI gesehene Gewichtsreduktion mit einer längeren Fastenperiode während des Schlafes über Nacht [119] oder einem präoperativen Fasten vergleichen. Es zeigte sich, dass es - wenn auch seltener - zu extremen Gewichtsabnahmen in einem PNFI kommen kann und es sinnvoll erscheint, in kommenden Untersuchungen zu eruieren, welche Patienten ein besonders hohes Risiko für einen Gewichtsverlust haben. In diesem Zusammenhang müssen auch Gewichtsverluste über Stomata beachtet werden. In der hier untersuchten Patientengruppe, hatten 9 Patienten ein Stoma, die Fördermenge konnte jedoch nur bei 4 Patienten erhoben werden, so dass eine valide Interpretation eines eventuell bestehenden Zusammenhangs zwischen Stomata und Dehydratation nicht möglich war. Dieser Zusammenhang scheint anhand anderer Studien (Forsell, P. (1996) [120], Heneghan, H.M., et al (2012) [121]) allerdings nahezuliegen und könnte somit einen relevanten Einflussfaktor auf

das PNFI darstellen. Die Messung des Gewichtsverlust ist zur Evaluation einer Dehydratation, in Kombination mit anderen klinischen Zeichen, allgemein anerkannt [122] [123].

Insgesamt scheinen Gewichtsmessungen somit ein sinnvoller Parameter zur Evaluation der PNFI zu sein, auch weil sich bei fast allen Patienten eine absolute Gewichtsabnahme innerhalb des PNFI zeigte, deren Ausprägung mit der PNFI-Dauer zunahm. Wichtig erscheint hierbei der Bezug auf das Alter beziehungsweise das Körpergewicht (relative Gewichtsabnahme).

In der vorliegenden Studie, die nach Hinweisen auf eine **metabolische Belastung** (metabolischen Stress) während des PNFI fragt, wurde eine relevante metabolische Veränderung (Metabolic Change, MC) definiert als eine statistisch auffällige Veränderung im Säure-Base-Status. Von der Annahme ausgehend, dass weitreichenderen Abweichungen oder sogar Dekompensationen eine metabolische Belastung zugrunde liegt. Diese Definition scheint angemessen, wenngleich unklar ist, ob (beziehungsweise ab welcher Ausprägung) die metabolischen Veränderungen klinisch akut oder längerfristig für die Patienten relevant sind.

Eine genaue, allgemeingültige Definition des MC besteht bisher nicht. Studien, die kurzfristiges Fasten evaluierten, fanden ein mögliches Auftreten einer Ketoazidose [124] sowie einer verminderten Glukosekonzentration [125] [126], eine gesteigerte Lipolyse mit erhöhter Konzentration an Ketonkörpern [125] und freien Fettsäuren [127].

Auch ohne das Vorliegen eines MC sind Veränderungen innerhalb der Normwerte interessant, da sie zum einen einen Trend der Werte im Zeitverlauf aufzeigen können und zum anderen, da es insbesondere bei Kindern mit einer verminderten Kapazität zur Gegenregulation (zum Beispiel aus hepatologischen Gründen) auch bei scheinbar noch normwertigen Parametern zum Auftreten einer (sub)klinischen Symptomatik kommen kann. Insofern erscheint es angemessen, nach diesen Veränderungen der laborchemischen und klinischen Parametern zu suchen.

In der Untersuchung der **Veränderungen des Säure-Basen-Status** als Ausdruck einer metabolischen Belastung fand sich interessanterweise ein

hoher Anteil an statistisch auffälligen Veränderungen in fast 43 % der Fälle. Schwierigkeiten bestehen darin, den MC mit der klinischen Symptomatik zu korrelieren, da sich - in unserer Studie - nur selten klinische Symptome bei den Kindern zeigten. Darüber hinaus stellt sich die Frage der klinischen Relevanz der Veränderungen, insbesondere auch im Hinblick auf die in der Regel langfristige und tägliche Belastung des Organismus durch die Veränderungen des Säure-Basen-Status.

Der hohe Anteil der auffälligen Veränderungen des Säure-Basen-Status könnte auch mitbedingt sein durch die verschiedenen und zum Teil schweren Begleiterkrankungen der Patienten, weswegen eine nähere Betrachtung in Hinblick auf eine IFALD und eine Niereninsuffizienz sinnvoll erschien. Dies führte zu teilweise kleinen Subgruppen in Hinblick auf die statistische Aussagekraft.

Anders als zu erwarten, sah man mehr Fälle, die sich in Richtung einer Alkalose entwickelten ( $n = 11$ ) als Fälle, bei denen die Verstärkung oder Entwicklung einer Azidose zu beobachten war ( $n = 6$ ). Die Beobachtung, dass sich während des PNFI numerisch mehr Verschiebungen im SBS Richtung Alkalose zeigten, war unerwartet, da man aufgrund der Pathophysiologie des Hungerstoffwechsels und der Studienlage bezüglich des Hungerstoffwechsels eher mit der Entwicklung einer Azidose gerechnet hat [128] [129] [130].

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den unterschiedlichen Abweichungsmustern des SBS war eine weiterführende statistische Analyse zu den ursächlichen Faktoren nicht möglich. Da 44 der 48 Patienten (91,7 %) kein Bikarbonat während des PNFI erhielten, kommt dies als Ursache für eine Alkalisierung nicht in Frage. Darüber hinaus entwickelten 3 der 4 Patienten, die Bikarbonat erhielten, keinen MC und ein Patient entwickelte eine Azidose. Ebenso wurde kein pufferendes Citrat zugeführt. Auch ein (chronisches) Erbrechen oder eine Diuretikatherapie (mit Hypokaliämie) scheidet in unserem Fall als Ursache aus. Theoretisch wären als Ursache für die Entstehung der metabolische Alkalose ein Chlorid-Verlust (zum Beispiel über Diarrhö), eine chronische Nierenerkrankung, eine Hypovolämie, Elektrolytverschiebungen (zum Beispiel durch Diarrhö) oder eine bei eingeschränkter Leberfunktion

verminderte Metabolisierung von Aldosteron denkbar. Ein sekundärer Hyperaldosteronismus („Dursthormon“) als Folge eines Volumenmangels über Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems könnte ein plausibel erscheinender Erklärungsansatz sein. Als Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus kann eine Alkalose entstehen [131], da durch die verstärkte Natrium-Rückresorption im Rahmen des Hyperaldosteronismus eine verstärkte Protonensekretion in der Niere mit der Konsequenz der Entwicklung einer metabolischen Alkalose erfolgt.

Eine Einzelfall-Analyse hinsichtlich der betroffenen Patienten ergab keine zusätzlichen Informationen hinsichtlich möglicher Risiko- oder Einflussfaktoren. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass mittels der vorhandenen Daten einerseits keine eindeutige ätiologische beziehungsweise pathophysiologische Erklärung der hier gesehenen Alkalisierung eruiert werden konnte. Andererseits konnte dafür aber mittels deskriptiver Statistik eine Beschreibung der Veränderungen während des PNFI vorgenommen werden und ein sekundärer Hyperaldosteronismus als plausibler erscheinender Erklärungsansatz diskutiert werden, der in nachfolgenden prospektive Studien evaluiert werden sollte.

Bezogen auf die einzelnen Laborparameter Blutzucker, Laktat, pH-Wert, Bikarbonat, Base Excess, Hämatokrit und Natrium kann also geschlussfolgert werden, dass eine Evaluation des PNFI mittels Laktat und Blutzucker sinnvoll erscheint. Der pH-Wert und Base Excess scheinen zwar nicht als Einzelparameter, aber in Ihrer Gesamtschau in Hinblick auf den Säure-Basen-Status (Metabolic Change) eine sinnvolle Ergänzung zur Evaluation der metabolischen Situation im PNFI darzustellen.

Ein erhöhtes Risiko für einen Metabolic Change fand sich auch bei Patienten, die mit ihrer **PNFI-Dauer** oberhalb der vermeintlichen kritischen Zeitgrenze lagen. Zusammen mit den Beobachtungen, dass die deutlichsten Abweichungen für Gewicht, Laktat und Bikarbonat am Ende des PNFI auftraten, zeigt dies einerseits, dass es sinnvoll ist, das PNFI zu überwachen und den Einfluss der PNFI-Dauer auch in künftigen Studien noch weiter zu untersuchen. Andererseits liegen den beobachteten Veränderungen wie zum Beispiel der Gewichts- und Laktatabnahme physiologische Regulationsmechanismen

zugrunde. Überdies muss gefragt werden, in wie weit physiologisch-regulatorische Kompensationen unter den Bedingungen bei Kurzdarmsyndrom und funktionellem Darmversagen normal funktionieren können - auf dem Hintergrund unzureichender oder fehlender Reserven (zum Beispiel Glykogenspeicher bei Lebererkrankung, chronischer Dehydratation bei permanentem Flüssigkeitsverlust über Stoma). Dies scheint aufgrund der verschiedensten Einflussfaktoren wie den Begleit- und Folgeerkrankungen und den zugrundeliegenden Ursachen individuell sehr verschieden zu sein, so dass keine pauschale Aussage möglich erscheint. Insbesondere Leber- und Nierenerkrankungen könnten die physiologischen Kompensationsmechanismen einschränken, beispielsweise über den Verlust von  $\text{HCO}_3^-$  über die Niere oder die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und der Speicherfunktion der Leber.

