

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderchirurgie und Kinderurologie mit Poliklinik

**Urindiagnostik bei Kindern mit chronischem Darmversagen  
unter parenteraler Ernährung – Pilotstudie zu  
Methodenvergleich Urinsammelperiode versus  
Spontanurinprobe**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Sakaeva, Anna**

**2026**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Warmann  
2. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Ladurner

Tag der Disputation: 13.01.2026

## Meinen Eltern

## **Inhaltsverzeichnis:**

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IIX
1 Einleitung	1
1.1 Chronisches Darmversagen	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Ätiologie	2
1.1.3.1 Kurzdarmsyndrom	2
1.1.3.2 Kongenitale Enteropathien	3
1.1.3.3 Motilitätsstörungen	3
1.1.4 Therapie	4
1.1.4.1 Ernährung	4
1.1.4.2 Medikamente	6
1.1.4.3 Chirurgische Therapie	6
1.1.5 Prognose	7
1.2 Urin-Diagnostik bei parenteral ernährten Kindern mit chronischem Darmversagen	8
1.2.1 Elektrolyte	8
1.2.1.1 Natrium	8
1.2.1.2 Kalium	10
1.2.1.3 Magnesium	10
1.2.1.4 Calcium und Phosphat	11
1.2.1.5 Flüssigkeitshaushalt, Hydrierung, Volumenmangel	12
1.2.2 Kreatinin-Größe-Index	13
1.3 Urin-Sammlung	14
1.4 Fragestellung und Ziele	15

2	Patienten, Material und Methoden _____	17
2.1	Ethikvotum _____	17
2.2	Studiendesign _____	17
2.3	Stichprobe _____	17
2.4	Einschlusskriterien _____	18
2.5	Ausschlusskriterien _____	18
2.6	Studienaufbau und -ablauf _____	18
2.6.1	Probensammlung bei Patienten mit Blasenkatheter _____	18
2.6.2	Probensammlung bei Patienten ohne Blasenkatheter _____	19
2.6.3	Messzeitpunkte bzw. Zeitpunkte der Urinsammlung _____	20
2.6.4	Laborparameter _____	21
2.6.5	Datenerfassung und Dokumentation _____	22
2.7	Auswertung _____	25
3	Ergebnisse _____	27
3.1	Patientencharakteristika _____	27
3.2	Zielparameter im Blut _____	29
3.2.1	Cystatin C und glomeruläre Filtrationsrate _____	29
3.3	Zielparameter im Urin _____	29
3.3.1	Natrium _____	30
3.3.1.1	Relation zwischen Natriumurinwerten zu unterschiedlichen Bestimmungszeitpunkten und Gesamtnatriumausscheidung (24 Stunden) mittels Regressionsanalyse _____	30
3.3.1.2	Dichotome Darstellung der Messwerte _____	33
3.3.2	Kalium _____	37
3.3.3	Calcium _____	38
3.3.4	Phosphat _____	41
3.3.5	Magnesium _____	42
3.3.5.1	Relation zwischen Magnesiumurinwerten zu unterschiedlichen Bestimmungszeitpunkten und Gesamtmagnesiumausscheidung (24 Stunden) mittels Regressionsanalyse _____	42

3.3.5.2	Dichotome Darstellung der Messwerte _____	45
3.3.6	Calcium-Kreatinin-Ratio _____	47
3.3.7	Phosphat-Kreatinin-Ratio _____	49
3.3.8	Magnesium-Kreatinin-Ratio _____	51
3.3.9	Urin-Sammelmenge _____	55
3.3.10	Natrium-Kalium-Ratio _____	56
3.3.10.1	Cut-off < 1:1 _____	56
3.3.10.2	Cut-off < 2:1 _____	57
3.3.11	Spezifisches Gewicht _____	58
3.4	Zusammenfassung _____	59
4	Diskussion _____	62
4.1	Methoden _____	62
4.2	Patientenkollektiv _____	63
4.3	Interpretation der Serumparameter und Nierensonographie _____	64
4.4	Urinparameter _____	65
4.4.1	Natrium _____	66
4.4.2	Kalium _____	67
4.4.3	Calcium und Phosphat _____	68
4.4.4	Magnesium _____	68
4.4.5	Calcium-Kreatinin-Ratio _____	69
4.4.6	Phosphat-Kreatinin-Ratio _____	70
4.4.7	Magnesium-Kreatinin-Ratio _____	70
4.4.8	Urin-Sammelmenge _____	70
4.4.9	Natrium-Kalium-Ratio _____	71
4.4.9.1	Cut-off <1:1 _____	71
4.4.9.2	Cut-off < 2:1 _____	71
4.4.10	Spezifisches Gewicht _____	72
4.5	Limitierende Faktoren und mögliche Fehlerquellen _____	72
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung _____	74
6	Literaturverzeichnis _____	76

7	Anhang _____	81
8	Erklärung zum Eigenanteil _____	90
9	Danksagung _____	91

### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.	Urinprobenentnahme bei Patienten mit Blasenkatheter. ....	19
Abbildung 2.	Messzeitpunkte bei einem Patienten mit einer PN-Infusionsdauer von 6 Stunden und einem PNFI von 18 Stunden. ....	20
Abbildung 3.	Messzeitpunkte bei einem Patienten mit einer PN-Infusionsdauer von 10 Stunden und einem PNFI von 14 Stunden. ....	21
Abbildung 4.	Probenprotokoll. ....	23
Abbildung 5.	Box-plots für die Körpergröße Jungen vs. Mädchen.....	27
Abbildung 6.	Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Natrium-Werte (in mmol/l). ....	31
Abbildung 7.	Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich von zwei Messungen der Natriumausscheidung über den Urin aus dem Sammelurin_6h+x und 24h-Sammelurin (in mmol/l). ....	32
Abbildung 8.	Erweitertes Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich Sammelurin_6h+x und 24h-Sammelurin. ....	33
Abbildung 9.	Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Kalium-Werte (in mmol/l). ....	38
Abbildung 10.	Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Calciumausscheidung über den Urin aus dem SU_6h+x und 24h-Sammelurin. ....	39
Abbildung 11.	Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Calcium-Werte (in mmol/l).....	40
Abbildung 12.	Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Phosphat-Werte (in mmol/l).....	42
Abbildung 13.	Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Magnesium-Werte (in mmol/l). ....	44

Abbildung 14. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Magnesiumausscheidung über den Urin aus dem Spot_B und 24h-Sammelurin. ....	45
Abbildung 15. Darstellung der Calcium-Kreatinin-Ration (in mmol/mmol Kreatinin).....	48
Abbildung 16. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Calcium-Kreatinin-Ratio aus dem Spot_2 und 24h-Sammelurin. ....	49
Abbildung 17. Darstellung der Phosphat-Kreatinin-Ratio-Werte (in mmol/mmol Kreatinin).....	50
Abbildung 18. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Phosphat-Kreatinin-Ratio über den Urin aus dem Spot_B und 24h-Sammelurin. ....	51
Abbildung 19. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Magnesium-Kreatinin-Ratio aus dem SU_6h+x und 24h-Sammelurin. ....	52
Abbildung 20. Erweitertes Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der Messung von Magnesium-Kreatinin-Ratio aus dem SU_6h+x und 24h-Sammelurin. ....	53
Abbildung 21. Darstellung der Magnesium-Kreatinin-Ratio (in mmol/mmol Kreatinin).....	54
Abbildung 22. Darstellung der Urinsammelmenge (in ml). ....	55

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Zusammenfassung von verwendeten Elektrolytnormwerten und deren Bedeutung bei dem Krankheitsbild.....	13
Tabelle 2. Definitionen der verwendeten Statistikparameter. ....	26
Tabelle 3. Grunderkrankung und Diagnosen der Studienpatienten mit jeweiliger Anzahl. ....	28
Tabelle 4. Deskriptive Statistik für Natrium-Ausscheidung im Urin.....	31
Tabelle 5. Hyponatriurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natriumausscheidung über den Urin von <20 mmol/l.....	34

Tabelle 6. Hyponatriurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natriumausscheidung über den Urin von <30 mmol/l.....	35
Tabelle 7. Hyponatriurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natriumausscheidung über den Urin von <40 mmol/l (für Spot_A, Spot_1, Spot_B und Spot_2) und <50 mmol/24h (für 6h- und 6h+x-Sammelurin).....	36
Tabelle 8. Deskriptive Statistik für Kalium-Ausscheidung im Urin. ....	37
Tabelle 9. Deskriptive Statistik für Calcium-Ausscheidung im Urin. ....	40
Tabelle 10. Deskriptive Statistik für Phosphat-Ausscheidung im Urin. ....	41
Tabelle 11. Deskriptive Statistik für Magnesium-Ausscheidung im Urin.....	43
Tabelle 12. Hypomagnesiurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Magnesiumausscheidung über den Urin von <1,4 mmol/l. ....	46
Tabelle 13. Hypomagnesiurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Magnesiumausscheidung über den Urin von <0,5 mmol/l. ....	47
Tabelle 14. Deskriptive Statistik für Calcium-Kreatinin-Ratio im Urin. ....	47
Tabelle 15. Deskriptive Statistik für Phosphat-Kreatinin-Ratio-Ausscheidung im Urin.....	50
Tabelle 16. Deskriptive Statistik für Magnesium-Kreatinin-Ratio im Urin.....	54
Tabelle 17. Deskriptive Statistik für Urin-Sammelmenge. ....	55
Tabelle 18. Dehydrierung: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natrium-Kalium-Ratio von <1:1.....	56
Tabelle 19. Dehydrierung: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natrium-Kalium-Ratio von <2:1.....	57
Tabelle 20. Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off des spezifischen Gewichts von >1,03 g/ml.....	58
Tabelle 21. Messzeitpunkte mit der größten Übereinstimmung mit dem Goldstandard.....	60
Tabelle 22. Charakteristika der Studienpatienten.....	81

## **Abkürzungsverzeichnis**

AUC Area under the curve, Fläche unter der Kurve

CDV Chronisches Darmversagen

CIPO Chronische intestinale Pseudobstruktion

CPCS Center for Pediatric Clinical Studies, Zentrum für pädiatrische klinische Studien

eGFR errechnete glomeruläre Filtrationsrate

HPN home parenteral nutrition, heimparenterale Ernährung

IFALD Intestinal Failure Associated Liver Disease, Darmversagen-assoziierte Hepatopathie

KDS Kurzdarmsyndrom

KG Körpergewicht

MMIHS Megazystis-Mikrokolon-Intestinale Hypoperistaltik-Syndrom

MVID Microvillus Inclusion Disease, Mikrovillus Einschlusskörperchen-Erkrankung

NEK Nekrotisierende Enterokolitis

NPV negative predictive value, negativer prädiktiver Wert

OR Odds Ratio

PIPO pädiatrische intestinale Pseudoobstruktion

PN Parenteral nutrition, parenterale Ernährung

PNFI Parenteral nutrition free interval, Infusionsfreies Intervall

PPV positive predictive value, positiver prädiktiver Wert

PTH Parathormon

RSBL residual small-bowel length, residuelle Dünndarmlänge

SBL small bowel length, Dünndarmlänge

SD standard deviation, Standardabweichung

SIBO small intestinal bacterial overgrowth, Dünndarm-Bakterienüberwucherung

SU Sammelurin

YI Youden Index

Z.n. Zustand nach

## **1 Einleitung**

### **1.1 Chronisches Darmversagen**

#### **1.1.1 Definition**

Der Begriff Darmversagen beschreibt die Unfähigkeit des Gastrointestinaltraktes aufgrund einer kritischen Verminderung funktionaler Darmmasse, die Energie-, Flüssigkeit-, Makro- und Mikronährstoffbilanz aufrechtzuerhalten. Hieraus resultiert die Abhängigkeit betroffener Patienten von einer intravenösen Zufuhr von Nährstoffen, Wasser bzw. Elektrolyten. Mögliche Auslöser bei Erwachsenen und Kindern sind das Kurzdarmsyndrom, intestinale Dysmotilität, mukosale Enteropathien, fistulierende Erkrankungen, mechanische intestinale Obstruktionen, oder krankheitsassoziierte verminderte Absorptionsfähigkeit. (1)

Das Darmversagen wird anhand der Krankheitsdauer und Prognose in drei Gruppen eingeteilt:

- Typ I (akut): von kurzer Dauer und normalerweise selbst-limitierend.
- Typ II (akut prolongiert): häufig bei metabolisch instabilen Patienten; eine komplexe multidisziplinäre Betreuung und eine parenterale Ernährung über Wochen oder Monate ist notwendig.
- Typ III (chronisch): bei metabolisch stabilen Patienten; heimparenterale Ernährung über Monate oder Jahre. Dieser Zustand kann reversibel oder irreversibel sein, abhängig von der zugrunde liegenden Diagnose und der eingesetzten Therapie. (2)

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Chronisches Darmversagen (CDV) ist das seltenste und am wenigsten bekannte Organversagen. (3) Die Prävalenz der heimparenteralen Ernährung (HPN) bei chronischem Darmversagen in Europa beträgt etwa 5 bis 20 Fälle pro einer Millionen Einwohner, ausgenommen Patienten in einem terminalen Stadium einer onkologischen Erkrankung. (3) Circa die Hälfte aller Patienten mit

der Diagnose Darmversagen sind Kinder (13,7 Patienten pro 1 Million Einwohner). (1, 4)

Die Inzidenz des Kurzdarmsyndroms beträgt 24,5 Fälle pro 100.000 Lebendgeburten. Bei Frühgeborenen liegt die Inzidenz deutlich höher: 7 Fälle pro 100.000 Lebendgeburten. (5, 6)

### **1.1.3 Ätiologie**

Die häufigsten Ursachen des chronischen Darmversagens bei Kindern sind das Kurzdarmsyndrom, mukosale Enteropathien (z.B. Tufting-Enteropathie) und schwere Störungen der gastrointestinalen Motilität (pädiatrisch intestinale Pseudoobstruktion (PIPO)). Auch Mischformen sind anzutreffen, wie zum Beispiel bei der komplexen Gastroschisis, bei welcher Kurzdarmsyndrom und Darmmotilitätsstörung gemeinsam auftreten können. Wird die Darminsuffizienz durch eine orale oder enterale Ernährung nicht kompensiert, können Wachstum, Entwicklung und Überleben des Kindes nicht sichergestellt werden.