Die Beobachtung dass die - im Vergleich zu den Empfehlungen - geringe **parenterale Energiezufuhr** (oft < 80 %) möglicherweise keinen Einfluß auf die pH-Veränderungen und die Entwicklung eines MC während des PNFI hatte, könnte zum einen darauf zurückzuführen sein, dass andere Faktoren (wie Grund- und Begleiterkrankungen) im Hinblick auf die oben genannten Veränderungen entscheidender sind; andererseits könnte es bedeuten, dass eine gewisse Adaptation an die geringere Energiezufuhr stattgefunden hat und die metabolischen Reserven der Kinder für das PNFI ausreichend sind. Die zurückhaltende parenterale Energiezufuhr (beispielsweise zur Vermeidung einer Hepatopathie) scheint diesbezüglich keine negativen Konsequenzen aufzuweisen. Die Tatsache, ob es zu pH-Veränderungen beziehungsweise einem Metabolic Change kommt, scheint demnach von anderen Faktoren abzuhängen.

Es stellte sich auch die Frage, ob **Veränderungen in der PN-Energiezufuhr** im Vergleich zur vorangegangenen Untersuchung mit Veränderungen des pH-Wertes einhergehen.

Wenn es zu einer pH-Veränderung (> 0,05) während eines PNFI kam, betrug die Änderung der PN-Energiezufuhr im Vergleich zum vorangegangenen PNFI

gemittelt -0,023. Das heißt, die PN-Energiezufuhr sank um 2,3 % (Prozentsatz ausgehend von dem Empfehlungen, Ausreißer nicht berücksichtigt).

In den Vergleichen von PNFI ohne deutliche pH-Veränderung lag die Veränderung der PN-Energiezufuhr bei gemittelt 0,2 % (Prozentsatz ausgehend von dem Empfehlungen, Ausreißer nicht berücksichtigt). Somit könnte geschlossen werden, dass Veränderungen des Serum-pH-Wertes im Vergleich zweier aufeinander folgender PNFI-Untersuchungen wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit Veränderungen des PN-Energiegehaltes stehen. Kritisch anzumerken bleibt auch, dass pH-Schwankungen naturgemäß kurzfristig erfolgen, multifaktoriell bedingt sind, was die Aussage hinsichtlich einer Einflußgröße erschwert. Es ist davon auszugehen, dass pH-Änderungen innerhalb weniger Stunden – zum Beispiel während eines PNFI – als aussagefähig anzusehen sind, nicht jedoch der Vergleich von pH-Werten über einen längeren Zeitraum. Die PNFI-Dauer der zur longitudinalen Analyse zur Verfügung stehenden PNFI veränderte sich im Mittel nur um 35 Minuten, das heißt relevante Effekte durch eine Verlängerung oder Verkürzung des PNFI auf die oben genannten Ergebnisse waren nicht zu erwarten.

Die Beobachtung, dass bei Patienten mit Entstehung eines MC seit dem letzten PNFI eine stärkere Reduktion der PN-Kalorienzufuhr erfolgte als bei Patienten ohne MC-Entstehung (6,8 % vs. 3,4 % PN-Kalorien-Reduktion) war statistisch nicht auffällig. Es muss auch berücksichtigt werden, dass es eine physiologische Kalorienzufuhrreduktion bezogen auf kcal/kg/Tag im Altersverlauf gibt. Dies könnte ebenfalls eine Erklärung für die hier beobachtete Kalorienreduktion sein - erklärt aber nicht den fraglichen Zusammenhang mit der MC-Entstehung. Überdies erfolgen Kalorienreduktionen in der PN schrittweise und langsam über längere Zeit, was aber eine Reaktion des Körpers darauf nicht ausschließt.

Wenngleich aus der Physiologie bekannt ist, dass ein Kalorienzufuhrmangel zu einer latenten Azidose führen kann, ergab sich in der Studie kein schlüssiger Hinweis darauf, dass die Reduktion der Kalorienzufuhr in einem Zusammenhang mit einem Metabolic Change steht.

Auf der Suche nach Risikofaktoren für das PNFI wurde gefragt, ob es bestimmte **Erkrankungen** gibt, die ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Entgleisung darstellen. Da bisher noch nicht eindeutig definiert werden kann, was eine metabolische Entgleisung tatsächlich ist, konnte hier nur auf Veränderungen im Säure-Base-Status in Abhängigkeit von einer Leber- oder Nierenerkrankung und bezüglich Kurzdarm-Syndrom vs. funktionellem Darmversagen geschaut werden.

Bei Patienten mit **funktionellem Darmversagen** fand sich ein erhöhtes Risiko für ein MC (1,4-fach erhöht). Falls es sich hierbei um keinen Zufallsbefund handelt, könnte ein Faktor hierbei sein, dass diese Kinder häufiger unter intestinalen Flüssigkeitsverlusten leiden (hoher Stoma-Output, Diarrhö), also Volumenverschiebungen zeigen.

Andererseits zeigten Kinder mit mehr als 5 **Stühlen** pro Tag eine geringere Häufigkeit von MC. Diese Beobachtung war unerwartet, kann zufällig sein, könnte darauf hindeuten, dass Patienten mit hohen intestinalen Volumenverlusten an sich schon besser mit PN-Flüssigkeit versorgt werden oder könnte durch einen Selektionsbias bedingt sein. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz wäre, dass die Patienten, die zusätzlich oral und/oder enteral ernährt wurden, mehr Stühle/Tag zeigen, als Patienten ohne orale beziehungsweise enterale Ernährung, was sich mit der Beobachtung dieser Studie deckt, dass Patienten mit oraler/enteraler Ernährung eine geringere Häufigkeit eines MC zeigten.

Es zeigte sich, dass das Vorliegen einer **Lebererkrankung (IFALD)** per se keine relevante Einflussgröße auf einen MC in dieser Studie zu sein schien, wenngleich die Kinder mit einer mittel oder schwer ausgeprägten IFALD - in unserer Studie zu über 92 % - häufiger einen MC entwickelten als Kinder ohne IFALD beziehungsweise mit milder IFALD. Diese Beobachtungen könnten darauf hindeuten, dass trotz Vorliegens auch einer höhergradigen IFALD in den allermeisten Fällen die physiologischen hepatischen Kompensationsmechanismen in der Hungerphase (vor allem hinsichtlich

Glykogen beziehungsweise der Glukoneogenese) funktionieren - zumindest in der hier untersuchten Patientengruppe.

In anderen Studien wird eine zyklische PN als protektiv hinsichtlich der Entwicklung eines IFALD beschrieben, wobei eine ausreichende renale, endokrine und kardiale Toleranz hinsichtlich der Flüssigkeitsverschiebungen und der Glukosehämostasie vorausgesetzt wird [111]. Auch beschränkt laut Raphael, B.P. and C. Duggan (2012) das Fehlen einer enteralen Ernährung - insbesondere bei kleinen Kindern -, bei denen man noch nicht von einer ausgereiften Glukosehämostasie und Glykogenverwertung ausgehen kann, die Zeitdauer des PNFI [111] [132].

Eine Studie von Duro, D., et al (2014) [133] zeigte bereits, dass selbst der Grundenergieumsatz von Patienten mit IFALD sehr variabel ist und 80 % der Kinder einen hypo- oder hypermetabolismus aufweisen, wobei keine Korrelation mit dem Schweregrad der IFALD, der Gesamtenergieaufnahme oder dem Ernährungszustand hergestellt werden konnte. Schon diese Studie lässt vermuten, dass eine generelle Aussage hinsichtlich dem Auftreten oder der Ausprägung eines MC bei Kindern mit IFALD während des PNFI schwierig ist, da die „metabolischen Kapazitäten“ doch sehr individuell sind.

Kinder mit einer **Nierenerkrankung** schienen die metabolische Belastung während des PNFI nicht so gut kompensieren zu können. Auch wenn sich in der Risiko-Berechnung kein direkter statistischer Einfluss einer Nierenerkrankung auf den MC zeigen ließ, so deuten die Befunde insgesamt darauf hin, dass eine Nierenerkrankung eine gewisse Rolle in der Ausbildung oder Ausprägung eines MC zukommt. Dies zeigte die Beobachtung, dass Kinder ohne Nierenfunktionseinschränkung einen Bikarbonatanstieg während des PNFI zeigten gegenüber Kindern mit Nierenfunktionseinschränkung, die einen Abfall des Bikarbonates zeigten (Wilcoxon-Test,  $p = 0,01$ ). Hier zeigt sich möglicherweise, dass die renale Kompensationsfunktion der Bikarbonat-Rückresorption bei Nierenerkrankten gestört ist und somit eine Nierenfunktionseinschränkung eventuell einen Risikofaktor für einen MC darstellt. Der Abfall des Bikarbonats mit der möglichen Folge einer Entwicklung einer metabolischen Azidose durch einen gastrointestinalen Bikarbonatverlust

sowie eine gestörte renale Homöostase bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom wurde bereits in anderen Studien beschrieben [134].

Ferner fand sich bei Kinder ohne Nierenfunktionseinschränkung ein deutlich geringerer Abfall des Base Excess als bei Kindern mit Nierenfunktionseinschränkung (Wilcoxon-Test,  $p = 0,04$ ).

Überdies stieg bei nierengesunden Kindern der pH während des PNFI statistisch auffällig an, während er bei den Nierenkranken unverändert blieb (Wilcoxon-Test,  $p = 0,03$ ).

Insgesamt könnten diese Befunde darauf hindeuten, dass bei den Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung nur eine begrenzte Rückresorption von Bikarbonat möglich ist. Dieses könnte zu einem erniedrigten Base Excess führen und mit zur Erklärung beitragen, warum Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung im Vergleich zu den Nierengesunden niedrigere pH-Werte zeigten.

Da bei keinem der analysierten PNFI ein CKD-Stadium  $> G3a$  zu verzeichnen war, waren ausgeprägte klinisch relevante metabolische Veränderungen auch nicht unbedingt zu erwarten. Verschiedene Studien zeigen, dass vor allem höhergradige Niereninsuffizienzen zum Beispiel mit dem Risiko einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion [135], der Entwicklung einer Azidose oder oxidativem Stress [136] verbunden sind. Einschränkend muss erwähnt werden, dass sich viele vorhandenen Studien zum Thema Nierenfunktion und metabolische Veränderungen nicht exakt auf unsere Patientengruppe (PNFI mit Kurzdarmsyndrom oder funktionellem Darmversagen, „Fastenperiode“, Komorbiditäten) übertragen lassen.

Somit zeigt die vorliegende Studie, dass eine Nierenfunktionseinschränkung möglicherweise ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von metabolischen Veränderungen innerhalb eines PNFI darstellt und dass es sinnvoll erscheint, diese Fragestellung in kommenden Studien weiter zu untersuchen.

Die im Studienprotokoll geplante Untersuchung einer Korrelation zwischen den **Grunderkrankungen** (nicht Sekundärerkrankungen wie Nephropathie oder IFALD) und Verschiebungen im Säure-Basen-Status erscheint plausibel, auch

auf Basis zahlreicher anderer Untersuchungen zum Einfluss der Grunderkrankung auf zum Beispiel OP-Outcome oder Narkoserisiko [137, 138]. In der hier untersuchten Patientengruppe ließ sich die Frage zur Korrelation jedoch nicht klären, einerseits wegen der moderaten Ausprägung der Säure-Basen-Veränderungen, andererseits aufgrund zu kleiner Fallzahlen innerhalb der Diagnosegruppen.

Hinsichtlich der Frage nach einer auffälligen **klinischen Symptomatik** während des PNFI, konnte nur bei einem Patienten explizit eine auffällige Müdigkeit aus der Dokumentation eruiert werden. Diese Ergebnisse stehen im deutlichen Widerspruch zu den relativ häufigen klinischen Beobachtungen, dass sich die Patienten gegen Ende des PNFI häufiger symptomatisch zeigen, als die Zahlen es hier vermuten lassen. Diese Diskrepanz erscheint höchstwahrscheinlich auf eine unzureichende Dokumentation zurückzuführen zu sein und ist damit dem retrospektiven Charakter der Studie zuzuschreiben. Überdies gab es kein standardisiertes Verfahren zur Symptomerfassung.

Hinsichtlich der klinisch wichtig erscheinenden Frage, in wie weit das **Alter** einen Einfluss auf die gesehenen Veränderungen hat und ob es so etwas wie ein kritisches beziehungsweise prädisponierendes Alter gibt, fiel auf, dass in einigen Analysen die Altersgruppe Child am ausgeprägtesten betroffen war. Die 6 – < 12-jährigen hatten die höchste Rate an MC (36,4 %), die längste PNFI-Dauer, die niedrigste enterale Volumenzufuhr sowie den ausgeprägtesten Gewichtsverlust.

In der Altersgruppe Infant (0,5 - < 2 Jahre) - einer Altersgruppe, bei der man aufgrund des jungen Alters eine verminderte metabolische Ausgleichskapazität vermuten könnte - fand sich der geringste Anteil noch vorhandener Ileozökalklappen (33 %), der höchste Diarrhö-Anteil (50 %), der höchste Anteil für eine IFALD (75 %) und der deutlichste Natrium- und Hämatokrit-Anstieg im Vergleich zu den anderen Altersgruppen. Die einzig manifeste Hypoglykämie trat ebenfalls bei einem Infant auf.

Diese Beobachtungen könnten bedeuten, dass Infants sowie Kinder im Alter von 6 – < 12 Jahren ein höheres Risiko für eine metabolische Belastung haben

und zumindest genauer hinsichtlich metabolischer Veränderungen untersucht werden sollten.

Fragestellung und Motivation der vorliegenden Studie implizieren die Frage nach **Richtwerten für die altersabhängige PNFI-Dauer**.

Das Erstellen solcher Richtwerte hieße unter anderem auch, Zeitintervalle anzugeben, in denen eine metabolische Entgleisung unwahrscheinlich ist, respektive ein geringes Risiko dafür besteht. Eine solche Risikoabschätzung erscheint jedoch solange nicht möglich, wie nicht alle Einflussgrößen bekannt und deren Monitoring-Parameter untersucht und validiert sind.

Was die hier retrospektiv erhobenen Daten jedoch erlauben, ist eine Aussage hinsichtlich der Veränderungen im Säure-Basen-Status und hinsichtlich möglicher beziehungsweise wahrscheinlicher Risikofaktoren für ein PNFI wie der vorbestehenden Grunderkrankung, einer fortgeschrittenen Hepatopathie (IFALD), einer Niereninsuffizienz, des Alters und der Dauer des PNFI.

Somit kann zusammenfassend formuliert werden, dass auf Basis der beschriebenen Veränderungen im Säure-Base-Status in den für die Studie festgelegten PNFI-Zeitintervallen bis zur angenommen kritischen Zeitgrenze - die als vermeintlich gut metabolisch tolerierbar angenommen wurde - keine relevanten Verschiebungen im Säure-Base-Status auftraten.

Hieraus kann im Umkehrschluss aufgrund der oben genannten Gründe (retrospektive Daten, fehlende Validierung anderer Stoffwechsellmarker) jedoch noch keine allgemeingültige Aussage oder Empfehlung für die altersabhängige PNFI-Dauer gegeben werden.

### 3.3 Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen

Es konnten 48 Kinder und Jugendliche mit KDS und fDV und insgesamt 102 PNFI retrospektiv analysiert werden, was - angesichts der Seltenheit der Erkrankung und des Single-Center-Ansatzes - eine beträchtliche Anzahl darstellt und bislang einzigartig ist. Die Altersverteilung kann als klassisch pädiatrisch beschrieben werden. Das Spektrum der Grunderkrankungen ist repräsentativ für diese Patientengruppe. Lediglich ein höherer Anteil an Patienten mit Ultrakurzdarmsyndrom konnte als Charakteristikum dieser Studie festgestellt werden. Hinsichtlich der Gewicht- und Größenentwicklung war bemerkenswert, dass viele Kinder ein normales Körpergewicht, aber eine deutliche Wachstumsstörung zeigten.

Da die Studie als retrospektiv zu werten ist, ergaben sich die für dieses Studiendesign üblichen Nachteile (unter anderem Fehleranfälligkeit, keine Kausalzusammenhänge). Eine teilweise geringe Fallzahl in den Untergruppierungen beschränkte die Möglichkeit einer statistischen Auswertung. Dennoch konnten - oftmals durch deskriptive Statistik - differenzierte und hilfreiche Daten hinsichtlich verschiedenster Parameter zur Patientencharakteristik und des PNFI erfasst werden und wichtige Schlüsse hinsichtlich des PNFI gezogen werden.