#### 1.1.3.1 Kurzdarmsyndrom

Das Kurzdarmsyndrom wird als eine Einschränkung der resorptiven Kapazität aufgrund einer stark reduzierten Darmschleimhautoberfläche definiert. (7) Es ist die häufigste Ursache des Darmversagens bei Kindern. (8) Zumeist resultiert der Darmverlust aufgrund angeborener oder erworbener Erkrankungen in der Früh- oder Neugeborenenperiode. (8) Die Tatsache einer verbliebenen Restdünndarmlänge von weniger als 10% der für das (Gestations-)Alter erwarteten Darmlänge, wird als Ultrakurzdarmsyndrom bezeichnet. (9)

Das *Pediatric Intestinal Failure Consortium*, ein internationales Konsortium, welches 16 medizinische Zentren aus den USA und Kanada einschließt, listet die häufigsten Krankheiten, die bei Kindern zu einem Kurzdarmsyndrom führen in folgender, absteigender Häufigkeit auf:

- nekrotisierende Enterokolitis (NEK) – 26%
- Gastroschisis – 16%
- intestinale Atresie – 10%
- Volvulus – 9%

- Aganglionose bei Morbus Hirschsprung – 4%. (10)

Charakteristische Symptome sind Diarrhö, Fettstühle, Unterernährung und Dehydratation, wobei sich die Schwere stark von Patient zu Patient unterscheiden kann. (3)

#### 1.1.3.2 Kongenitale Enteropathien

Kongenitale Enteropathien umfassen eine ätiologisch heterogene Gruppe von sehr seltenen Erkrankungen, die zu einem Darmversagen bereits im Säuglings- und Kleinkindalter führen können. (11) Es handelt sich um Enterozytendefekte bzw. Störungen der Enterozytendifferenzierung und -polarisation, welche sekretorische wie osmotische Verluste und somit massive Diarrhoen auslösen können. (11) Die meisten Kinder mit dieser Erkrankung sind auf eine langfristige bis lebenslange heimparenterale Ernährung und gegebenenfalls auf eine intestinale Transplantation angewiesen. (12)

#### 1.1.3.3 Motilitätsstörungen

Gerichtete Motilität ist eine Voraussetzung für die Passage des Darminhaltes entlang des gastrointestinalen Traktes. Ist die regelrechte Transportfunktion gestört, entsteht das klinische Bild eines chronischen Ileus und es sind weder suffiziente Absorption noch Resorption möglich. Intestinale Motilität wird durch das enterale Nervensystem gesteuert, welches die Signale zur Kontraktion der glatten Muskulatur gibt, so dass Motilitätsstörungen entweder durch eine Fehlfunktion des enteralen Nervensystems oder der Muskulatur entstehen. Zur Gruppe der Motilitätsstörungen, welche zu einem Darmversagen führen können, gehören: PIPO, Gastroschisis und langstreckiger Morbus Hirschsprung. (11)

Somit unterscheidet sich das Ursachenspektrum für das chronische Darmversagen bei Kindern erheblich von dem bei erwachsenen Patienten. Bei Letzteren stellt das Kurzdarmsyndrom ebenfalls die häufigste Ursache dar, aber es überwiegen erworbene Erkrankungen: ausgedehnte chirurgische Resektionen beispielsweise aufgrund von Tumoren, mesenterialen Ischämien, Morbus Crohn, familiären Polyposis-Erkrankungen und Bestrahlungsentertiden. (13)

### **1.1.4 Therapie**

Die Behandlung des chronischen Darmversagens bei Kindern verfolgt drei wesentliche Ziele. Das erste Ziel ist eine ausreichende Ernährung, welche Wachstum und Entwicklung des Kindes ermöglicht und die intestinale Adaptation fördert. (14) Letztere, die intestinale Adaptation, stellt einen kompensatorischen Anpassungsprozess des verbliebenen Restdarmes zur Funktionssteigerung dar und ist wesentlicher Therapiebaustein für das zweite Ziel: die Unabhängigkeit von parenteraler Ernährung und Flüssigkeitszufuhr; ein Zustand, welcher als enterale Autonomie bezeichnet wird. (15) Das dritte Ziel ist die Vermeidung und rechtzeitige Behandlung von Komplikationen der Grunderkrankung und parenteralen Langzeit-Ernährung. (14)

Die multidisziplinären Behandlungsprogramme der intestinalen Rehabilitation haben sich hierbei als erfolgreichste Strategie herauskristallisiert. (16)

#### **1.1.4.1 Ernährung**

Die Ernährung als variable Kombination aus oral-enteraler und parenteraler Ernährung stellt die primäre Therapie bei chronischem Darmversagen dar. Es sollte immer eine, selbst minimale, oral-enterale Ernährung etabliert werden, weil dies der sicherste und physiologische Weg ist. (11) Intraluminale Nährstoffe fördern den Prozess der intestinalen Adaptation direkt und auch indirekt über die Freisetzung gastrointestinaler Wachstumshormone. Darüber hinaus werden bei oraler Ernährung - auch in nutritiv nicht relevanten Mengen - die Saug- und Schluckfunktionen des Kindes entwickelt, ein wichtiger Meilenstein auch im Hinblick auf das langfristige Ziel die parenterale Ernährung im Verlauf beenden zu können. (11)

Die heimparenterale Ernährung stellt die Therapie der Wahl für die meisten Kinder mit Darmversagen dar und erfolgt über einen implantierten Langzeitgefäßkatheter. (17) Das Ziel der parenteralen Ernährung ist es, den Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Nährstoffbedarf des Kindes zur Verfügung zu stellen. (1) Parenterale Ernährung enthält eine komplexe Mischung notwendiger Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Proteine, Fette), Elektrolyte und Mikronährstoffe (Spurenelemente, Vitamine), die intravenös appliziert wird. (7)

Die Zusammensetzung der parenteralen Ernährung richtet sich nach dem individuellen Flüssigkeits-, Elektrolyt-, Energie-, Makro- und Mikronährstoffbedarf des einzelnen Kindes. (1, 7, 15) Weiterhin sollen alters- und reifeabhängige Veränderungen des Stoffwechsels und die klinische Situation, d.h. die Restfunktion des Darms und das Ausmaß der Malabsorption, berücksichtigt werden. (1, 18) Dabei besteht eine große Spannbreite zwischen den pädiatrischen Patienten, die von unreifen Frühgeborenen bis hin zu übergewichtigen Jugendlichen reicht, und ihrem individuellen Bedarf, was eine besondere Herausforderung bei der Durchführung und individuellen Steuerung der PN darstellt. So ist der Flüssigkeits- und Nährstoffbedarf eines Neugeborenen pro Kilogramm Körpergewicht höher als der den älteren Kindern und Erwachsenen. Das Vorgehen unterscheidet sich deshalb erheblich von dem Vorgehen bei erwachsenen Patienten. (18) Parenterale Ernährung sollte so lange verabreicht werden, bis eine ausreichende Zufuhr und Wachstum mit einer oralen oder enteralen Ernährung allein erreicht werden können. (11)

Die parenterale Ernährung wird je nach individueller Verträglichkeit bzw. Toleranz über mehrere Stunden bis zu 24 Stunden pro Tag verabreicht. Pausenzeiten ohne Verbindung zu einem Infusionssystem ermöglichen Patienten Alltagsaktivitäten, wie Besuch von Kindergarten und Schule, vergleichbar zu Gleichaltrigen nachzugehen und sind ein wichtiger Faktor in der Lebensqualität. Die Etablierung bzw. das Verlängern eines PN-freien Intervalls (englisch *PNFI*) sind daher ein wichtiges Ziel im Management dieser Patientengruppe.

Parenterale Ernährung ermöglicht das Überleben des Kindes mit Darmversagen, kann aber auch zu einer Vielzahl von Komplikationen führen, wie Katheter-assoziierte Probleme: Infektionen, Sepsis, Thrombose; aber auch Osteopathie, Nieren- und Gallensteine sowie die mit dem Darmversagen assoziierte Hepatopathie (IFALD). (12, 14, 15)

Die IFALD ist vermutlich eine der relevantesten und schwerwiegenden Komplikationen, die bei Kindern unter einer Langzeit-PN auftreten kann. (11) Fettlebererkrankung, Leberfibrose oder Cholestase können sich entwickeln und

zur Notwendigkeit der Leber- und Darmtransplantation führen. (19) Die Risikofaktoren für eine Leberschädigung bei diesen Patienten sind vielfältig und umfassen beispielsweise rezidivierende (z.B. Katheter-assoziierte) Sepsis-Episoden, die parenterale Ernährung selbst, die bakterielle Überwucherung des Dünndarms (SIBO) mit mukosaler Barrierestörung und Translokation von Enterotoxinen, welche die Leberfunktion negativ beeinflussen. (11)

Spezifische PN-assoziierte Faktoren sind eine inadäquate Versorgung mit Aminosäuren, Gabe von exzessiven Glukosemengen, PN-Infusionsdauer, eine unangemessene Verwendung von Lipidemulsionen sowie Mikronährstoff-Ungleichgewicht. (11)

Um PN-assoziiertes Leberschädigung vorzubeugen, sollte auf eine bedarfsgerechte PN-Menge, ein PN-freies Intervall von mindestens 2-6 Stunden pro Tag und Vermeidung bzw. unverzügliche Behandlung von Infektionen geachtet werden. (20)

Prävention und rechtzeitige Therapie von Komplikationen ist wichtig für das Patientenüberleben und eine erfolgreiche intestinale Rehabilitation. (3) Deshalb sind regelmäßige klinische, laborchemische (Blut- und Urindiagnostik) und apparative Kontrollen, einschließlich des Monitorings der Flüssigkeitsbilanz, des Säuren-Basen- und des Elektrolythaushalts sowie des Blutzuckers, Kontrolle der Entwicklung des Körpergewichts, der Körpergröße und des Kopfumfangs, bei Kindern mit Darmversagen unter parenteraler Ernährung unerlässlich. (14, 21)

#### 1.1.4.2 Medikamente

Es gibt viele medikamentöse Therapieansätze, die bei Kindern mit Darmversagen angewendet werden, wie z.B. sekretions-, motilitätshemmende und absorptionsfördernde Substanzen. (15)

#### 1.1.4.3 Chirurgische Therapie

Generell sollten Operationen am Darm bei Patienten, die ein Risiko für die Entwicklung eines Darmversagens haben, möglichst darmschonend unter Erhalt größtmöglicher Rest-(Dünn-)darmlänge durchgeführt werden. (15)

Chirurgische Maßnahmen im weiteren Verlauf umfassen die rekonstruktive Chirurgie mit Wiederherstellung regelrechter Darmanatomie und Beseitigung mechanischer Transporthindernisse bzw. Korrektur pathologisch distendierter Abschnitte, die Stoma-Chirurgie und Darmverlängerungsoperationen.

In manchen Fällen können die Komplikationen des chronischen Darmversagens zur Notwendigkeit der Evaluation einer Darmtransplantation führen. Mögliche Ursachen sind ein assoziiertes Leberversagen oder Komplikationen, welche mit dem zentralvenösen Katheter assoziiert sind, z.B. fehlende Gefäßzugangsmöglichkeiten oder nicht beherrschbare rezidivierende Sepsisepisoden. (17, 22) In solchen Fällen kann eine Darmtransplantation die einzig verbliebene Option zum langfristigen Überleben darstellen. (11) Eine Darmtransplantation ist jedoch risikoreich und die Indikation für die Operation sollte daher streng überprüft werden. Ziel der Maßnahmen der intestinalen Rehabilitationsprogramme ist es, die Darmtransplantation zu vermeiden.

### **1.1.5 Prognose**

Die wichtigsten prognostischen Faktoren für das Überleben und die intestinale Adaptation sind die verbliebene Dünndarmlänge (SBL), der Erhalt der Ileozökalklappe (Bauhin-Klappe), die intestinale Kontinuität sowie der Erhalt und die Länge des Colons. (23, 24) Ein wesentlicher Teil der Patienten mit Darmversagen wird in der Lage sein bei ausreichender Zeit und Unterstützung der intestinalen Adaptation, sich von der PN zu entwöhnen und eine enterale Autonomie zu erreichen. Aktuelle Zahlen beziffern das Erreichen der enteralen Autonomie innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung bei Kindern mit CDV mit 52%. (25)

In der letzten Zeit wird das Konzept einer intestinalen Rehabilitation für das Management von Kurzdarmsyndrom verwendet. Die Kinder werden in einem spezialisierten Zentrum durch ein multidisziplinäres Team betreut, welches unter anderem aus Chirurgen, Gastroenterologen, Neonatologen, Ernährungsberatern, Physio-, Ergo- und Psychotherapeuten, sozialen Beratern und in Umgang mit PN und zentralen venösen Kathetern erfahrenen Fachpflegekräften besteht. (11, 26)

## 1.2 Urin-Diagnostik bei parenteral ernährten Kindern mit chronischem Darmversagen

Urindiagnostik ist ein etabliertes Diagnostikum zum Monitoring und Anpassung der parenteralen Ernährung bei Kindern mit Darmversagen. (13, 27) Über die Urindiagnostik lassen sich u.a. die Ausscheidung von Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Chlorid, Magnesium und Kreatinin messen sowie bei Proteinurie eine Proteindifferenzierung vornehmen. Zudem ist die Bestimmung des spezifischen Gewichtes, des pH-Wertes, der Osmolalität, der glomerulären Filtrationsrate und klinisch relevanter Quotienten bzw. Parameter (wie z.B. Kreatinin-Clearance, Cystatin C-Clearance,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Ratio, Analyt-zu-Kreatinin-Ratio, Kreatinin-Größe-Index) möglich.

Es ist hervorzuheben, dass die Messung einiger Laborparameter im Urin, die zur Bestimmung der Versorgung des Körpers mit Mineralien verwendet werden, der Messung im Serum überlegen ist. So spiegelt zum Beispiel die Natrium-Konzentration im Urin die Gesamtversorgung des Körpers mit Natrium exakter wider als die Konzentration im Serum, und der Natriummangel kann schneller erkannt werden. (14, 28) Auch die Magnesium-Konzentration im Urin sinkt früher als die Konzentration im Serum ab und ist damit ein zuverlässigerer Indikator einer Magnesium-Unterversorgung. (3, 29)

Weiterhin ist es erforderlich zur Prophylaxe respektive Diagnostik von Osteopathie und nephrologischen Komplikationen (wie Nephrokalzinose, Urolithiasis, Niereninsuffizienz) unter parenteraler Langzeiternährung die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie die Exkretion von Calcium, Phosphat, Citrat und Oxalat im Urin zu bestimmen.