Aufgrund der Ausschlusskriterien mussten von ursprünglich 70 Patienten insgesamt 22 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, vor allem aufgrund einer zu hohen enteralen Kalorienzufuhr während des PNFI. Hierfür war eine Festlegung einer Kalorienmenge erforderlich, von der man ausging, dass sie keinen Einfluss auf die metabolische Situation innerhalb des PNFI hat. Eine validierte Definition diesbezüglich existiert bisher nicht.

Hinsichtlich verschiedener Definitionen (unter anderem IFALD, MC) war es mangels allgemeingültiger Festlegungen erforderlich, eigene Definitionen zu etablieren, die sich an bereits etablierten Scores und eigenen klinischen Erfahrungen orientieren. Diese sind allerdings (bisher) nicht validiert. Wünschenswert wären hier künftig allgemeingültige und validierte Definitionen,

die auch einen Vergleich unterschiedlicher Studien zu diesen Themen ermöglichen.

Kinder mit Kurzdarmsyndrom scheinen - neben einer häufiger fehlenden Ileozökalklappe - im Vergleich zu Kindern mit funktionellem Darmversagen häufiger eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms und häufiger eine IFALD aufzuweisen. Dies gilt es bei der differenzierten Betreuung und der regelmäßige Evaluation dieser Patienten zu beachten.

Dagegen fanden sich bei den Patienten mit funktionellem Darmversagen häufiger relevante metabolische Veränderungen.

Von Bedeutung für die Veränderungen während des PNFI war vor allem die PNFI-Dauer. Es fanden sich - in Abhängigkeit von der PNFI-Dauer - eine Abnahme von Blutzucker, Laktat und Gewicht. Auch eine Dehydratation trat bei überschreiten einer definierten kritischer PNFI-Dauer häufiger auf. Vor allem schienen die 6 – < 12-jährigen Patienten besonders den Belastungen des PNFI ausgesetzt zu sein, da sie den ausgeprägtesten Gewichtsverlust und die höchste MC-Rate (36,4 %) zeigten. Auch wurden in dieser Altersklasse die häufigsten Überschreitungen der vermeintlich kritischen PNFI-Dauer nachgewiesen. Auch die Altersklasse Infant (0,5 - < 2 Jahre) zeigte ein höheres Risiko für eine metabolische Belastung innerhalb des PNFI und sollte genauer hinsichtlich metabolischer Veränderungen untersucht werden.

Überraschenderweise kam es häufiger zum Auftreten beziehungsweise zur tendenziellen Entwicklung einer Alkalose als zum Auftreten einer Azidose, wofür ein sekundärer Hyperaldosteronismus als Ursache verantwortlich sein könnte.

Als möglicherweise relevanter Risikofaktor für das PNFI zeigte sich auch das Fehlen einer oralen/enteralen Ernährung, da klinisch auch eine minimale orale/enterale Ernährung einen stabilisierenden Effekt auf das PNFI zu haben schien – eine hinsichtlich der Ernährung dieser Patienten relevante Erkenntnis.

Auch das Vorliegen einer Nierenfunktionseinschränkung scheint das Risiko für die Entwicklung eines MC zu erhöhen, wobei Patienten mit höhergradigen

Einschränkungen der Nierenfunktion in unserer Studie nicht vorhanden waren, welche diese Aussage hätten eher verifizieren können.

Interessant war, dass die häufig praktizierte Ausschleichphase zu Beginn des PNFI keinen erkennbaren Einfluss auf die Entstehung eines MC hatte. In Bezug auf unsere Patientengruppe und die gegebenen Bedingungen ist uns keine weitere Studie bekannt, die diesen Aspekt untersucht hat.

Auch eine IFALD hatte in unserer Analyse keinen Einfluss auf die Entstehung eines MC.

Die eindeutige Festlegung einer altersabhängigen kritischen PNFI-Dauer ist zwar anhand unserer Studie nicht möglich. Aber durch die Beschreibung der klinischen und laborchemischen Parameter (Blutzucker, Laktat, Gewicht, Säure-Basen-Status in der Gesamtschau) und deren möglicherweise beeinflussenden Variablen (Nierenfunktionseinschränkung, orale/enterale Ernährung, Alter) konnte zumindest eine orientierende Abschätzung der zeitlichen Intervalle erfolgen. Andere Parameter wie das Serum-Natrium, der Hämatokrit und Einzelparameter des Säure-Basen-Status scheinen für die Evaluation der metabolischen Belastung innerhalb des PNFI überwiegend nicht hilfreich.

Die vorliegenden Studienergebnisse können somit eine Basis für dringend erforderliche prospektive, weiterführende Untersuchungen sein, die sich auf eine Korrelation zwischen metabolischen Veränderungen und deren klinische Auswirkung und Relevanz fokussieren. Erst wenn evaluiert wurde, welche Stoffwechselveränderungen welche kausalen Auswirkungen zum Beispiel auf Leber-, Nieren-, Knochen- und Energiemetabolismus haben, kann auf eine altersabhängige oder gar patientenindividuelle kritische PNFI-Dauer und damit auf Empfehlungen zur PNFI-Dauer rückgeschlossen werden.

Wünschenswert wäre darüber hinaus, weitere Risikofaktoren zu identifizieren, welche die metabolische Toleranz während des PNFI einschränken. Nur so können sekundäre Komplikationen einer zu langen PN-Pause effektiv im Sinne einer Prävention vermieden und damit die Qualität der parenteralen Ernährung nachhaltig verbessert werden.

Auf Basis der hier vorliegenden Ergebnisse könnten zukünftige Studien an folgende Fragen beziehungsweise der Verifizierung folgender Sachverhalte anknüpfen:

- Metabolische Veränderungen
  - Serum-Laktat
  - Parameter des Flüssigkeitshaushalts
  - PN-Ausschleichphase verzichtbar?
  - Ätiologie der Alkaloseentstehung
  - Laborchemische Veränderungen und klinische Relevanz
- Risikostratifikation
  - Gewichtsverlust
  - Funktionelles Darmversagen vs. Kurzdarmsyndrom
  - Grad/Ausprägung einer Nierenerkrankung
  - Grad/Ausprägung einer Lebererkrankung
- Korrelationen zwischen
  - Metabolischen Veränderungen und Symptomatik
  - Symptomen und klinischer Relevanz
  - Additiver oraler/enteraler Ernährung und PNFI-Länge

## 5. Zusammenfassung

Viele Kinder mit Kurzdarmsyndrom (KDS) und funktionellem Darmversagen (fDV) sind abhängig von einer parenteralen Ernährung (PN), die zyklisiert stundenweise täglich verabreicht wird. Für diese Kinder stellt die zwischen den Infusionsphasen liegende PN-Pause, das PN-freie Intervall (PNFI), eine besondere Nüchternphase dar, da sie bezüglich ihrer metabolischen Ausgleichsmöglichkeit im Vergleich zu Darm-Gesunden begrenzt sind. Wie gut ein Kind das PNFI überbrücken kann, hängt von vielen Faktoren ab, unter anderem von der Dauer des PNFI, von der Ernährung vor dem PNFI, von einer zusätzlichen oralen und/oder enteralen Ernährung, von Flüssigkeitsverlusten, von der Leber- und Nierenfunktion, vom Ernährungszustand und der Schwere der Grunderkrankung. Über metabolische Veränderungen während des PNFI ist kaum etwas bekannt. Daher sollten in dieser retrospektiven Studie klinische und metabolische Veränderungen erfasst werden und evaluiert werden, wovon diese abhängen. Neben Parametern wie Gewichtsverlust, Blutzucker- und Laktatabfall wurden vor allem statistisch auffällige Veränderungen des Säure-Basen-Status als Indiz für eine relevante metabolische Veränderung (Metabolic Change, MC) und metabolische Belastung angesehen.

Es wurden 48 Kinder und Jugendliche mit KDS und fDV untersucht, Alter im Mittel 6,17 Jahre (0,5 - 16 Jahre), Geschlechtsverteilung 1:1. Insgesamt konnten 102 PNFI retrospektiv analysiert werden. Es fand sich ein breites Spektrum zugrundeliegender Erkrankungen mit einem relativ hohen Anteil von Kurzdarm- beziehungsweise Ultrakurzdarmpatienten, die eher eine Wachstumsstörung denn ein Untergewicht zeigten. Damit konnte die Patientengruppe als klassisch pädiatrisch und weitgehend repräsentativ für dieses Patientenkontinuum angesehen werden. Es fand sich ein relativ hoher Anteil (fast 60 %) mit Darmversagen assoziierter Lebererkrankungen (Intestinal failure-associated liver disease, IFALD), jedoch schienen die physiologischen hepatischen Kompensationsmechanismen in der Hungerphase (vor allem hinsichtlich Glykogen beziehungsweise der Glukoneogenese) intakt zu sein. Jedes 6. Kind (16,7 %) wies eine Niereninsuffizienz auf, welche die

metabolische Belastung im PNFI zu erhöhen schien, indem sich ein Abfall des Bikarbonates ( $p = 0,01$ ) und des Base Excess ( $p = 0,04$ ) im Vergleich zu nierengesunden Kindern zeigte.