### 1.2.1 Elektrolyte

#### 1.2.1.1 Natrium

Bei Patienten mit einem chronischen Darmversagen kann es zu einem relevanten Natriumverlust durch Diarrhoe oder über das Stoma kommen. Pironi nennt als Hauptrisikofaktoren für einen Natriummangel bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom ein Jejunostoma mit einer Restlänge vom Dünndarm  $< 100$  cm, ein KDS ohne Kolonkontinuität und eine gastrale Hypersekretion. (3)

Natrium ist essenziell für das Wachstum. O`Neil *et al.* zeigten, dass eine Natriumunterversorgung allein zu einer Wachstums- und Gedeihstörung bei Kindern führen kann und betonte die Wichtigkeit von Natrium-Monitoring bei Patienten mit hohem Stoma-Verlust. (30)

Mögliche Zeichen von Wasser- und Natriumdefizit sind rascher Gewichtsabfall, posturale systolische Hypotension, reduzierte Urinausscheidung und in schweren Fällen ein erhöhtes Serumkreatinin und Harnstoff.

Es konnte gezeigt werden, dass unerkannter Natriummangel bei Kindern mit Darmversagen zu einer Gedeihstörung führen und durch eine Natrium-Substitution verbessert werden kann. (31)

Bei einer unzureichenden Natrium-Substitution oder erhöhtem Natrium-Verlust kann das Serum-Natrium durch einen kompensatorischen Hyperaldosteronismus, verstärkte Kaliurese und reduzierte renale Natriumausscheidung trotzdem im Normbereich gehalten werden. (19) Somit weisen niedrige Natrium-Konzentrationen im Urin bei dieser Patientengruppe mit Darmversagen auf einen Natrium-Mangel hin, welcher zu einer kompensatorischen renalen Natriumrückresorption führt. (28, 32) Messung der Natrium-Konzentration im Urin ist folglich eine effektive Methode, um zu überprüfen, ob eine zusätzliche intravenöse oder enterale Natrium-Gabe notwendig ist. (28) Für die Beurteilung des Natriumhaushaltes ist ein 24-Stunden-Sammelurin notwendig. (33) Dieser Goldstandard in der Diagnostik kann die Schwankungen im Tagesverlauf berücksichtigen: individuelle Pausenzeiten von intravenöser Infusion, oral-enterale Flüssigkeits- und Nährstoffaufnahme. Eine Natrium-Ausscheidung  $< 35$  mmol/d ist ein möglicher Hinweis auf eine inadäquate Natrium- und Wasserabsorption bzw. zu geringe parenterale Zufuhr. (13)

Pedersen *et al.* haben nachgewiesen, dass auch eine Messung der Natrium-Ausscheidung aus einer Spontanurinprobe morgens oder mittags eine 24 Stunden-Natriumurinexkretion gut einschätzen und dementsprechend eine Natriumunterversorgung bei erwachsenen Patienten mit Ileostoma, jedoch ohne TPN, frühzeitig erkennen kann. (33) Auch Nightingale *et al.* beschreiben die

Messung der Natrium-Konzentration in einer zufälliger Urinprobe bei erwachsenen Patienten mit KDS als die hilfreichste Maßnahme für Detektion der Natrium-Mangel. (34)

Dagegen beschreibt Wan, dass die Messungen von Natrium im Spontanurin nur schwach die 24h-Natriurese abbilden. (35)

In der Literatur gibt es unterschiedliche Grenzwerte für Natriumkonzentration im Urin, ab wann ein Natriummangel im Körper anzunehmen ist und eine Indikation für die Erhöhung der Natriumzufuhr über parenterale Ernährung besteht. Kocoshis *et al.* empfehlen die Anpassung der Natriummenge in der parenteralen Ernährung mit dem Ziel, dass die Natrium-Konzentration im Urin mindestens 30 mmol/l beträgt und die Natrium-/Kalium-Ratio etwa 1:1 (vgl. Tabelle 1). (19) In weiteren Publikationen wird sogar eine Natrium-/Kalium-Ratio von 2:1 als Ziel empfohlen als Maß einer ausreichenden Hydrierung. (11, 12) Eine Natriumkonzentration im Urin  $< 10$  mmol/l wird als erheblicher Natriummangel betrachtet, welcher eine Substitution benötigt. (3, 34)

#### 1.2.1.2 Kalium

Kalium ist das wichtigste intrazelluläre Kation und der Kalium-Haushalt korreliert mit der Muskelmasse. (36)

Haupttrisikofaktoren für ein Kalium-Defizit bei Kindern mit Kurzdarmsyndrom sind ein Jejunostoma mit einer Dünndarm-Restlänge  $< 50$  cm, ein sekundärer Hyperaldosteronismus aufgrund einer Dehydratation und ein Magnesium-Mangel. (3) Der Normbereich der Kaliumausscheidung über den Urin wird mit 25-80 mmol/l angegeben. (37)

#### 1.2.1.3 Magnesium

Magnesium im Urin trägt durch die Bindung von Oxalat zur Prophylaxe einer Nierensteinbildung bei. Erniedrigtes Magnesium im Urin stellt daher einen der Risikofaktoren für die Entwicklung der Nephrolithiasis dar. (3) Darüber hinaus sind mögliche klinische Zeichen der Hypomagnesiämie körperliche Schwäche sowie kardiovaskuläre und neuromuskuläre Symptome.

Die Messung von Magnesium im Urin kann der Messung im Blut überlegen sein, da das Magnesium im Urin früher als im Blut fällt. (3) Bei Magnesium im Urin  $< 1,4$  mmol/l liegt eine Hypomagnesiurie vor, bei Werten  $< 0,5$  mmol/l spricht man von einer schweren Hypomagnesiurie (siehe Tabelle 1). (38)

Bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom tritt regelmäßig eine Magnesium-Unterversorgung auf. (3) Der wesentliche zugrundeliegende Pathomechanismus ist einerseits eine Magnesium-Malabsorption bei Funktionsverlust bzw. Fehlen von Ileum und rechtseitigem Kolon und andererseits eine Chelation mit nicht resorbierten Fettsäuren im Darmlumen. (3) Ziel der Magnesiumsubstitution bei Patienten mit chronischem Darmversagen sollte eine normwertige Magnesium-Ausscheidung im Urin sein. (3, 29)

Zu beachten ist, dass bei dehydrierten Patienten der sekundäre Hyperaldosteronismus zu einer erhöhten renalen Magnesium-Ausscheidung führen kann. (3) In diesem Fall ist eine Optimierung der Flüssigkeitszufuhr der wichtigste Schritt zur Behandlung der Hypomagnesiämie. (34)

Niedriges Magnesium im Serum beeinträchtigt die Sekretion und die Funktion von Parathormon (PTH). (3)

#### 1.2.1.4 Calcium und Phosphat

Calcium ist physiologisch an der Blutgerinnung, Muskelkontraktion, Erregungsübertragung sowie der Hormonausschüttung beteiligt. Phosphat spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Säure-Base-Haushalts und des Energiestoffwechsels. Die beiden Mineralien befinden sich als  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  im Zahn- und Knochengewebe. Klinische Symptome bei einem Calcium-Mangel sind Parästhesien, Tetanie und Knochendemineralisierung.

Patienten unter parenteraler Ernährung haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Osteopenie oder anderen metabolischen Knochenerkrankungen. (39) Eine der möglichen Ursachen ist eine unzureichende Calciumzufuhr. (40)

Die Absorption von Calcium erfolgt vorwiegend im Duodenum, eine proximale Dünndarmresektion kann die Absorption von Calcium beeinträchtigen. (20)

Ghazali *et al.* 1974 konnten zeigen, dass die Calcium/Kreatinin-Konzentration aus der morgendlichen Spotprobe mit hoher Sicherheit eine 24 Stunden-Urin-Calciumexkretion vorhersagen kann. (41) Mihatsch und Kollegen zeigten, dass eine Messung von Calcium und Phosphat aus 6 Stunden-Sammelurin die Werte aus 24 Stunden-Sammelurin bei gesunden Neugeborenen gut voraussagen und selbst die einzelnen Spoturinproben einen hohen positiven prädiktiven Wert haben. (42) Die Messung der Calcium- und Phosphat-Konzentration in Spoturinproben wurde bereits als einfache Methode zur Einschätzung der Mineralstoff-Homöostase und der Anpassung der Ca- und P-Zufuhr bei Kindern vorgeschlagen. (18, 42, 42, 43) Bei einem Mangel von Calcium oder Phosphat im Körper werden diese Ionen maximal tubulär resorbiert und sind in der Urinprobe nicht nachweisbar.

#### 1.2.1.5 Flüssigkeitshaushalt, Hydrierung, Volumenmangel

Die Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushalts ist eine zentrale Komponente in der Versorgung des Patienten mit Darmversagen. Bei Mangelzuständen können Dehydratation, metabolische Entgleisung, rascher Gewichtsverlust und Müdigkeit auftreten. Eine chronische unbehandelte Dehydratation kann darüber hinaus zu Nephrolithiasis und einer Niereninsuffizienz führen. (44)

Das Kolon spielt eine zentrale Rolle bei der Absorption von Wasser, Elektrolyten und kurzkettigen Fettsäuren. Im Vergleich zu Jejunum und Ileum findet im Kolon die langsamste Darmpassage statt und Wasser sowie Natrium werden am effektivsten resorbiert. Hingegen findet sich bei Patienten nach einer ausgedehnten Dünndarmresektion und ohne Dickdarm (zum Beispiel, Patienten mit einem Jejunostoma) ein hohes Risiko für Dehydratation und Elektrolytmangel. (24) Diese Patienten benötigen eine Langzeit-PN bzw. parenterale Flüssigkeitszufuhr.

Bei Fehlen der Ileozökalklappe entwickelt sich konsekutiv eine verkürzte intestinale Transitzeit, so dass auch diese restdarmanatomische Besonderheit zu einem erhöhte Flüssigkeit- und Nährstoffverlust führen kann. (20)

Um den Flüssigkeitsstatus des Patienten zu beurteilen, müssen Flüssigkeitszufuhr und -verlust über Stuhlgang (bzw. Stoma) sowie der

Elektrolytstatus im Blut und Urin gemeinsam betrachtet werden. Die 24h-Urinsammlungen spiegelt häufig indirekt die intestinale Wasserabsorption wider. (13) Die Natrium-Kalium-Ratio kann ebenfalls Hinweise auf den Flüssigkeitshaushalt geben und Rückschlüsse auf einen sekundären Hyperaldosteronismus als Ausdruck eines Volumenmangels zulassen. (45)

### 1.2.2 Kreatinin-Größe-Index

Für die Beurteilung der Skelettmuskelmasse kann neben der Messung des Oberarmmuskelumfanges auch ein Kreatinin-Größe-Index berechnet werden. Fast die gesamte Kreatininmenge befindet sich in der Muskulatur und es wird beinahe vollständig über die Niere ausgeschieden. (46)

Um die Muskelmasse beurteilen zu können, verwendet man Kreatinin-Größe-Index: Gemessene 24h-Kreatininausscheidung/erwartete Kreatininausscheidung \*100. (47)

*Tabelle 1. Zusammenfassung von verwendeten Elektrolytnormwerten und deren Bedeutung bei dem Krankheitsbild.  
CDV, Chronisches Darmversagen. KDS, Kurzdarmsyndrom. KG, Körpergewicht. PN, parenterale Ernährung.*

Elektrolyt	Bedeutung im Kontext des pädiatrischen CDV	Norm- bzw. Zielbereich	Literaturquelle
Natrium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essenziell für das Wachstum und Gedeihen</li> <li>• Hoher Verlust über Stoma oder Diarrhoe</li> </ul>	>30 mmol/l	(19, 27, 48)
		> 20 mmol/l	(45, 48)
		Erheblicher Natriummangel: <10 mmol/l	(3, 34, 49)
Kalium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korreliert mit der Muskelmasse</li> <li>• Wird für die Berechnung der Natrium/Kalium-Ratio benutzt</li> </ul>	25-80 mmol/l	(37, 50)
Natrium/Kalium-Ratio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wird für die Einschätzung des Flüssigkeitshaushalts und Erkennung einer Dehydratation benutzt</li> </ul>	> 1:1	(19)
		> 2:1	(11)

Magnesium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesiummangel häufig bei KDS</li> <li>• Mangel stellt ein Risikofaktor für die Entwicklung von Nephrolithiasis dar</li> </ul>	Hypomagnesiurie: < 1,4 mmol/l	(38)
		Schwere Hypomagnesiurie: < 0,5 mmol/l	
Calcium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten unter PN erhöhtes Risiko für Osteopenie und andere metabolische Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-10 Jahre Jungen: 2,3-3,6 mmol/24h</li> <li>• 6-10 Jahre Mädchen: 1,2-2,1 mmol/24h</li> <li>• 10-14 Jahre Jungen: 3,7-5,5 mmol/24h</li> <li>• 10-14 Jahre Mädchen: 2,3-4,2 mmol/24h</li> </ul>	(50)
		>1 Monat–14 Jahre: 0,09 (0,03–0,19) mmol/kg KG/24h	(51)
Phosphat		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-10 Jahre Jungen: 23,3-29,1 mmol/24h</li> <li>• 6-10 Jahre Mädchen: 13,6-19,6 mmol/24h</li> <li>• 10-14 Jahre Jungen: 34,3-45,8 mmol/24h</li> <li>• 10-14 Jahre Mädchen: 25,8-36,3 mmol/24h</li> </ul>	(50)
Spezifisches Gewicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gibt Hinweise zu dem Hydratationsstatus und der Nierenfunktion</li> </ul>	< 1,03 g/ml	(12)

### 1.3 Urin-Sammlung

Die 24h-Urinsammlung wird derzeit bezüglich ihrer Repräsentanz für die Mineralienversorgung und verschiedene Aspekte der Nierenfunktion als Goldstandard angesehen. Schwankungsbedingte Veränderungen der Urinausscheidung über den Tag können so erfasst werden, bedingt z.B. durch individuelles Ess-/Trinkverhalten, Nüchternzeiten, Schlaf-/Wachphasen mit

veränderter körperlicher Aktivität und die in vielen Fällen etablierte zyklische PN-Zufuhr (d.h. die PN wird nicht kontinuierlich über 24 Stunden appliziert, sondern in Abhängigkeit individueller Toleranz über mehrere Stunden mit entsprechenden Pausenzeiten).

Die Urinsammlung über 24 Stunden ist zwar die exakteste Methode, jedoch zeitaufwendig, belastend für den Patienten und insbesondere im ambulanten bzw. häuslichen Bereich fehleranfällig. (52) Auch bei kontinenten Kindern kann es zu verpassten Miktionen, Fehlern in der Volumenangabe oder falsch durchgeführten Urinsammlungen kommen. (41, 53, 54)

Nicht nur zur Vermeidung unvollständiger Sammlung aller Miktionen, sondern auch zur Messung bei sehr kleinen Patienten bzw. solchen Patienten, welche aufgrund ihrer gastrointestinalen Grunderkrankung die Urin- und Stuhlausscheidung nicht trennen können, ist die 24h-Urin-Sammlung nicht ohne Anlage eines Blasenkatheters durchführbar.

Bei Patienten mit PN und CDV, die am Zentrum für intestinale Rehabilitation der Universitätskinderklinik Tübingen betreut werden, wird routinemäßig ein 24-Stunden-Sammelurin zur Bestimmung o.g. Parameter durchgeführt.

#### **1.4 Fragestellung und Ziele**

Die Urin-Untersuchung ist ein essenzieller Bestandteil in der Betreuung von Kindern mit chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung zur Diagnostik von Mangelzuständen bzw. Überladung sowie von Komplikationen. Neben den klinischen Parametern und den weiteren laborchemischen Ergebnissen, basieren die Anpassungen der individuellen PN-Zusammensetzung auf den Befunden der Urindiagnostik.

24h-Urinsammlungen, der Goldstandard, sind bei Kindern mit chronischem Darmversagen jedoch zeitaufwendig, belastend und teils nur durch Anlage eines Blasenkatheters möglich. Daher wird in der klinischen Praxis regelmäßig auf eine Spoturinprobe anstelle der 24h-Sammlung zurückgegriffen, deren Aussage hinsichtlich der Repräsentanz der Versorgung z.B. mit Mineralien jenseits des Neonatalperiode jedoch unklar ist. Für die Gruppe der pädiatrischen Patienten mit chronischem Darmversagen ist der Stellenwert von

tageszeit-variablen Einzelmessungen oder kürzeren Sammelzeiträumen nicht bekannt. (48, 55) Dies könnte zu klinischen Fehlinterpretationen der Ergebnisse und konsekutiv unnötigen bis hin zu schädlichen Anpassungen der PN-Zusammensetzung führen.

Das Ziel dieser Studie war daher zu prüfen, ob und unter welchen Bedingungen Spontanurinproben bzw. Sammelurinproben mit geringerer Sammeldauer bei Kindern mit chronischem Darmversagen mit den Ergebnissen des Goldstandards der 24h-Urinmessung korrelieren, d.h. zum repräsentativen Monitoring, z.B. der Mineralienversorgung, geeignet sind.

## **2 Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Die vorliegende Arbeit wurde nach der Genehmigung des Projektes durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät (Nr.579/2019B01) durchgeführt.

### **2.2 Studiendesign**

Es handelt sich um eine deskriptive, nicht interventionelle, prospektive Pilotstudie zum Methodenvergleich von zwei etablierten Urinuntersuchungsverfahren: Sammelurin- und Spontanurinuntersuchung. Die Laborparameter aus den Urinproben jedes einzelnen Patienten, die zu definierten Zeitpunkten gesammelt wurden, wurden gemessen und zwischen einander sowie mit denen aus 24-Sammelurinprobe (Goldstandard) verglichen.

### **2.3 Stichprobe**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden klinische Daten der Patienten mit chronischem Darmversagen und Abhängigkeit von heimparenteraler Ernährung im Alter von 0 bis 17 Jahre gesammelt, untersucht und statistisch ausgewertet. Diese Patientengruppe wird regelmäßig an der Universitätskinderklinik Tübingen, dem einzigen deutschsprachigen Zentrum für Kinder mit chronischem Darmversagen, betreut. Laborbestimmungen aus 24-h-Urin-Proben gehören bei diesen Patienten zur regelmäßigen Routine im Rahmen stationärer Kontrollen. Die Teilnahme an dieser Studie wurde nur Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten angeboten, die im Zeitraum zwischen Februar 2021 und Februar 2023 stationär aufgenommen wurden und bei denen die Indikation zur Urindiagnostik aus einem 24h-Sammelurin unabhängig von dieser Studie aus anderen Gründen gestellt wurde.

## 2.4 Einschlusskriterien

Alle Kriterien mussten erfüllt sein.

- Patienten mit chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung im Alter zwischen 0-17 Jahren
- Indikation zur Urindiagnostik, die unabhängig von der Teilnahme an dieser Studie gestellt sein muss, und im Rahmen der Routine-Evaluation bei Kindern mit chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung regelmäßig stattfindet oder aus einem anderen Grund (außerhalb der Studienindikation) erfolgen muss
- Unterschriebene Einwilligungserklärung nach erfolgter Aufklärung zur Teilnahme an der Studie durch den oder die Sorgeberechtigten (S. 87-90 im Anhang)
- Unterschriebene Zustimmungserklärung nach erfolgter Aufklärung des minderjährigen Patienten zur Teilnahme an der Studie, sofern der Patient reif genug ist, diese Entscheidung zu treffen

## 2.5 Ausschlusskriterien

Ein Kriterium war ausreichend.

- Harnwegsinfektion
- Behandlung mit Diuretika
- Bekannte chronische Nierenerkrankung

## 2.6 Studienaufbau und -ablauf

### 2.6.1 Probensammlung bei Patienten mit Blasenkatheter

Bei den Studienpatienten mit einem Blasenkatheter wurde der Urin nach dessen Anlage kontinuierlich in einem konnektierten Auffangbehältnis (UROSID® 2000 S) gesammelt, das vor dem Beginn der Sammelzeit geleert wurde. Über einen zwischen Patienten und Auffangbehältnis befindlichen Dreiwegehahn konnten Urinproben sowohl aus dem Sammelbehältnis als auch aus dem patientennahen Schlauchanteil entnommen werden. Für die Entnahme

der Spontanurinprobe wurde die am patientennahen Schlauchanteil befindliche Durchstechmembran desinfiziert und Urin mittels einer Spritze und Kanüle entnommen und in eine Urin-Monovette (SARSTEDT) überführt.

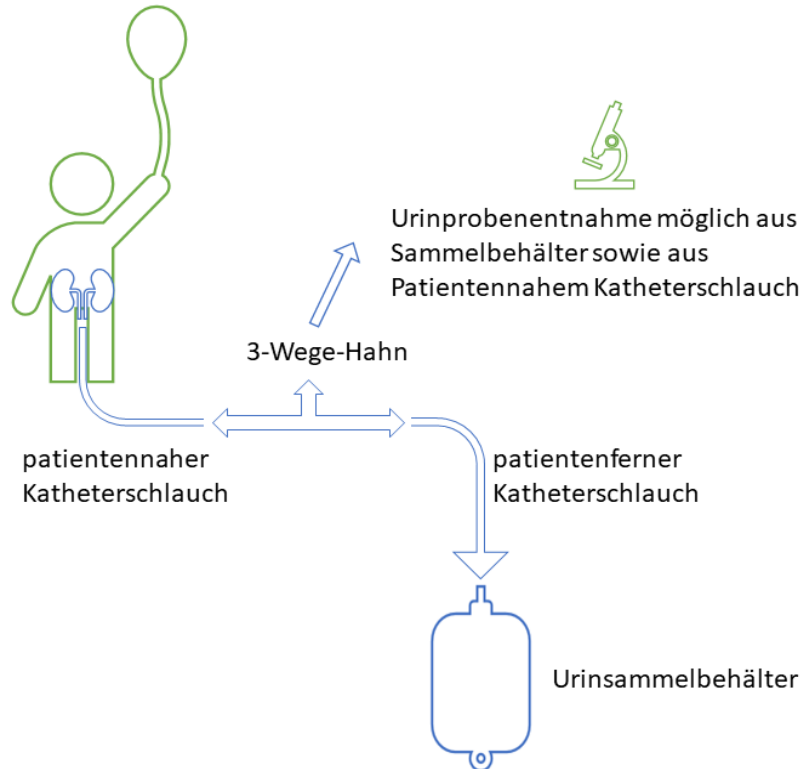


Abbildung 1. Urinprobenentnahme bei Patienten mit Blasenkatheeter.  
Spoturinproben wurden direkt aus dem patientennahen Katheterschlauch entnommen, Sammelurinproben aus dem Urinsammelbehälter.

### 2.6.2 Probensammlung bei Patienten ohne Blasenkatheeter

Studienteilnehmer, bei denen eine Spontanmiktions möglich war sowie Urin und Stuhl getrennt abgesetzt werden konnten, sammelten die innerhalb von 24 Stunden abgesetzten Urinproben selbstständig oder mit Hilfe der Sorgeberechtigten und des Pflegepersonals in einen 3000 ml Behälter (SARSTEDT UriSet 24). Sie wurden instruiert, die erste Urinprobe am Anfang der Sammelzeit zu verwerfen. Anschließend wurden Proben zu definierten Zeitpunkten aus dem Sammelbehälter entnommen. Außerdem wurden Patienten um die Abgabe einer Spontanurinprobe zu festgelegten Zeitpunkten gebeten. Aus dieser wurde eine Menge Urin von max. 16 ml zur Analyse weitergegeben und die übrige Urinmenge in den Sammelbehälter überführt.

### 2.6.3 Messzeitpunkte bzw. Zeitpunkte der Urinsammlung

Die Urinsammlung startete mit dem Beginn der Infusion der parenteralen Ernährung (PN). Bei Patienten, welche die PN nicht über 24 Stunden erhielten, sondern bei denen ein infusionsfreies Intervall (PNFI) etabliert war, wurde zu Beginn (*Spot\_A*) und Ende der PN (*Spot\_B*) eine Spoturinprobe entnommen und untersucht. Eine weitere Spoturinprobe wurde zwei bis drei Stunden nach Start der PN (*Spot\_1*) und nach Beginn des PNFI (*Spot\_2*) untersucht. Dabei repräsentierten die Zeitpunkte *Spot\_A* und *Spot\_B* den Zustand der maximalen Unter- bzw. Überversorgung des Patienten mit parenteraler Ernährung. Die Zeitpunkte *Spot\_1* und *Spot\_2* spiegelten den Zeitraum der Äquilibration nach Beginn der PN bzw. nach Beginn des PNFI wider.

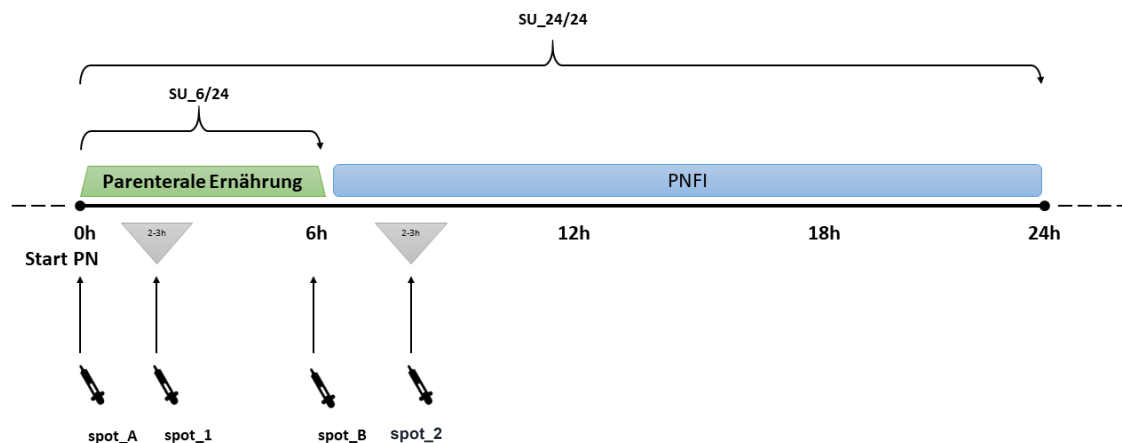


Abbildung 2. Messzeitpunkte bei einem Patienten mit einer PN-Infusionsdauer von 6 Stunden und einem PNFI von 18 Stunden.  
 PN: parenterale Ernährung. PNFI: PN-freies Intervall. SU\_24/24: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6/24: Sammelurin nach 6 Stunden. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Neben Spoturinproben wurden Proben aus dem Sammelurinbehälter entnommen. Die erste Sammelurinperiode (*SU\_6/24*) betrug 6 Stunden, da dies die Mindestzeitdauer der PN bei den in der Kinderklinik Tübingen betreuten Kindern war. Zudem wurde der routinemäßige 24-Stunden-Sammelurin untersucht (*SU\_24/24*).

Sofern die PN-Infusionsdauer des Patienten mehr als 6 Stunden betrug, wurde eine dritte Sammelurinprobe zum Zeitpunkt des individuellen Endes der PN analysiert (*SU\_6+x*): siehe Abbildung 3 als Beispiel für einen Patienten mit PN-

Dauer von 10 Stunden, dabei wurde eine Urinprobe zum Zeitpunkt  $SU_{6+4}$  aus dem Sammelbehälter entnommen.

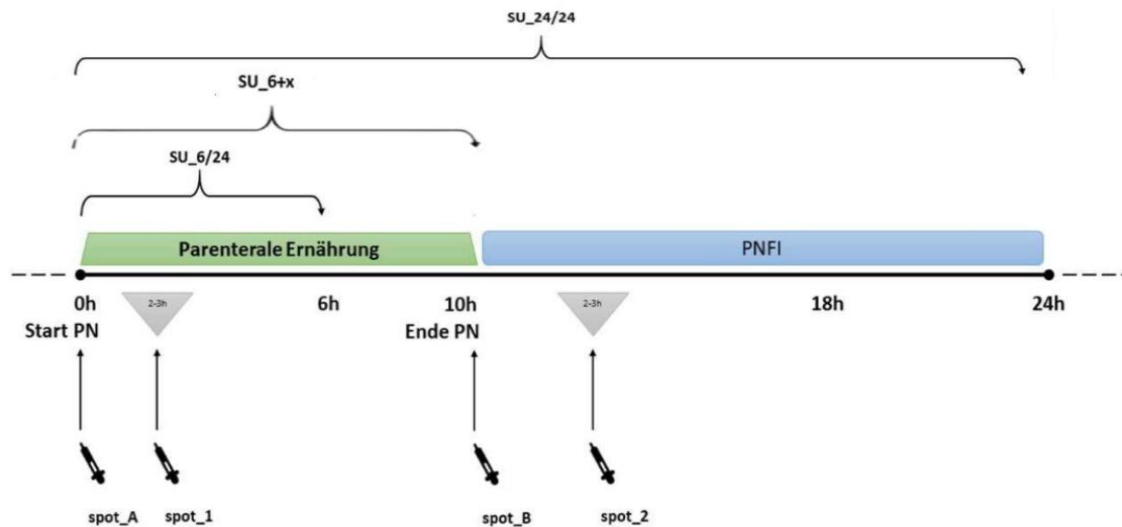


Abbildung 3. Messzeitpunkte bei einem Patienten mit einer PN-Infusionsdauer von 10 Stunden und einem PNFI von 14 Stunden.