Relevante metabolische Veränderungen traten während des PNFI in 42,6 % der Fälle auf. Es entstand deutlich häufiger eine Alkalose als eine Azidose - ein Phänomen, dem als plausibel erscheinender Erklärungsansatz ein sekundärer Hyperaldosteronismus als Folge eines Volumenmangels über Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zugrunde liegen könnte.

Interessanterweise fanden sich bei den Patienten mit fDV häufiger relevante metabolische Veränderungen.

Vor allem schienen die 6 – < 12-jährigen Patienten besonders den Belastungen des PNFI ausgesetzt zu sein, da sie den ausgeprägtesten Gewichtsverlust und die höchste MC-Rate (36,4 %) zeigten. Auch die Altersklasse Infant (0,5 - < 2 Jahre) zeigte ein höheres Risiko für eine metabolische Belastung und sollte genauer hinsichtlich metabolischer Veränderungen untersucht werden.

Von besonderer Bedeutung für die Veränderungen während des PNFI war die PNFI-Dauer, dessen Länge erwartungsgemäß mit dem Alter zunahm. So fanden sich in Abhängigkeit von der PNFI-Dauer eine Abnahme von Gewicht, Blutzucker und Laktat. Wenngleich diese Veränderungen statistisch nicht auffällig waren (kleine Fallzahlen in den Untergruppierungen), zeigte die deskriptive Statistik zumindest Tendenzen. Auch eine Dehydratation trat bei kritischer PNFI-Dauer häufiger auf.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig detailliert versucht, das PNFI an einer beachtlichen Gruppe pädiatrischer Patienten mit KDS und fDV und TPN zu beschreiben. Somit konnten erste Einschätzungen vorgenommen werden, welche Untersuchungs- und Laborparameter eine klinische Relevanz haben könnten und weiter untersucht werden sollten - nämlich Laktat, Blutzucker, Säure-Basen-Status in der Gesamtbetrachtung und Gewichtsverlauf - und welche ungeeignet scheinen (Natrium, Hämatokrit, Einzelparameter des Säure-Basen-Status).

Als möglicherweise relevante Risikofaktoren für das PNFI zeigten sich das Fehlen einer oralen/enteralen Ernährung (klinisch schien auch eine minimale orale/enterale Ernährung einen stabilisierenden Effekt auf das PNFI zu haben), eine lange PNFI-Dauer, ein jüngeres Alter der Patienten und eine Niereninsuffizienz.

Die vorliegenden Studienergebnisse können eine Basis sein für weiterführende Untersuchungen, die sich auf die Korrelation zwischen metabolischen Veränderungen und deren klinische Auswirkung und Relevanz fokussieren.

Wünschenswert wäre zudem, weitere Risikofaktoren zu identifizieren, welche die metabolische Toleranz während des PNFI einschränken. Nur so können sekundäre Komplikationen einer zu langen PN-Pause effektiv im Sinne einer Prävention vermieden und damit die Qualität der parenteralen Ernährung nachhaltig verbessert werden.

## 6. Anhang

### 6.1 Klassifikation der Nierenfunktion

- Stadium G1: normale oder erhöhte GFR ( $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>3</sup>),
- Stadium G2: leicht verminderte GFR (60 – 89 ml/min/1,73m<sup>3</sup>),
- Stadium G3a: leicht bis moderat verminderte GFR (45 – 59 ml/min/1,73m<sup>3</sup>),
- Stadium G3b: moderat bis schwer verminderte GFR (30 – 44 ml/min/1,73m<sup>3</sup>),
- Stadium G4: schwer verminderte GFR (15 – 29 ml/min/1,73m<sup>3</sup>),
- G5: Nierenversagen ( $< 15$  ml/min/1,73m<sup>3</sup>).

### 6.2 Intestinale Rehabilitation

Der Begriff intestinale Rehabilitation beschreibt eine Behandlungsstrategie für Patienten mit chronischem Darmversagen, die darauf abzielt, die Restdarmfunktion bestmöglichst auszuschöpfen beziehungsweise zu verbessern, indem alle zur Verfügung stehenden Therapieformen sinnvoll kombiniert werden. Dies sind nutritive, pflegerische, medikamentöse und chirurgische Verfahren. Durch deren Kombination werden Synergieeffekte erzielt beziehungsweise die Wirkung und Effizienz von Einzeltherapien wird potenziert. Zusätzlich sollen präventiv Komplikationen verhindert werden. Fasst man den Begriff weiter, gehören auch Aufgaben wie die Verbesserung der Lebensqualität oder die psychosoziale Unterstützung zur intestinalen Rehabilitation.

Realisiert wird die intestinale Rehabilitation durch Betreuung der Kinder an einem erfahrenen Zentrum, das über die Möglichkeit der interdisziplinären Versorgung und geeignete multimodale Therapiekonzepte verfügt. Dazu gehören pädiatrische Gastroenterologen, Kinderchirurgen, ein spezielles Ernährungsteam sowie psychosoziale Betreuer. Dieses Team kooperiert eng mit den betreuenden Pädiatern oder Hausärzten.

Die fünf Säulen, auf denen die intestinale Rehabilitation fußt, sind die orale und enterale Ernährung, die parenterale Ernährung, die medikamentöse Therapie, die chirurgische Therapie und das Komplikationsmanagement.

Die orale und enterale Ernährung muss an die anatomischen und physiologischen Besonderheiten des Patienten angepasst werden und muss am Bedarf des Patienten orientiert werden. Individuell sind, je nach klinischen Parametern beziehungsweise Befunden, spezielle Substitutionen erforderlich. Die intestinale Mukosabarriere, die eine bedeutende Grenzschicht zwischen dem Intestinalraum und dem Organismus darstellt, soll erhalten werden. Neben dem Aspekt der Kalorienaufnahme dient die orale und enterale Ernährung unter anderem der Schleimhautstimulation (Mukosaregeneration [139]), stimuliert die Bildung von Enterohormonen und regt den Gallenfluss an. Diese Faktoren wiederum fördern das Wachstum des Intestinums [140]. Feste Nahrung dient darüber hinaus der Verhinderung einer Nahrungsaversion [61]. Die enterale Ernährung stellt einen positiven Prädiktor für die Entwöhnung von der PN dar [141].

Die medikamentöse Therapie bezieht sich vor allem auf Antibiotika, Gallensäurebinder, Wachstumsfaktoren (GLP-2 [142]) und Wachstumshormone, Prokinetika, Antisekretorika und Ursodeoxycholsäure [76].

Eine weitere Säule der intestinalen Rehabilitation ist die chirurgische Therapie. Diese kann man unterteilen in eine rekonstruktive Chirurgie, eine Stoma-Chirurgie und die Verlängerungsverfahren (zum Beispiel segmentale Transversoenteroplastik (STEP, [143]) oder Operation nach Bianchi (Longitudinal intestinal lengthening and tailoring, LILT, [144]). Die Erfolgsraten einer dauerhaften Entwöhnung von der PN, am Beispiel der LILT-OP, werden in einer Studie mit 79 % angegeben [145]. Eine weitere Studie bezüglich STEP und LILT spricht von 69 % der Patienten, die dauerhaft von der PN entwöhnt werden konnten [146].

In einer Studie, die sich mit dem Outcome eines intestinalen Rehabilitationsprogrammes beschäftigte, ergaben sich Erfolge, das heißt eine intestinale Autonomie mit Entwöhnung von der PN bei 84 % der Patienten mit

Kurzdarmsyndrom [51]. In einer anderen Studie betreffend ein intestinales Rehabilitationsprogramm überlebten 89 % nach 7 Jahren innerhalb des Programmes - im Vergleich zu 70 % in der Kontrollgruppe [147]. Auch in weiteren Studien konnten Vorteile in Bezug auf das Überleben [148], die Leberfunktion und Ernährungsparameter nachgewiesen werden [149].

Die Dünndarmtransplantation ist trotz Fortschritten auch heute noch ein komplikationsreicher Eingriff [150]. Probleme stellen unter anderem eine Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disease, PTLD), die Graft-versus-Host-Reaktion, vaskuläre Probleme und Infektionen dar. Die 1-Jahres-Überlebensrate der Patienten wird in der Literatur mit 77 % (> 80 % [151]), die 1-Jahres-Überlebensrate des Transplantats mit 66 % angegeben, nach 5 Jahren mit 49 % (> 50 % [151]) respektive 34 % [53]), wobei durch technische Verbesserungen und Forschung - insbesondere bezogen auf die Immuntherapie - von einer weiter steigenden Überlebensrate auszugehen ist. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei kombinierter Dünndarm- und Lebertransplantation wird in einer Studie mit 90 % angegeben [18].