PN: parenterale Ernährung. PNFI: PN-freies Intervall.  $SU_{24/24}$ : 24-Stunden-Sammelurin.  $SU_{6/24}$ : Sammelurin nach 6 Stunden.  $SU_{6+x}$ : Sammelurinperiode von der PN-Dauer (10 Stunden). Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Bei Patienten mit einer PN-Dauer von 24 Stunden wurde eine Spoturinprobe zum zufälligen Zeitpunkt und weitere Proben aus dem Sammelurinbehälter nach 6 und 24 Stunden entnommen.

Die gesammelten Urinproben wurden mit einem Laboretikett versehen und zeitnah ins Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen transportiert. Bei Probengewinnung im Zeitraum zwischen 01:00 und 7:00 wurde der Urin bei Temperatur 5°C im Kühlschrank vor dem Transport gelagert.

#### 2.6.4 Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden in den Spontan- und Sammelurinproben bestimmt: Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, anorganisches Phosphat, Chlorid, Kreatinin, spezifisches Gewicht, Osmolalität. Im Weiteren wurde die Natrium/Kalium-Ratio berechnet.

Folgende Serumparameter wurden, falls gemessen, verwendet:

Serumkreatinin, Cystatin C, glomeruläre Filtrationsrate. Die eGFR wurde mit Hilfe von Cystatin-C-basierter Formel nach Grubb berechnet:

$GFR [mL \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}] = 84.69 \times \text{Cystatin C (mg/L)}^{-1.680} \times 1.384$   
(56)

Folgende Referenz- bzw. Normwerte aus der Literatur wurden verwendet:

- Referenzwerte für Natrium-, Kalium-, Kalzium-, Chlorid- und anorganischen Phosphat-Ausscheidung im 24 Stunden-Sammelurin nach Liappis (6 – 14 Jahre) (50)
- Normwerte für 24h Kreatinin (3 bis 18 Jahre) (57)
- Altersspezifische Referenzwerte für Urin-Phosphat/Kreatinin, Calcium/Kreatinin und Magnesium/Kreatinin (5. und 95. Perzentilen) (54)
- Weitere Normwerte sowie Cut-offs sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

### **2.6.5 Datenerfassung und Dokumentation**

Die Messung der Laborparameter erfolgte durch die Mitarbeiter des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen. Die Laborergebnisse wurden mit Hilfe des LAURIS Order Communication System von der Firma NEXUS SWISSLAB abgerufen.

Die Patientendaten wie Geburtsdatum, Körpergewicht und -größe, Grunderkrankung, Restdünndarmlänge und Darmanatomie (Vorhandensein von Stoma) sowie Sonographie-Befunde wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems IS-H (Industry Solution Healthcare) von der Softwarefirma SAP erhoben.

Patientendaten (Patientennummer, Name, Vorname, Geburtsdatum, Körpergewicht und -größe), Informationen zu PN (PN-Laufzeit, PNFI-Dauer), Datum, Uhrzeit der Urinabnahme, Etikett mit einer Laborauftragsnummer, an Labor verschickte Urinmenge, ggf. aktuelle Sammelmenge und die totale Urinsammelmenge (Sammelmenge im Behälter und verschickte Urinmengen) wurden im Probenprotokoll dokumentiert (Abbildung 4).

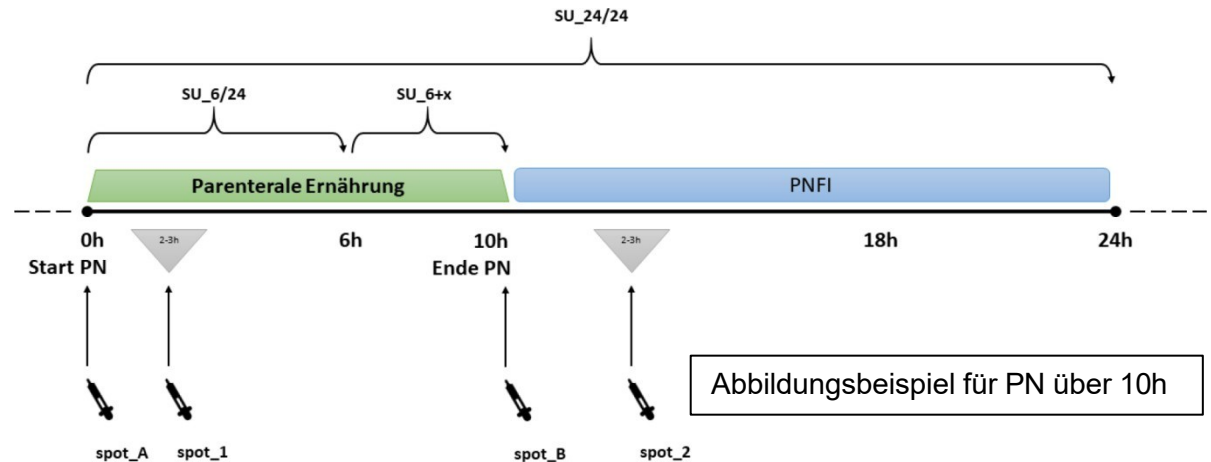
Abbildung 4. Probenprotokoll.

TPN, teilparenterale Ernährung. PNFI, PN-freies Intervall. GFR, glomeruläre Filtrationsrate.

### Probenprotokoll – Studie Urindiagnostik bei Kindern mit chronischem Darmversagen unter parenteraler Ernährung

Fortlaufende Patientenummer: # \_\_\_\_\_

Name	
Vorname	
Geburtsdatum	
Körpergewicht [kg]	
Körpergröße [cm]	



**Informationen zur TPN:**

TPN-Laufzeit: über \_\_\_\_\_ Stunden von \_\_\_\_\_ Uhr bis \_\_\_\_\_ Uhr PNFI: von \_\_\_\_\_ Uhr bis \_\_\_\_\_ Uhr

Start der Urinsammlung (= Start der TPN) am \_\_\_\_\_ um \_\_\_\_\_ Uhr (→ bei Patienten mit Blasenkatheter Urinsammelbeutel vorher leeren!)

# Probe	Laborauftragsnummer	Zeitpunkt (siehe Grafik)	Datum / Zeit	An Labor verschickte Urinmenge	Aktuelle Sammelmenge
1		Spot_A (Start PN)		_____ml	
2		Spot_1 (2-3h nach Beginn PN)		_____ml	
3		SU_6/24h (6h-Sammelurin während)			

		PN)		_____ml	Sammelmenge + verschickte Menge: _____ml
4		SU_6+x (Gesamt-PN-Sammelurin bei Laufzeit > 6h)		_____ml	Sammelmenge + verschickte Menge: _____ml
5		Spot_B (Ende PN)		_____ml	
6		Spot_2 (2-3 Stunden nach Beginn PNFI)		_____ml	
7		SU_24/24 (24h-Sammelurin)		totale Urinsammelmenge (Sammelmenge im Beutel + verschickte Urinmengen): _____ml	

*\* LABORPARAMETER URIN: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup>, Anorganisches Phosphat, Kreatinin, Proteindifferenzierung, spezifisches Gewicht, Osmolalität. GFR wird berechnet.*

Dokumentation/Proben entnahme-/versand durch:

## 2.7 Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mit der Software IBM SPSS Statistics 27 und SAS 9.4. durchgeführt.

Alle Analysen sind explorativ und Hypothesen generierend. Daher wurde kein Signifikanzniveau definiert. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Verwendete statistische Auswertungsverfahren für den Vergleich der Spot- und Sammelurinproben mit den 24 Stunden-Sammelurinproben:

- Berechnung von Minimum, Maximum der Differenz, Mittelwert, Standardabweichung
- Bland-Altman Plot Differenz vs. Mittelwert pro Patienten mit Referenzlinien für mittlere Differenz und 95% Referenzbereich der Differenzen über alle Patienten
- Needle Plot Differenz vs. Goldstandard pro Patienten mit 95% Konfidenzband und Regressionsgerade der Differenzen
- Regressionsanalyse mit Zielgröße Differenz und Einflussgröße Spot- und Sammelurinproben
- Überprüfung auf Homoskedastizität
- Überprüfung auf Normalverteilung.

Es wurden Bland-Altman Analysen und Grafiken erstellt, um die Übereinstimmung der Spoturine (*Spot\_A*, *Spot\_1*, *Spot\_B*, *Spot\_2*) sowie der Sammelurine (*6h*- und *6h+x*-Sammelurin) mit dem 24h-Sammelurin für die folgenden Parameter beurteilen zu können: Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Magnesium, Calcium-Kreatinin-Ratio, Phosphat-Kreatinin-Ratio, Magnesium-Kreatinin-Ratio und die Urinsammelmenge.

Es wurde beurteilt, ob die Urin-Sammelmenge nach 24 Stunden bereits nach 6 Stunden bzw. einer Sammeldauer entsprechend der PN-Laufzeit vorhergesagt werden kann. Dazu wurden die Sammelmengen der *SU\_6h* bzw. *SU\_6\_plus\_x* auf 24 Stunden hochgerechnet und mit der tatsächlichen 24h-Urin-Sammelmenge verglichen.

Um die Vorhersagekraft der Spot- und Sammelurine für einen Elektrolytmangel beurteilen zu können wurden Spezifität, Sensitivität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV), Accuracy, Youden Index, berechnet.

*Tabelle 2. Definitionen der verwendeten Statistikparameter.*

*PPV, positive predictive value, positiver prädiktiver Wert. NPV, negative predictive value, negativer prädiktiver Wert.*

<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
Spezifität	Wahrscheinlichkeit, einen Gesunden als gesund zu erkennen
Sensitivität	Wahrscheinlichkeit, einen Kranken als krank zu erkennen
PPV	Wahrscheinlichkeit, krank zu sein, wenn Test positiv ist
NPV	Wahrscheinlichkeit, gesund zu sein, wenn Test negativ ist
Accuracy, Treffergenauigkeit	Anzahl der richtigen Klassifizierungen zu allen durchgeführten Klassifizierungen
Youden Index	(Sensitivität+Spezifität) - 1 „1“ bedeutet, dass der Test perfekt zwischen kranken und gesunden Personen unterscheidet „0“ bedeutet, dass der Test keine diagnostische Aussagekraft hat

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Im Studienzeitraum zwischen Februar 2021 und Februar 2023 war bei 46 Kindern mit chronischem Darmversagen und heimparenteraler Ernährung in die Planung zur stationären Aufnahme an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen die Durchführung eines 24h-Sammelurins vorgesehen. 31 Patienten (67,4%) willigten in die Studienteilnahme ein. Davon waren 20 männliche (64,5%) und 11 weibliche (35,5%) Probanden. Das mittlere Alter betrug 7,6 Jahre und die Standardabweichung 5,06. Das Minimum betrug 7 Monate und das Maximum 17 Jahre. Der Median der Körpergröße lag bei 110 cm, der des Gewichts bei 20 kg. Die Körperoberfläche wurde nach Gehan-George-Formel berechnet, ihr Median betrug 0,81 m<sup>2</sup>. Die Charakteristika der Studienpatienten sind in der Tabelle 22 im Anhang zusammengefasst.

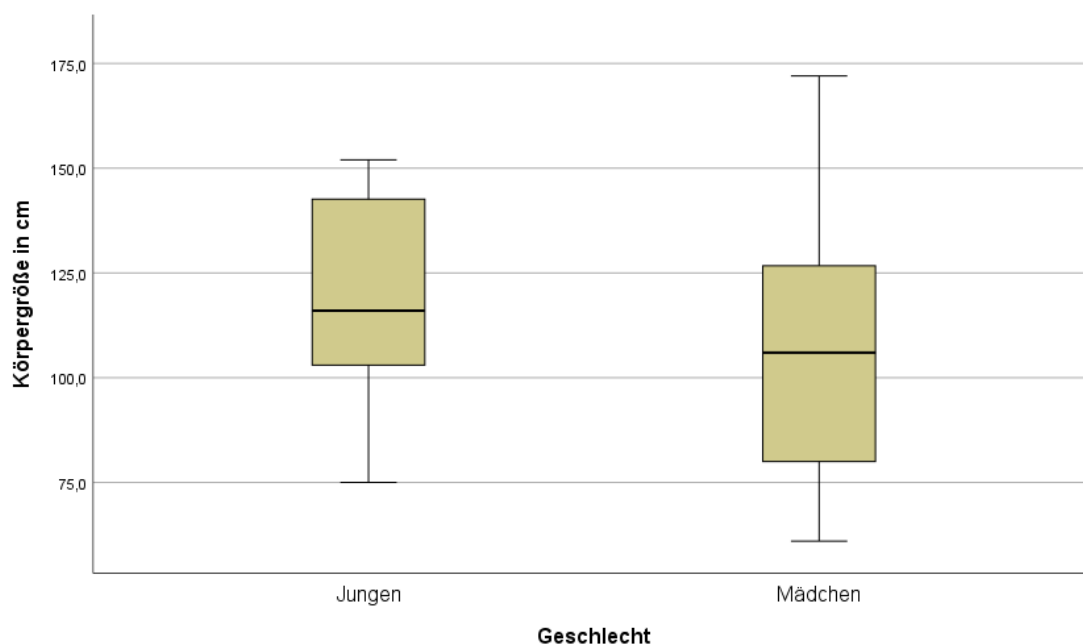


Abbildung 5. Box-plots für die Körpergröße Jungen vs. Mädchen.  
Auf der x-Achse ist das Geschlecht abgebildet, auf der y-Achse die Körpergröße in cm.

Die häufigste Grunderkrankung bei Studienpatienten war das Kurzdarmsyndrom (24 Patienten, 77,4%), 6 Patienten hatten eine intestinale Motilitätsstörung (19,4%) und ein Patient eine mukosale Enteropathie (3,2%). Zwei der Kinder mit KDS (6,5%) hatten ein Ultrakurzdarmsyndrom.

Die häufigste Ursache für ein Kurzdarmsyndrom war eine NEK (34,5%). Intestinale Atresie und Gastroschisis waren mit jeweils 13,8% ebenfalls häufige Ursachen.

*Tabelle 3. Grunderkrankung und Diagnosen der Studienpatienten mit jeweiliger Anzahl. NEK, nekrotisierende Enterokolitis.*

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
<b>Kurzdarmsyndrom</b>		<b>24 (77,4%)</b>
	NEK	10 (34,5%)
	Atresie	4 (13,8%)
	Gastroschisis	4 (13,8%)
	Volvulus	2 (6,9%)
	Aganglionose	2 (6,9%)
	Sonstiges	7 (24,1%)
<b>Intestinale Motilitätsstörung</b>		<b>6 (19,4%)</b>
<b>Mukosale Enteropathie</b>		<b>1 (3,2%)</b>

25,8% der Patienten (n=8) hatten einen künstlichen Darmausgang (Stoma). Der Median der Dünndarmlänge bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom bzw. der Darmlänge bis zum Stoma (residual small-bowel length, RSBL) betrug 45 cm, das Minimum war 9 cm und das Maximum 200 cm.