Nicht zuletzt spielt das Management von Komplikationen bei der intestinalen Rehabilitation eine herausragende Rolle. Insbesondere die IFALD, katheterassoziierte Infektionen und Thrombosen sowie die Nephro- und Osteopathien sind bedeutsam. Gerade auch deshalb ist eine optimale Therapie dieser Patienten anzustreben, unter anderem bezüglich der parenteralen Ernährung, die bei diesen Patienten beispielsweise einen Risikofaktor für das Auftreten einer IFALD darstellt [18].

## 7. Literaturverzeichnis

1. Peter Vaupel, 2007, Funktionen des Magen-Darm-Trakts, Dünndarm, S. 887, R. Schmidt, F. Lang, Physiologie des Menschen, Springer Medizin Verlag Heidelberg
2. Nightingale, J.M., C.I. Bartram, and J.E. Lennard-Jones, Length of residual small bowel after partial resection: correlation between radiographic and surgical measurements. *Gastrointest Radiol*, 1991. 16(4): p. 305-6.
3. Weaver, L.T., S. Austin, and T.J. Cole, Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut*, 1991. 32(11): p. 1321-3.
4. Peter Vaupel, 2007, Funktionen des Magen-Darm-Trakts, S. 888, R. Schmidt, F. Lang, Physiologie des Menschen, Springer Medizin Verlag Heidelberg
5. Peter Vaupel, 2007, Funktionen des Magen-Darm-Trakts, S. 892 - 909, R. Schmidt, F. Lang, Physiologie des Menschen, Springer Medizin Verlag Heidelberg
6. Peter Vaupel, 2007, Funktionen des Magen-Darm-Trakts, Colon, S. 890, R. Schmidt, F. Lang, Physiologie des Menschen, Springer Medizin Verlag Heidelberg
7. Roland, B.C., et al., Low ileocecal valve pressure is significantly associated with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Dig Dis Sci*, 2014. 59(6): p. 1269-77.
8. O'Keefe, S.J., et al., Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. 4(1): p. 6-10.
9. Pironi, L., et al., ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*, 2015. 34(2): p. 171-80.
10. Staun, M., et al., Management of intestinal failure in Europe. A questionnaire based study on the incidence and management. *Dyn Med*, 2007. 6: p. 7.
11. Beath, S.V., H. Gowen, and J.W. Puntis, Trends in paediatric home parenteral nutrition and implications for service development. *Clin Nutr*, 2011. 30(4): p. 499-502.
12. Koffeman, G.I., et al., Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17(6): p. 879-93.
13. Pape, U.-F., Weylandt, K. H., Knappe-Drzikova, B., Gerlach, U., Pascher, A., 2013, Kurzdarmsyndrom und Darmversagen: Diagnostik und Therapie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(02): 132-146.
14. Sanchez, S.E., et al., Health-related quality of life in children with intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013. 57(3): p. 330-4.
15. Kelly, D.G., K.A. Tappenden, and M.F. Winkler, Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014. 38(4): p. 427-37.

16. Buchman, A.L., J. Scolapio, and J. Fryer, AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*, 2003. 124(4): p. 1111-34.
17. Lieser, U., 2010, Kurzdarmsyndrom, S. 353, Jorch, G., Hübler, A, Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
18. Abu-Wasel, B. and M. Molinari, Liver disease secondary to intestinal failure. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 968357.
19. Goulet, O., Short bowel syndrome in pediatric patients. *Nutrition*, 1998. 14(10): p. 784-7.
20. Demehri, F.R., et al., Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis. *J Pediatr Surg*, 2015. 50(1): p. 131-5.
21. Sigalet, D.L., Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin Pediatr Surg*, 2001. 10(2): p. 49-55.
22. Vantini, I., et al., Survival rate and prognostic factors in patients with intestinal failure. *Dig Liver Dis*, 2004. 36(1): p. 46-55.
23. Zeuzem, S., Rösch W., 2012, Kurzdarmsyndrom, S. 533 – 534, Duale Reihe Innere Medizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
24. Colomb, V., et al., Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007. 44(3): p. 347-53.
25. Engler, S., 2012, Angeborene Bauchwanddefekte, S. 956 f., Duale Reihe Chirurgie, Bruns, D.-H., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
26. Bartmann, P., Berner, R., Gortner, L., Roos, R., 2012, Gastroschisis, S. 108, Gortner, L., Meyer, S., Sitzmann, F. C., Duale Reihe Pädiatrie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
27. Segerer, H., 2010, Nekrotisierende Enterokolitis, S. 343 - 347, Jorch, G., Hübler, A, Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
28. Berner, R., Roos, R., 2012, Nekrotisierende Enterokolitis, S. 142 f., Gortner, L., Meyer, S., Sitzmann, F. C., Duale Reihe Pädiatrie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
29. Dockter, G., Engelmann, G., 2012, Volvulus, S. 268 f., Gortner, L., Meyer, S., Sitzmann, F. C., Duale Reihe Pädiatrie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
30. Engler, S., 2012, Jejunum-, Ileum- und Kolonatriesien, S. 960 - 962., Duale Reihe Chirurgie, Bruns, D.-H., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
31. Dalla Vecchia, L.K., et al., Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg*, 1998. 133(5): p. 490-6; discussion 496-7.
32. Kumpf, V.J., Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014. 38(1 Suppl): p. 38S-44S.
33. Herold, G., 2013, Darmerkrankungen, S. 466, Herold, G. und Mitarbeiter, Innere Medizin, Herold, G., Köln.

34. Ploier, R., 2012, Kongenitale Durchfallerkrankungen, S. 93, Ploier, R., Differentialdiagnosen in der Kinder- und Jugendmedizin, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
35. Wiegerinck CL, Janecke AR, Schneeberger K, Vogel GF, van Haaften-Visser DY, Escher JC, Adam R, Thöni CE, Pfaller K, Jordan AJ, Weis C-A, Nijman IJ, Monroe GR, van Hasselt PM, Cutz E, Klumperman J, Clevers H, Nieuwenhuis EES, Houwen RHJ, van Haaften G, Hess MW, Huber LA, Stapelbroek JM, Müller T, Middendorp S, Loss of Syntaxin 3 Causes Variant Microvillus Inclusion Disease, S. 5, Gastroenterology (2014), doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.002.
36. Munoz-Yague, M.T., et al., Chronic intestinal pseudo-obstruction: a diagnosis to be considered. Rev Esp Enferm Dig, 2009. 101(5): p. 336-42.
37. Lyford, G. and A. Foxx-Orenstein, Chronic Intestinal Pseudoobstruction. Curr Treat Options Gastroenterol, 2004. 7(4): p. 317-325.
38. Widowati, T., et al., RET and EDNRB mutation screening in patients with Hirschsprung disease: Functional studies and its implications for genetic counseling. Eur J Hum Genet, 2015.
39. Kapoor, A., et al., Population variation in total genetic risk of Hirschsprung disease from common RET, SEMA3 and NRG1 susceptibility polymorphisms. Hum Mol Genet, 2015. 24(10): p. 2997-3003.
40. Sanchez-Mejias, A., et al., New roles of EDNRB and EDN3 in the pathogenesis of Hirschsprung disease. Genet Med, 2010. 12(1): p. 39-43.
41. Kim, L.H., et al., Genetic variants of IL-11 associated with risk of Hirschsprung disease. Neurogastroenterol Motil, 2015. 27(10): p. 1371-7.
42. Engler, S., 2012, Angeborene Bauchwanddefekte, S. 971 - 973, Duale Reihe Chirurgie, Bruns, D.-H., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
43. Ruiz Aja, E., et al., [Genetic, population and phenotypic characteristics of patients with Hirschsprung disease]. Cir Pediatr, 2012. 25(3): p. 135-9.
44. Badner, J.A., et al., A genetic study of Hirschsprung disease. Am J Hum Genet, 1990. 46(3): p. 568-80.
45. Thorson, W., et al., De novo ACTG2 mutations cause congenital distended bladder, microcolon, and intestinal hypoperistalsis. Hum Genet, 2014. 133(6): p. 737-42.
46. Gauthier, J., et al., A homozygous loss-of-function variant in MYH11 in a case with megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. Eur J Hum Genet, 2015. 23(9): p. 1266-8.
47. Gosemann, J.H. and P. Puri, Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: systematic review of outcome. Pediatr Surg Int, 2011. 27(10): p. 1041-6.
48. Tuzovic, L., et al., Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome: Case Report and Review of Prenatal Ultrasonographic Findings. Fetal Diagn Ther, 2014.
49. Kahvecioglu, D., et al., A rare cause of congenital diarrhea in a Turkish newborn: tufting enteropathy. Turk J Pediatr, 2014. 56(4): p. 440-3.

50. Zimmer, K.-P., 2008, Tufting-Enteropathie, S. 166, Zimmer, K.-P., Rodek, B., Springer, Heidelberg.
51. Schurink, M., et al., [Outcome of an intestinal rehabilitation program for children with short bowel syndrome]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2012. 156(36): p. A4690.
52. Pakarinen, M.P., A.I. Koivusalo, and R.J. Rintala, Outcomes of intestinal failure--a comparison between children with short bowel and dysmotile intestine. *J Pediatr Surg*, 2009. 44(11): p. 2139-44.
53. DeLegge, M., et al., Short bowel syndrome: parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where are we today? *Dig Dis Sci*, 2007. 52(4): p. 876-92.
54. Quiros-Tejeira, R.E., et al., Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr*, 2004. 145(2): p. 157-63.
55. Hirner, A., Weise, K., 2008, Kurzdarmsyndrom, S. 596, Chirurgie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
56. Nightingale, J.M., Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003. 17(6): p. 907-29.
57. Emmett, M., et al., Conjugated bile acid replacement therapy reduces urinary oxalate excretion in short bowel syndrome. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(1): p. 230-7.
58. Herold, G., 2013, Gallensäureverlust-Syndrom, S. 473 f., Herold, G. und Mitarbeiter, Innere Medizin, Herold, G., Köln.
59. Zeuzem, S., Rösch W., 2012, Kurzdarmsyndrom, S. 532 f., Duale Reihe Innere Medizin, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
60. Meyers, W.C. and R.S. Jones, Hyperacidity and hypergastrinemia following extensive intestinal resection. *World J Surg*, 1979. 3(5): p. 539-44.
61. Olieman, J.F., et al., Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. *J Am Diet Assoc*, 2010. 110(3): p. 420-6.
62. Goulet, O., et al., Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004. 38(3): p. 250-69.
63. Herold, G., 2013, Enterale Ernährung, S. 595, Herold, G. und Mitarbeiter, Innere Medizin, Herold, G., Köln.
64. Koletzko, B., et al., Guidelines on Parenteral Nutrition from the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) - overview. *Ger Med Sci*, 2009. 7: p. Doc27.
65. Koletzko, B., et al., 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. 41 Suppl 2: p. S1-87.
66. Fallon, E.M., et al., Neonates with short bowel syndrome: an optimistic future for parenteral nutrition independence. *JAMA Surg*, 2014. 149(7): p. 663-70.

67. Wasa, M., et al., Intestinal adaptation in pediatric patients with short-bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg*, 1999. 9(4): p. 207-9.
68. Amiot, A., et al., Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr*, 2013. 32(3): p. 368-74.
69. Groos, S., G. Hunefeld, and L. Luciano, Parenteral versus enteral nutrition: morphological changes in human adult intestinal mucosa. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 1996. 28(1): p. 61-74.
70. Rossi, T.M., et al., Small intestinal mucosa changes, including epithelial cell proliferative activity, of children receiving total parenteral nutrition (TPN). *Dig Dis Sci*, 1993. 38(9): p. 1608-13.
71. Gross, T., et al., Intralipid-based short-term total parenteral nutrition does not impair small intestinal mucosa-related cellular immune reactivity in the healthy rat. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2000. 24(6): p. 337-44.
72. Richards, D.M., et al., Home parenteral nutrition: a systematic review. *Health Technol Assess*, 1997. 1(1): p. i-iii, 1-59.
73. Courtney, C.M. and B.W. Warner, Pediatric intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Pediatr*, 2017. 29(3): p. 363-370.
74. Ekema, G., S. Milianti, and G. Boroni, Total parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome. *Minerva Pediatr*, 2009. 61(3): p. 283-91.
75. Carter, B.A. and S.J. Karpen, Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future. *Semin Liver Dis*, 2007. 27(3): p. 251-8.
76. Kelly, D.A., Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology*, 2006. 130(2 Suppl 1): p. S70-7.
77. Boncompain-Gerard, M., et al., Renal function and urinary excretion of electrolytes in patients receiving cyclic parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2000. 24(4): p. 234-9.
78. Lauerjat, M., et al., Chronic dehydration may impair renal function in patients with chronic intestinal failure on long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr*, 2006. 25(1): p. 75-81.
79. Dudley, J., R. Rogers, and L. Sealy, Renal consequences of parenteral nutrition. *Pediatr Nephrol*, 2014. 29(3): p. 375-85.
80. ASPEN Bord of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPENJ Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:1SA± 138SA
81. Demehri, F.R., et al., Pediatric intestinal failure: Predictors of metabolic bone disease. *J Pediatr Surg*, 2015. 50(6): p. 958-62.
82. Mutanen, A., O. Makitie, and M.P. Pakarinen, Risk of metabolic bone disease is increased both during and after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure. *Horm Res Paediatr*, 2013. 79(4): p. 227-35.
83. Stout, S.M. and M.P. Cober, Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. *Nutr Clin Pract*, 2010. 25(3): p. 277-81.

84. Hwang, T.L., M.C. Lue, and L.L. Chen, Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatogastroenterology*, 2000. 47(35): p. 1347-50.
85. Jensen, A.R., et al., The association of cyclic parenteral nutrition and decreased incidence of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis. *J Pediatr Surg*, 2009. 44(1): p. 183-9.
86. Ching, Y.A., et al., Pediatric intestinal failure: nutrition, pharmacologic, and surgical approaches. *Nutr Clin Pract*, 2007. 22(6): p. 653-63.
87. Javid, P.J., et al., The optimal timing of referral to an intestinal failure program: the relationship between hyperbilirubinemia and mortality. *J Pediatr Surg*, 2011. 46(6): p. 1052-6.
88. Kumpf, V.J., Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract*, 2006. 21(3): p. 279-90.
89. Stephen Marc Stout, M. Petrea Cober, 2011, Cyclic Parenteral Nutrition Infusion: Consideration for the Clinician, Series 97, S. 11 - 24, Vivian M. Mahl, Practical Gastroenterology, Practical Gastroenterology Publishing
90. Yokoyama, S., et al., Twenty-four-hour profile of growth hormone in cyclic nocturnal total parenteral nutrition. *Pediatrics*, 1997. 100(6): p. 973-6.
91. Stephen Marc Stout, M. Petrea Cober, 2011, Cyclic Parenteral Nutrition Infusion: Consideration for the Clinician, Series 97, S. 11 - 24, Vivian M. Mahl, Practical Gastroenterology, Practical Gastroenterology Publishing
92. Francois, B., et al., Tolerance to starvation in children on long-term total parenteral nutrition. *Clin Nutr*, 1997. 16(3): p. 113-7.
93. Ball, J. W., & Bindler, R. C., 2003, Manifestations of Mild, Moderate, and Severe Dehydration, S. 314, *Pediatric nursing: Caring for children*, Prentice Hall, Upper Saddle River.
94. Ball, J. W., & Bindler, R. C., 2003, Manifestations of Mild, Moderate, and Severe Dehydration, S. 314, *Pediatric nursing: Caring for children*, Prentice Hall, Upper Saddle River.
95. McDiarmid, S.V., et al., Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation*, 2002. 74(2): p. 173-81.
96. Ishak, K., et al., Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 1995. 22(6): p. 696-9.
97. Stevens, P.E., A. Levin, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 2013. 158(11): p. 825-30.
98. Schwartz, G.J., et al., New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(3): p. 629-37.
99. Prader, A., et al., Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl*, 1989. 52: p. 1-125.
100. Neelis, E., et al., Wide variation in organisation and clinical practice of paediatric intestinal failure teams: an international survey. *Clin Nutr*, 2017.