Bei 25 Patienten konnte der Kreatinin-Größe-Index für die Abschätzung der Muskelmasse bestimmt werden. 40% der Patienten hatten eine adäquate für ihre Größe und Alter Muskelmasse, 44% hatten ein mäßiges Defizit und 16% ein ausgeprägtes Defizit an Muskelmasse.

Die Dauer der PN betrug im Mittel 16,7 Stunden, das Minimum war 12 Stunden und Maximum 24 h. Dementsprechend betrug das PNFI im Durchschnitt 7,3 Stunden, das Maximum lag bei 12 Stunden.

Am häufigsten wurde die parenterale Ernährung über 16 Stunden (16,1%) verabreicht. Bei 2 Kindern lief die PN über 24 Stunden. Das applizierte Volumen der PN betrug im Median 1404 ml.

Für die Routine-24h-Sammelurinuntersuchung haben 14 Patienten aufgrund der Inkontinenz oder Unfähigkeit, Stuhlgang und Miktion zu trennen, einen Blasendauerkatheter angelegt bekommen.

Bei 4 Patienten (12,9%) von 31 wurde sonographisch eine erhöhte Echogenität der Nieren (1 Patient) bzw. Nephrokalzinose (3 Patienten) festgestellt.

### **3.2 Zielparameter im Blut**

#### **3.2.1 Cystatin C und glomeruläre Filtrationsrate**

Bei 21 Patienten (67,7%) wurde während des stationären Aufenthaltes das Cystatin C im Blut gemessen. Der Cystatin C-Wert und die eGFR lagen bei 66,7% der Patienten im Normbereich. 7 Patienten (33,3%) hatten einen erhöhten Cystatin C-Wert. Bei 5 Patienten fand sich eine mild verringerte GFR (60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und bei 2 Patienten eine moderat verminderte GFR (45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Die Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin betrug im Median 61,2 ml/min (zwischen 15,6 ml/min und 124,2 ml/min) und lag bei 20 Patienten (71,4%) unterhalb des Normbereiches (vgl. Tabelle 22).

### **3.3 Zielparameter im Urin**

Für die Routine-24h-Sammelurinuntersuchung haben 14 Patienten (45,2%) aufgrund einer Inkontinenz bzw. Unfähigkeit, Stuhlgang und Miktion zu trennen, einen Blasendauerkatheter für die Dauer der Untersuchung angelegt bekommen. 17 Kinder (54,8%) konnten während des stationären Aufenthaltes spontan Urin sammeln.

In der untersuchten Studienkohorte wurden über den Goldstandard der 24h-Sammelurinmessung eine Hyponatriurie (<40mmol/l) bei 5 Patienten (16,1%), eine Hypomagnesiurie (<1,4mmol/l) bei 7 Patienten (22,6%) und Hinweis für einen Flüssigkeitsmangel (Natrium-Kalium Ratio < 2:1) bei 5 Patienten (16,1%) diagnostiziert. Außerdem eine Hypercalciurie gemäß altersabhängiger Calciumausscheidung in mmol/d bei 15 Patienten (51,7%) bzw. altersabhängiger Calcium/Kreatinin-Ratio in mmol/mmol Kreatinin bei 20 Patienten (69%) und Hyperphosphaturie (Phosphatausscheidung in mmol/d und

altersabhängige Phosphat/Kreatinin-Ratio in mmol/mmol Kreatinin) bei 1 Patientin (3,4%) und 12 Patienten (41,4%), respektive.

Von den 5 Patienten mit Hyponatriurie (<40mmol/l) fand sich bei einem Patienten (20%) korrespondierend eine Hyponatriämie.

### **3.3.1 Natrium**

#### 3.3.1.1 Relation zwischen Natriumurinwerten zu unterschiedlichen Bestimmungszeitpunkten und Gesamtnatriumausscheidung (24 Stunden) mittels Regressionsanalyse

Die Darstellung der ausgeschiedenen Natriummengen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten zeigt mithilfe der Regressionsgeraden insgesamt eine gute Übereinstimmung mit der Gesamturinausscheidung über 24 Stunden (dem Goldstandard). Alle Daten sind normalverteilt.

Die Regressionsgeraden von *Spot\_1* und *Spot\_A* sowie der beiden Sammelurinproben liegen sehr nah an der Winkelhalbierenden. Allerdings zeigt *Spot\_A* eine große Standardabweichung (SD=54). Die geringste Streuung und somit die größte Übereinstimmung zeigt *Sammelurin\_6h+x* (SD=12). Am stärksten weicht von der Winkelhalbierenden der *Spot\_2* ab.

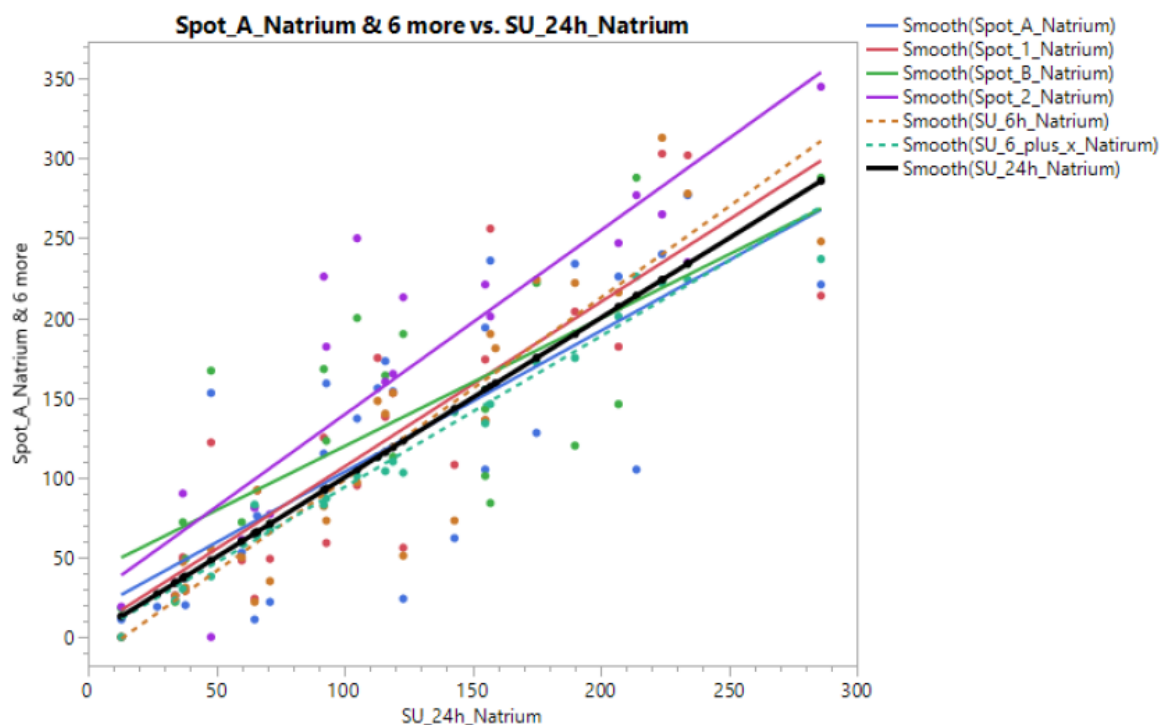


Abbildung 6. Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Natrium-Werte (in mmol/l). Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume bzw. Spontanurinproben abbilden (siehe Legende oben rechts). Über die korrespondierenden farbigen Punkte lässt sich auf der Y-Achse das Messergebnis ablesen.  
 SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6\_plus\_x: Sammelurin über die Dauer von PN. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Tabelle 4. Deskriptive Statistik für Natrium-Ausscheidung im Urin. Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt.

n, Anzahl der Messungen. SD, Standardabweichung. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
Spot A	28	1,2	54	>5%	>5%	>5%	ja
Spot 1	26	7,4	45	>5%	>5%	>5%	ja
Spot B	24	14,5	50	0,06	>5%	>5%	ja
Spot 2	21	42,2	47	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h	28	1,5	37	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h+x	27	-7,3	12	>5%	0,1	>5%	ja

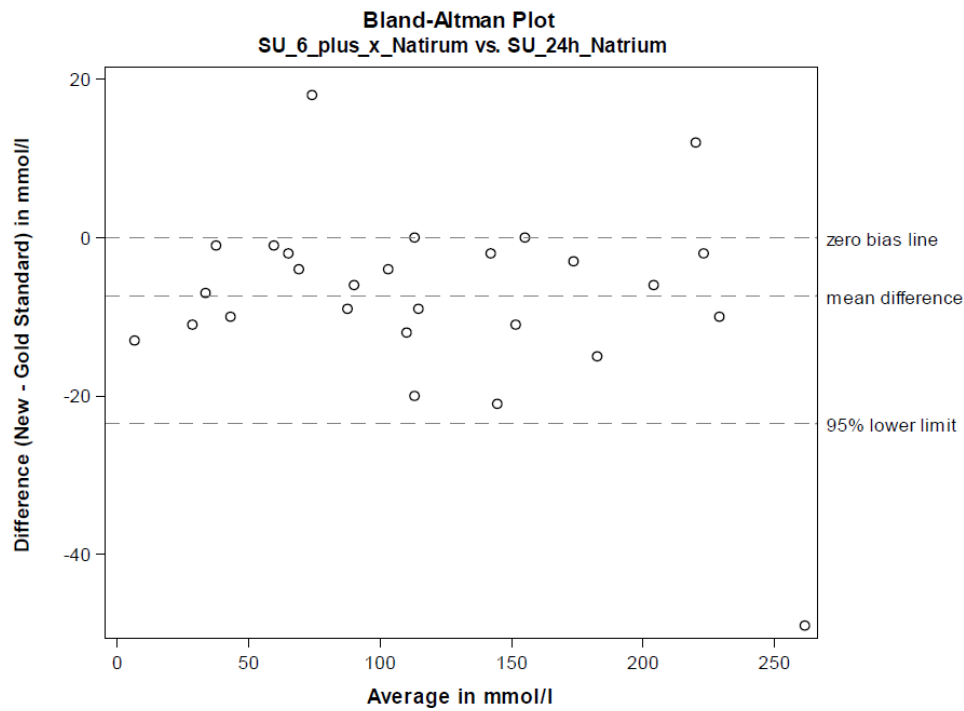


Abbildung 7. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich von zwei Messungen der Natriumausscheidung über den Urin aus dem Sammelurin<sub>6h+x</sub> und 24h-Sammelurin (in mmol/l). Auf der x-Achse befinden sich die Mittelwerte der Messergebnisse aus beiden Sammelurinen, auf der y-Achse die Differenzen der Messergebnisse. Die Streuung ist gering und es gibt nur wenige Ausreißer. SU<sub>6\_plus\_x\_Natrium</sub>: Natriumkonzentration im Sammelurin über die Dauer von PN. SU<sub>24h\_Natrium</sub>: Natriumkonzentration aus 24 Stunden-Sammelurin.

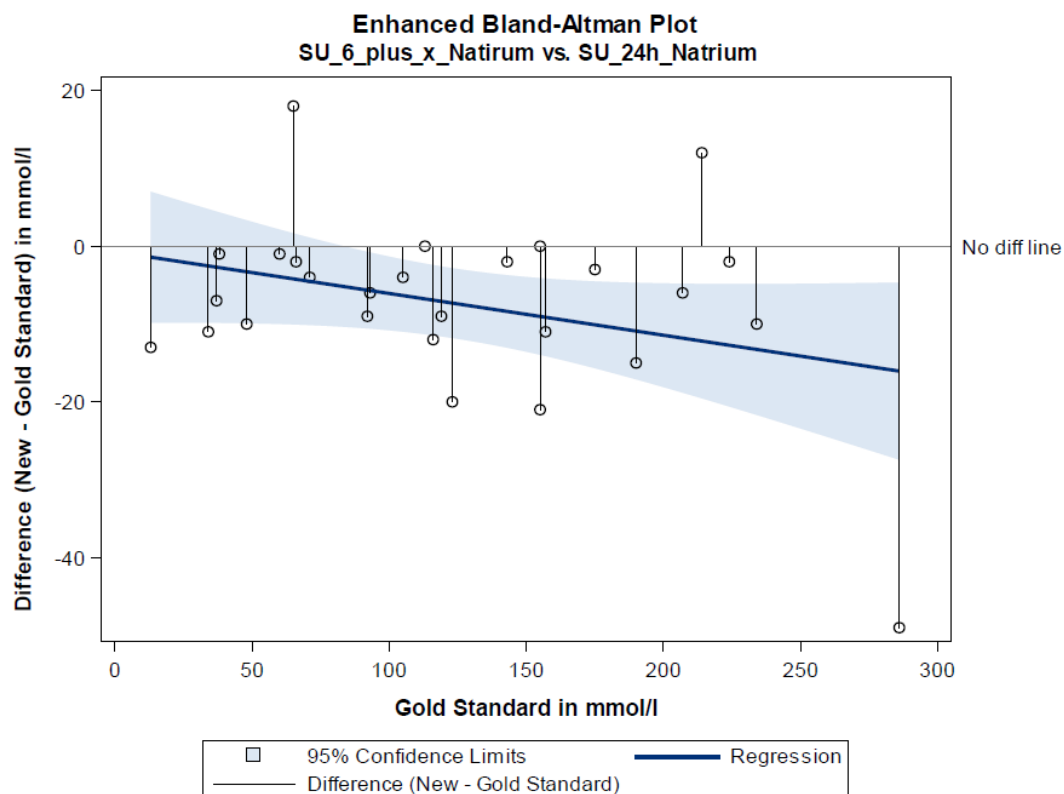


Abbildung 8. Erweitertes Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich Sammelurin\_6h+x und 24h-Sammelurin.  
Dunkelblaue Linie bildet die Regressionsgerade ab, der blaue Bereich stellt die Konfidenzintervalle dar.  
SU\_6\_plus\_x\_Natrium: Natriumkonzentration im Sammelurin über die Dauer von PN. SU\_24h\_Natrium: Natriumkonzentration aus 24 Stunden-Sammelurin.

### 3.3.1.2 Dichotome Darstellung der Messwerte

Für die Diagnose eines Natriummangel über Urindiagnostik wurden folgende Cut-offs aus der Literatur verwendet:  $< 20$  mmol/l,  $< 30$  mmol/l,  $< 40$  mmol/l bzw.  $< 50$  mmol/24h. Kinder mit zu geringer Natriumausscheidung über den Urin konnten basierend auf diesen vier Cut-offs im Vergleich mit dem Goldstandard der 24h-Urinmessung häufig auch korrekt durch die alternativen Sammelzeiträume bzw. Spoturinproben identifiziert werden.

#### *Hyponatriurie mit cut-off $< 20$ mmol/l*

Für den Cut-off von weniger als 20 mmol/l Natriumausscheidung konnte über den Goldstandard ein Patient mit einer Hyponatriurie diagnostiziert werden. Dieser Patient wurde in allen vier Spot-Urinuntersuchungen ebenfalls korrekt identifiziert.

Beim diesem Cut-off zeigen *Spot\_1* und *Spot\_B* sowie die beiden Sammelurine einen sehr hohen Youden Index (YI=1; Sensitivität=100%; Spezifität=100%) mit auch schmalen Konfidenzintervall für die Spezifität. Jedoch weisen alle Urinproben bezüglich der Sensitivität sehr breite Konfidenzintervalle auf.

*Spot\_1*, *Spot\_B*, *SU\_6h* und *SU\_6h+x* zeigen eine sehr gute Spezifität mit 100% beim schmalen Konfidenzintervall, das heißt die Kinder mit ausreichender Natriumversorgung werden mit hoher Wahrscheinlichkeit als solche erkannt.

*Spot\_A* zeigt die geringste Spezifität.

*Tabelle 5. Hyponatriurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natriumausscheidung über den Urin von <20 mmol/l.*

*n*, Anzahl der Messungen. *PPV*, positiver prädiktiver Wert. *NPV*, negativer prädiktiver Wert. *AUC*, Area under the curve. *SU\_6h*: Sammelurin nach 6 Stunden. *SU\_6h+x*: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. *Spot\_A*: Spoturinprobe zu Beginn der PN. *Spot\_B*: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. *Spot\_1*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. *Spot\_2*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Youden Index	AUC
Spot A	28	100,00% (2,50%;100,00%)	92,59% (75,71%; 99,09%)	33,33% (0,84%; 90,57%)	100,00% (86,28%; 100,00%)	92,86% (76,50%; 99,12%)	0,93	98,15%
Spot 1	26	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (85,75%; 100,00%)	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (85,75%; 100,00%)	100,00% (86,28%; 100,00%)	1	100,00%
Spot B	24	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (85,18%; 100,00%)	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (85,18%; 100,00%)	100,00% (85,75%; 100,00%)	1	100,00%
Spot 2	21	100,00% (2,50%; 100,00%)	95,00% (75,13%; 99,87%)	50,00% (1,26%; 98,74%)	100,00% (82,35%; 100,00%)	95,24% (76,18%; 99,88%)	0,95	95,00%
SU 6h	28	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (86,77%; 100,00%)	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (86,77%; 100,00%)	100,00% (87,23%; 100,00%)	1	100,00%
SU 6h+x	27	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (86,77%; 100,00%)	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (86,77%; 100,00%)	100,00% (87,23%; 100,00%)	1	100,00%

**Cut-off < 30 mmol/l**

Beim Cut-off < 30 mmol/l erkannte der Goldstandard 2 Patienten mit einem Natriummangel.

*Spot\_1*, *Spot\_B* und *Spot\_2* sowie die beiden Sammelurine zeigen einen hohen Youden Index (>0,9).

Alle Spoturine zeigen eine Sensitivität von 100% allerdings mit sehr breiten Konfidenzintervallen.

*SU\_6h\_plus\_x* zeigt eine Spezifität von 100% mit einem schmalen Konfidenzintervall. Das bedeutet, es wurden nahezu alle Kinder mit ausreichender Natriumversorgung richtig erkannt. *Spot\_A* zeigt die geringste Spezifität.

*Tabelle 6. Hyponatriurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natriumausscheidung über den Urin von <30 mmol/l. n, Anzahl der Messungen. PPV, positiver prädiktiver Wert. NPV, negativer prädiktiver Wert. AUC, Area under the curve. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.*

<b>Zeitpunkt</b>	<b>n</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>Accuracy</b>	<b>Youden Index</b>	<b>AUC</b>
Spot A	28	100,00% (15,81%; 100,00%)	84,62% (65,13%; 95,64%)	33,3% (4,33%; 77,72%)	100,00% (84,56%; 100,00%)	85,71% (67,33%; 95,97%)	0,85	97,12%
Spot 1	26	100,00% (2,50%; 100,00%)	91,67% (73,00%; 98,97%)	33,33% (0,84; 90,5%)	100,00% (84,56%; 100,00%)	92,00% (73,97%; 99,02%)	0,92	100,00%
Spot B	24	100,00% (2,50%; 100,00%)	95,65% (78,05%; 99,89%)	50,00% (1,26%; 98,74%)	100,00% (84,56%; 100,00%)	95,83% (78,88%; 99,89%)	0,96	100,00%
Spot 2	21	100,00% (2,50%; 100,00%)	90,00% (68,30%; 98,77%)	33,33% (0,84%; 90,57%)	100,00% (81,47%; 100,00%)	90,48% (69,62%; 98,83%)	0,90	95,00%
SU 6h	28	100,00% (2,50%; 100,00%)	92,31% (74,87%; 99,05%)	33,33% (0,84%; 90,57%)	100,00% (85,75%; 100,00%)	92,59% (75,71%; 99,09%)	0,92	100,00%

SU 6h+x	27	100,00% (2,50%; 100,00%)	96,15% (80,36%; 99,90%)	50,00% (1,26%; 98,74%)	100,00% (86,28%; 100,00%)	96,30% (81,03%; 99,91%)	0,96	100,00%
---------	----	--------------------------------	-------------------------------	------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------	---------

### *Cut-off < 40 mmol/l und < 50 mmol/24h*

Für beide Cut-off Bereiche von weniger als 40 mmol/l bzw. weniger als 50 mmol/24h Natriumausscheidung wurde über den Goldstandard bei fünf Patienten eine Hyponatriurie diagnostiziert.

*Spot\_B* zeigt eine sehr hohe Spezifität (100%) mit einem schmalen Konfidenzintervall bei niedriger Sensitivität (50%) (siehe Tabelle 8). Demnach werden Kinder mit ausreichender Natriumversorgung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit als solche erkannt, jedoch nur die Hälfte der Kinder mit einem Natriummangel.

*6h-* und *6h+x*-Sammelurin zeigen eine Sensitivität von 100%, allerdings aufgrund der niedrigen Fallzahl mit breiten Konfidenzintervallen.

*Spot\_1* und *Spot\_2* zeigen eine hohe Spezifität. Die Konfidenzintervalle sind aber auch hier breit.

*Tabelle 7. Hyponatriurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natriumausscheidung über den Urin von <40 mmol/l (für Spot\_A, Spot\_1, Spot\_B und Spot\_2) und <50 mmol/24h (für 6h- und 6h+x-Sammelurin).*  
*n, Anzahl der Messungen. PPV, positiver prädiktiver Wert. NPV, negativer prädiktiver Wert. AUC, Area under the curve. OR, Odds Ratio. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.*

Zeitpunkt	n	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Youden Index	AUC	OR
Spot A	28	80,00% (28,36%; 99,49%)	86,96% (66,41%; 97,22%)	57,14% (18,41%; 90,10%)	95,24% (76,18%; 99,88%)	85,71% (67,33%; 95,97%)	0,67	92,61%	26,67
Spot 1	26	75,00% (19,41%; 99,37%)	95,24% (76,18%; 99,88%)	75,00% (19,41%; 99,37%)	95,24% (76,18%; 99,88%)	92,00% (73,97%; 99,02%)	0,70	94,05%	60,00

Spot B	24	50,00% (6,76%; 93,24%)	100,00% (83,16%; 100,00%)	100,00% (15,81%; 100,00%)	90,91% (70,84%; 98,88%)	91,67% (73,00%; 98,97%)	0,50	98,13%	-
Spot 2	21	75,00% (19,41%; 99,37%)	94,12% (71,31%; 99,85%)	75,00% (19,41%; 99,37%)	94,12% (71,31%; 99,85%)	90,48% (69,62%; 98,83%)	0,69	89,71%	48,00
SU 6h	28	100,00% (39,76%; 100,00%)	73,91% (51,59%; 89,77%)	40,00% (12,16%; 73,76%)	100,00% (80,49%; 100,00%)	77,78% (57,74%; 91,38%)	0,74	89,13%	-
SU 6h+x	27	100,00% (39,76%; 100,00%)	95,65% (78,05%; 99,89%)	80,00% (28,36%; 99,49%)	100,00% (84,56%; 100,00%)	96,30% (81,03%; 99,91%)	0,96	98,91%	-

### 3.3.2 Kalium

Die Regressionsgeraden der 6h- und 6h+x-Sammelurine zeigen in der Darstellung der ausgeschiedenen Kaliummengen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten mithilfe der Regressionsgeraden eine gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard des 24h-Sammelurins. Dabei zeigt der 6h+x-Sammelurin die geringste Standardabweichung (SD=6).

Die Regressionsgerade von *Spot\_B* verläuft nahezu identisch mit dem Goldstandard.

*Spot\_A* und *Spot\_2* zeigen die größte Standardabweichung und dementsprechend die geringste Übereinstimmung, dabei weicht *Spot\_2* am stärksten vom Goldstandard ab.

*Tabelle 8. Deskriptive Statistik für Kalium-Ausscheidung im Urin. Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt. n, Anzahl der Messungen. SD, Standardabweichung. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.*

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
Spot A	28	20	30	0,03	>5%	>5%	ja
Spot 1	26	11	19	0,03	>5%	>5%	ja
Spot B	24	-0,8	12	>5%	>5%	>5%	ja

Spot 2	21	24	29	>5%	0,01	>5%	nein
SU 6h	28	6,6	12	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h+x	27	-5,3	6	>5%	0,0008	0,1	ja

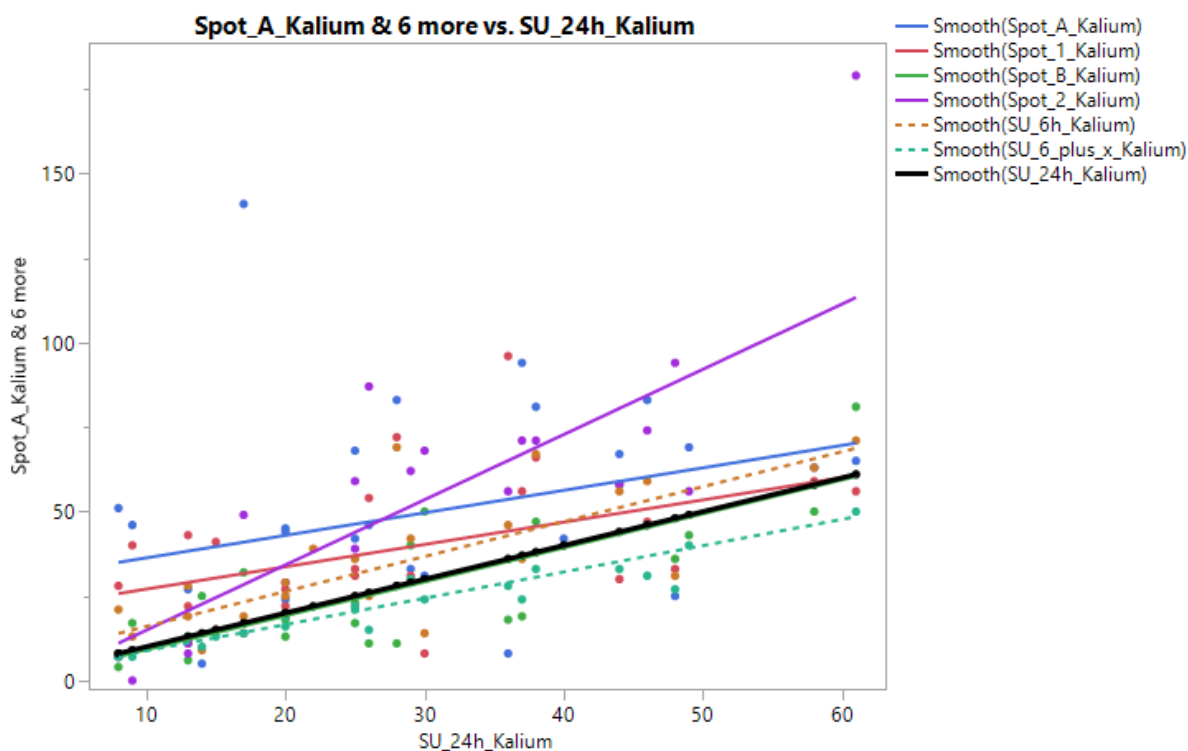


Abbildung 9. Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Kalium-Werte (in mmol/l). Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume bzw. Spontanurinproben abbilden (siehe Legende oben rechts). Über die korrespondierenden farbigen Punkte lässt sich auf der Y-Achse das Messergebnis ablesen. Die lila Linie (Spot\_2) weicht am meisten von der schwarzen Linie (SU\_24h) ab. SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6\_plus\_x: Sammelurin über die Dauer von PN. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

### 3.3.3 Calcium

Die Regressionsgeraden der 6h- und 6h+x-Sammelurinproben zeigen eine gute Übereinstimmung. Die geringste Standardabweichung zeigt dabei der 6h+x-Sammelurin.