101. Teitelbaum et al., 2011, Survival Outcomes of pediatric intestinal failure patients: Analysis of factors contributing to improved survival of the past two decades. *J Surg Res* 170:27
102. Dore, M., et al., Surgical Rehabilitation Techniques in Children with Poor Prognosis Short Bowel Syndrome. *Eur J Pediatr Surg*, 2016. 26(1): p. 112-6.
103. Cazals-Hatem, D., et al., Ultra-short bowel is an independent risk factor for liver fibrosis in adults with home parenteral nutrition. *Liver Int*, 2017.
104. Pichler, J., et al., Body composition in paediatric intestinal failure patients receiving long-term parenteral nutrition. *Arch Dis Child*, 2014. 99(2): p. 147-53.
105. Colomb, V., et al., Prepubertal growth in children with long-term parenteral nutrition. *Horm Res*, 2002. 58 Suppl 1: p. 2-6.
106. Tjellesen, L., et al., Body composition in patients on home parenteral nutrition. *Scand J Clin Lab Invest*, 1996. 56(4): p. 295-303.
107. Ghoshal, U.C., R. Shukla, and U. Ghoshal, Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver*, 2017. 11(2): p. 196-208.
108. Gutierrez, I.M., et al., Risk factors for small bowel bacterial overgrowth and diagnostic yield of duodenal aspirates in children with intestinal failure: a retrospective review. *J Pediatr Surg*, 2012. 47(6): p. 1150-4.
109. Cole, C.R., et al., The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr*, 2010. 156(6): p. 941-7, 947 e1.
110. Lacaille F et al., 2015, Intestinal Failure-Associated Liver Disease: A Position Paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 60(2):272-83
111. Raphael, B.P. and C. Duggan, Prevention and treatment of intestinal failure-associated liver disease in children. *Semin Liver Dis*, 2012. 32(4): p. 341-7.
112. Beale, E.F., Nelson, R.M., Bucciarelli, R.L., Donnelly, W.H., and Eitman, D.V. Intra hepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics*. 1979; 64: 342–347
113. Beath, S.V., et al., Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg*, 1996. 31(4): p. 604-6.
114. Kosar, C., et al., Prevalence of renal abnormality in pediatric intestinal failure. *J Pediatr Surg*, 2016. 51(5): p. 794-7.
115. Ylinen, E., et al., Intestinal failure as a significant risk factor for renal impairment in children. *Nutrition*, 2018. 45: p. 90-93.
116. Andre, J.L., et al., Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol*, 2003. 18(7): p. 685-91.
117. Rusconi, R., et al., Pubertal growth and final height in children with chronic renal failure on conservative treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003. 16 Suppl 2: p. 271-6.

118. Cayir, A. and C. Kosan, Growth hormone therapy in children with chronic renal failure. *Eurasian J Med*, 2015. 47(1): p. 62-5.
119. Penev, P.D., Sleep deprivation and energy metabolism: to sleep, perchance to eat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007. 14(5): p. 374-81.
120. Forsell, P., Pouch Volume, Stoma Diameter and Weight Loss in Swedish Adjustable Gastric Banding (SAGB). *Obes Surg*, 1996. 6(6): p. 468-473.
121. Heneghan, H.M., et al., Influence of pouch and stoma size on weight loss after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*, 2012. 8(4): p. 408-15.
122. Gorelick, M.H., K.N. Shaw, and K.O. Murphy, Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics*, 1997. 99(5): p. E6.
123. Friedman, J.N., et al., Development of a clinical dehydration scale for use in children between 1 and 36 months of age. *J Pediatr*, 2004. 145(2): p. 201-7.
124. Dennhardt, N., et al., Impact of preoperative fasting times on blood glucose concentration, ketone bodies and acid-base balance in children younger than 36 months: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2015. 32(12): p. 857-61.
125. van Veen, M.R., et al., Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics*, 2011. 127(4): p. e1021-7.
126. Haymond, M.W., et al., Differences in circulating gluconeogenic substrates during short-term fasting in men, women, and children. *Metabolism*, 1982. 31(1): p. 33-42.
127. Mikawa, K., et al., A short fasting interval does not increase preoperative plasma atrial natriuretic polypeptide concentrations in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993. 37(7): p. 713-4.
128. Valkenborgh, T. and P. Bral, Starvation-induced ketoacidosis in bariatric surgery: a case report. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2013. 64(3): p. 115-7.
129. Vestergaard, T., J.F. Aaen, and J.M. Bruun, [Starvation is a rare cause of metabolic ketoacidosis]. *Ugeskr Laeger*, 2014. 176(45).
130. Toth, H.L. and L.A. Greenbaum, Severe acidosis caused by starvation and stress. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(5): p. E16-9.
131. Florian Lang, 2007, Hormone, S. 501, R. Schmidt, F. Lang, *Physiologie des Menschen*, Springer Medizin Verlag Heidelberg
132. Collier S, Crough J, Hendricks K, Caballero B. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. *Nutr Clin Pract*. 1994;9:65–8.
133. Duro, D., et al., Variability of resting energy expenditure in infants and young children with intestinal failure-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014. 58(5): p. 637-41.
134. Banerjee, A. and P. Warwicker, Acute renal failure and metabolic disturbances in the short bowel syndrome. *QJM*, 2002. 95(1): p. 37-40.
135. Wu, M.J., et al., High risk of renal failure in stage 3B chronic kidney disease is under-recognized in standard medical screening. *J Chin Med Assoc*, 2010. 73(10): p. 515-22.
136. Muscaritoli, M., et al., Malnutrition and wasting in renal disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009. 12(4): p. 378-83.

137. Nguyen-Buckley, C. and M. Wong, Anesthesia for Intestinal Transplantation. *Anesthesiol Clin*, 2017. 35(3): p. 509-521.
138. Dalal, A., Intestinal transplantation: The anesthesia perspective. *Transplant Rev (Orlando)*, 2016. 30(2): p. 100-8.
139. Dodge, M.E., R.F. Bertolo, and J.A. Brunton, Enteral feeding induces early intestinal adaptation in a parenterally fed neonatal piglet model of short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012. 36(2): p. 205-12.
140. Platell, C.F., et al., The management of patients with the short bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2002. 8(1): p. 13-20.
141. Gong, J.F., et al., Role of enteral nutrition in adult short bowel syndrome undergoing intestinal rehabilitation: the long-term outcome. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2009. 18(2): p. 155-63.
142. Madsen, K.B., et al., Acute effects of continuous infusions of glucagon-like peptide (GLP)-1, GLP-2 and the combination (GLP-1+GLP-2) on intestinal absorption in short bowel syndrome (SBS) patients. A placebo-controlled study. *Regul Pept*, 2013. 184: p. 30-9.
143. Kim, H.B., et al., Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg*, 2003. 38(3): p. 425-9.
144. Bianchi, A., Intestinal loop lengthening--a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg*, 1980. 15(2): p. 145-51.
145. Reinshagen, K., et al., Long-term outcome in patients with short bowel syndrome after longitudinal intestinal lengthening and tailoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008. 47(5): p. 573-8.
146. Sudan, D., et al., Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg*, 2007. 246(4): p. 593-601; discussion 601-4.
147. Modi, B.P., et al., Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program. *J Pediatr Surg*, 2008. 43(1): p. 20-4.
148. Hess, R.A., et al., Survival outcomes of pediatric intestinal failure patients: analysis of factors contributing to improved survival over the past two decades. *J Surg Res*, 2011. 170(1): p. 27-31.
149. Torres, C., et al., Role of an intestinal rehabilitation program in the treatment of advanced intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007. 45(2): p. 204-12.
150. Herold, G., 2013, *Dünndarmtransplantation, AVK viszeraler Gefäße und akute mesenteriale Ischämie*, S. 476, S. 810 - 811, Herold, G. und Mitarbeiter, *Innere Medizin*, Herold, G., Köln.
151. Thostesen, L.M., et al., [Small intestine transplant for intestinal failure in children]. *Ugeskr Laeger*, 2010. 172(11): p. 883-5.

## 8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Handgretinger (Ärztlicher Direktor Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie / Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. Andreas Busch (Oberarzt Pädiatrische Gastroenterologie & Hepatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen).

Die Daten stammten aus der elektronischen und schriftlichen Dokumentation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. Die Datenrecherche und Datenerfassung erfolgte durch mich.

Frau Dr. biol. hum. Corinna Engel vom CPCS (Center for Pediatric Clinical Studies) unterstützte meine statistische Auswertung bei der Frage nach der Auswahl der Testverfahren, der zu erwartenden Validität sowie mit der Durchführung des Datentransfers der Access-Datenbank in eine SPSS-Datenbank und mit der Durchführung der Cochran-Mantel-Haenzel-Tests. Dafür wurden von Fresenius SE & Co KGaA finanzielle Mittel zur Verfügung gestellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Albstadt, den 21.01.2018

André Maute

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Andreas Busch für die hervorragende Betreuung während der Promotion. Seine Unterstützung bei Fragen und Problemen, seine Zuverlässigkeit und seine Fähigkeit, durch Denkanstöße neue Ansätze zu eröffnen, hat ganz wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Ein weiterer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger, für meine Annahme als Doktorand.

Frau Dr. biol. hum. Engel möchte ich danken für die Beratung in statistischen Fragestellungen.

Ebenso gilt mein Dank meiner Frau und meiner Familie, die mir den notwendigen Rückhalt und die notwendige Unterstützung entgegen gebracht haben und damit diese Dissertation mit ermöglicht haben.