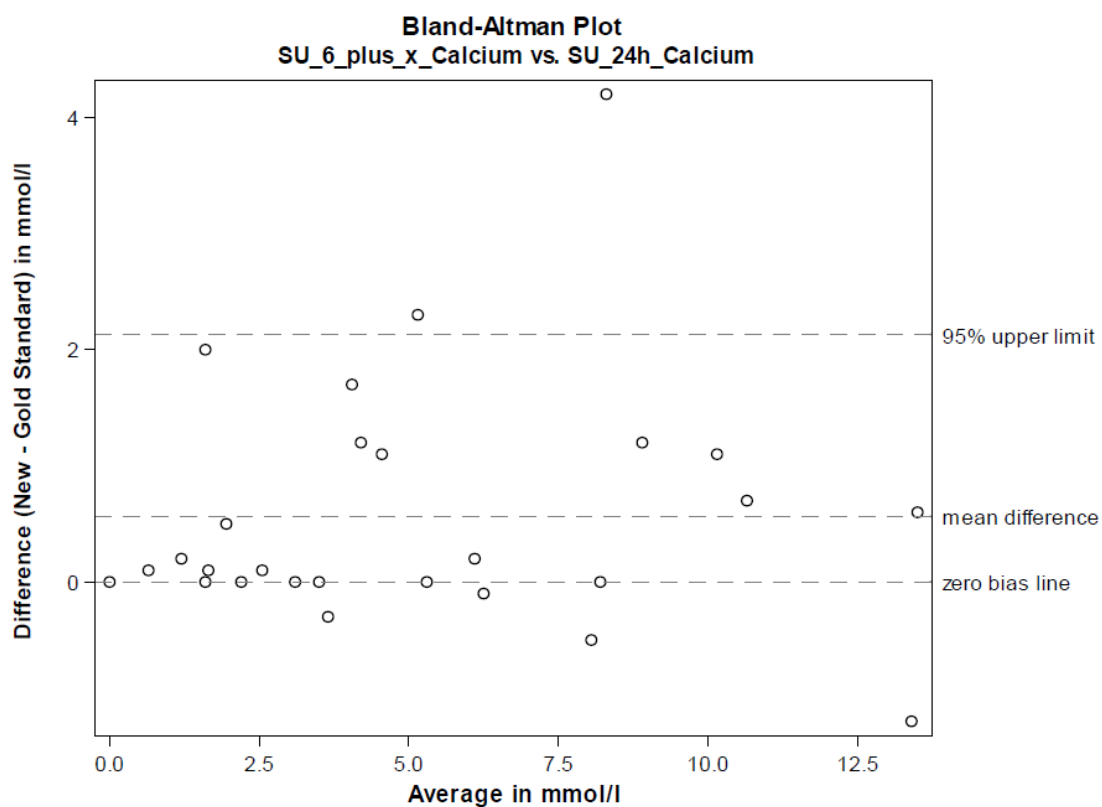


Abbildung 10. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Calciumausscheidung über den Urin aus dem SU\_6h+x und 24h-Sammelurin. Auf der x-Achse befinden sich die Mittelwerte der Messergebnisse aus beiden Sammelurinproben, auf der y-Achse die Differenzen der Messergebnisse. SU\_6\_plus\_x\_Calcium: Calciumkonzentration im Sammelurin über die Dauer von PN. SU\_24h\_Calcium: Calciumkonzentration aus 24 Stunden-Sammelurin.

Die Regressionsgerade von *Spot\_B* ist nahezu identisch mit der vom *6h+x*-Sammelurin. *Spot\_A* weicht am meisten von der Winkelhalbierenden ab und zeigt zusammen mit dem *Spot\_1* die größte Streuung.

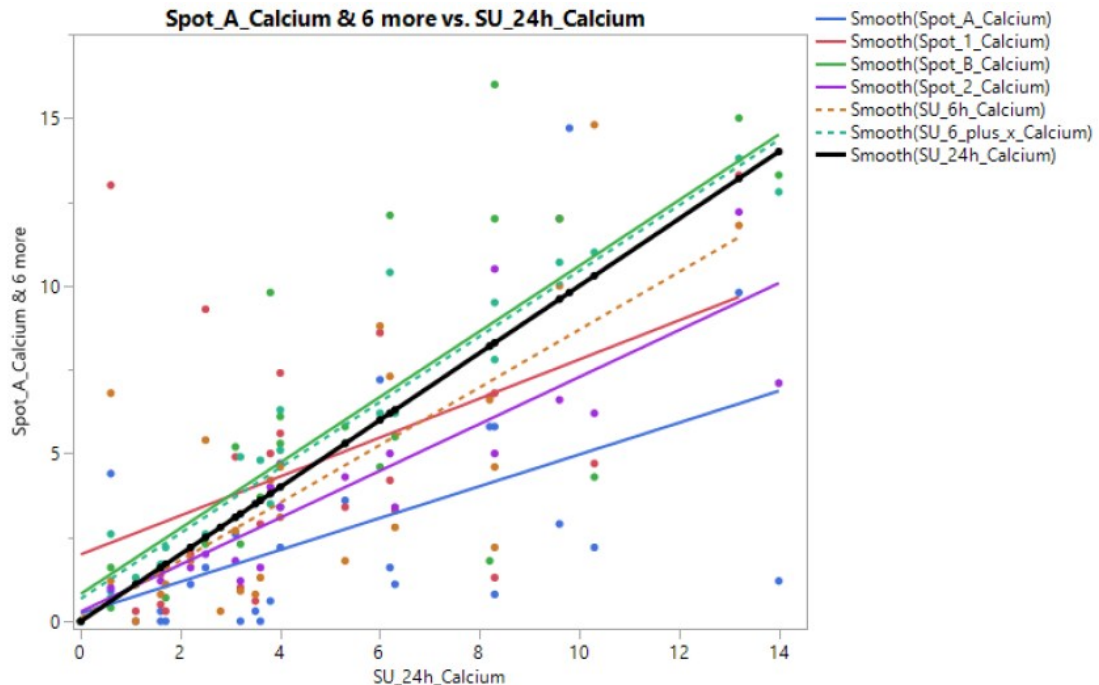


Abbildung 11. Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Calcium-Werte (in mmol/l). Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume bzw. Spontanurinproben abbilden (siehe Legende oben rechts). Über die korrespondierenden farbigen Punkte lässt sich auf der Y-Achse das Messergebnis ablesen. Die grün durchgezogene (*Spot\_B*) und gestrichelte (*SU\_6h\_plus\_x*) sowie schwarze Linien (*SU\_24h*) verlaufen nahezu identisch.

*SU\_24h*: 24-Stunden-Sammelurin. *SU\_6h*: Sammelurin nach 6 Stunden. *SU\_6\_plus\_x*: Sammelurin von der PN-Dauer. *Spot\_A*: Spoturinprobe zu Beginn der PN. *Spot\_B*: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. *Spot\_1*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. *Spot\_2*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Tabelle 9. Deskriptive Statistik für Calcium-Ausscheidung im Urin.

Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt.

*n*, Anzahl der Messungen. *SD*, Standardabweichung. *SU\_6h*: Sammelurin nach 6 Stunden. *SU\_6h+x*: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. *Spot\_A*: Spoturinprobe zu Beginn der PN. *Spot\_B*: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. *Spot\_1*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. *Spot\_2*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
Spot A	28	- 2,4	3,5	>5%	0,001	>5%	ja
Spot 1	26	0,01	3,8	>5%	0,07	0,06	nein
Spot B	24	0,7	3,2	>5%	>5%	0,06	ja
Spot 2	20	-1,4	2	>5%	0,005	0,1	ja

SU 6h	28	-0,5	2,6	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h+x	27	0,6	1	0,06	>5%	>5%	ja

### 3.3.4 Phosphat

Die beiden Sammelurinproben zeigen eine gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard. Auch hier zeigt die geringste Standardabweichung dabei der 6h+x-Sammelurin (SD=3).

Die geringste Übereinstimmung mit dem Goldstandard zeigt *Spot\_1*.

*Tabelle 10. Deskriptive Statistik für Phosphat-Ausscheidung im Urin. Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt. n, Anzahl der Messungen. SD, Standardabweichung. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.*

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
Spot A	29	- 2,4	9	>5%	>5%	0,08	ja
Spot 1	26	7,9	8,5	0,02	>5%	>5%	ja
Spot B	24	-2,4	9	>5%	>5%	0,08	ja
Spot 2	20	-0,5	9	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h	27	3,4	7,3	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h+x	27	0,9	3	>5%	>5%	>5%	ja

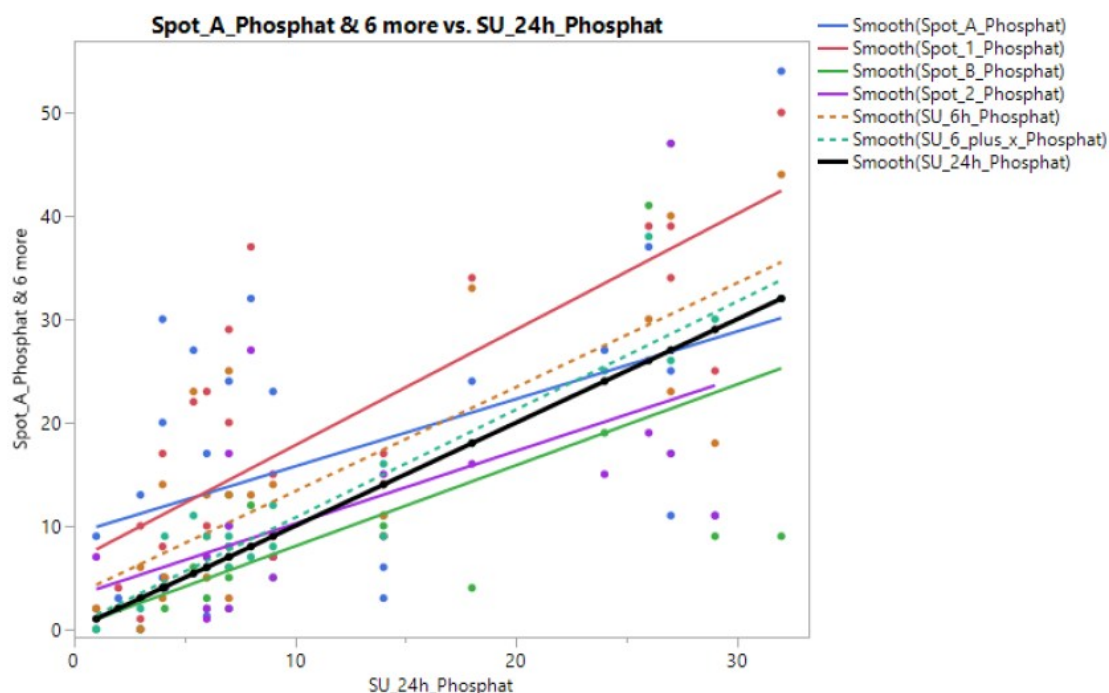


Abbildung 12. Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Phosphat-Werte (in mmol/l). Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume bzw. Spontanurinproben abbilden (siehe Legende oben rechts). Die rot durchgezogene Linie (Spot\_1) weicht am stärksten von der schwarz durchgezogenen Linie (SU\_24h) ab. SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6\_plus\_x: Sammelurin von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

### 3.3.5 Magnesium

#### 3.3.5.1 Relation zwischen Magnesiumurinwerten zu unterschiedlichen Bestimmungzeitpunkten und Gesamtmagnesiumausscheidung (24 Stunden) mittels Regressionsanalyse

Die Regressionsgeraden der beiden Sammelurinproben sowie von Spot\_1 liegen sehr eng an der Winkelhalbierenden. Bei 6h+x-Sammelurin ist die Streuung am geringsten (SD=1) und somit die Übereinstimmung am größten.

Spot\_A und Spot\_2 weichen am stärksten von dem Goldstandard ab.

Tabelle 11. Deskriptive Statistik für Magnesium-Ausscheidung im Urin.  
 Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt.  
 n, Anzahl der Messungen. SD, Standardabweichung. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
Spot A	28	- 1,4	2	>5%	<0,0001	0,03	ja
Spot 1	26	1	2,6	>5%	>5%	>5%	ja
Spot B	24	-0,2	2	0,07	0,007	>5%	ja
Spot 2	20	-1,4	1,9	>5%	<0,0001	>5%	ja
SU 6h	28	-0,08	1,7	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h+x	26	0,5	1	>5%	>5%	>5%	ja

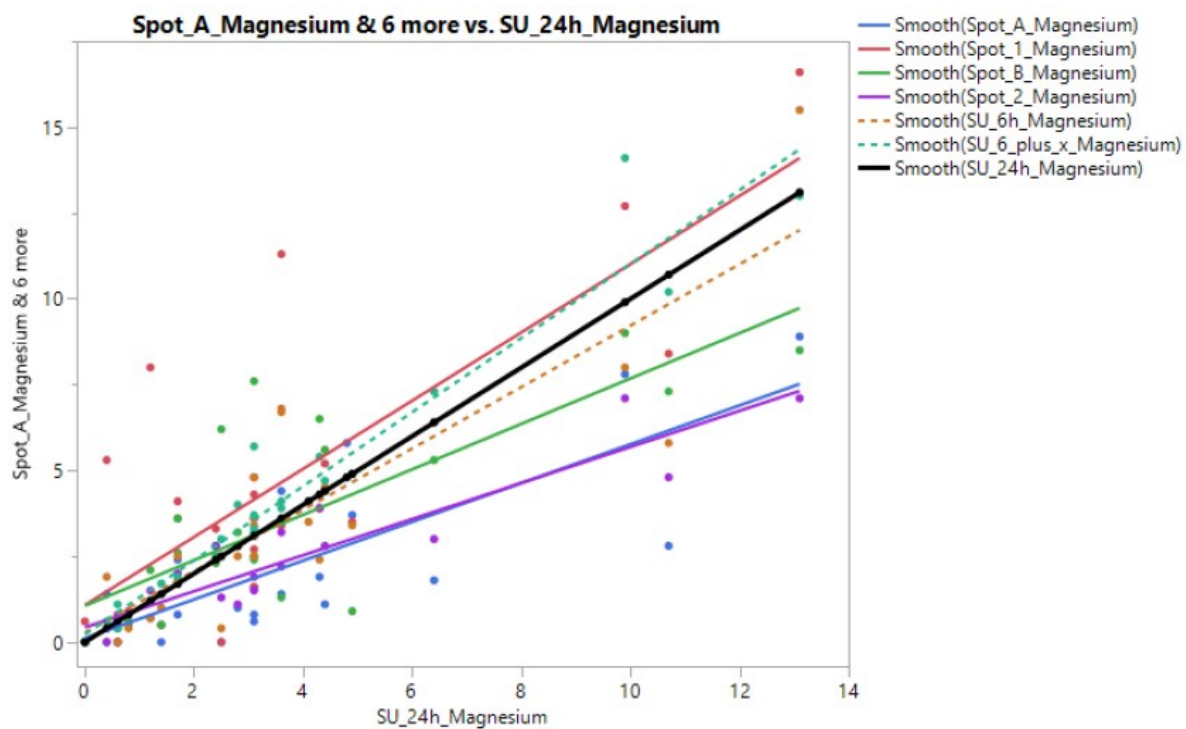


Abbildung 13. Darstellung der über den Urin ausgeschiedenen Magnesium-Werte (in mmol/l). Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume bzw. Spontanurinproben abbilden (siehe Legende oben rechts). Die rot durchgezogene Linie (Spot\_1) sowie die grün (SU\_6h\_plus\_x) und die orange (SU\_6h) gestrichelten Linien sind am nächsten an die schwarz durchgezogene Linie (SU\_24h).

SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6\_plus\_x: Sammelurin von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

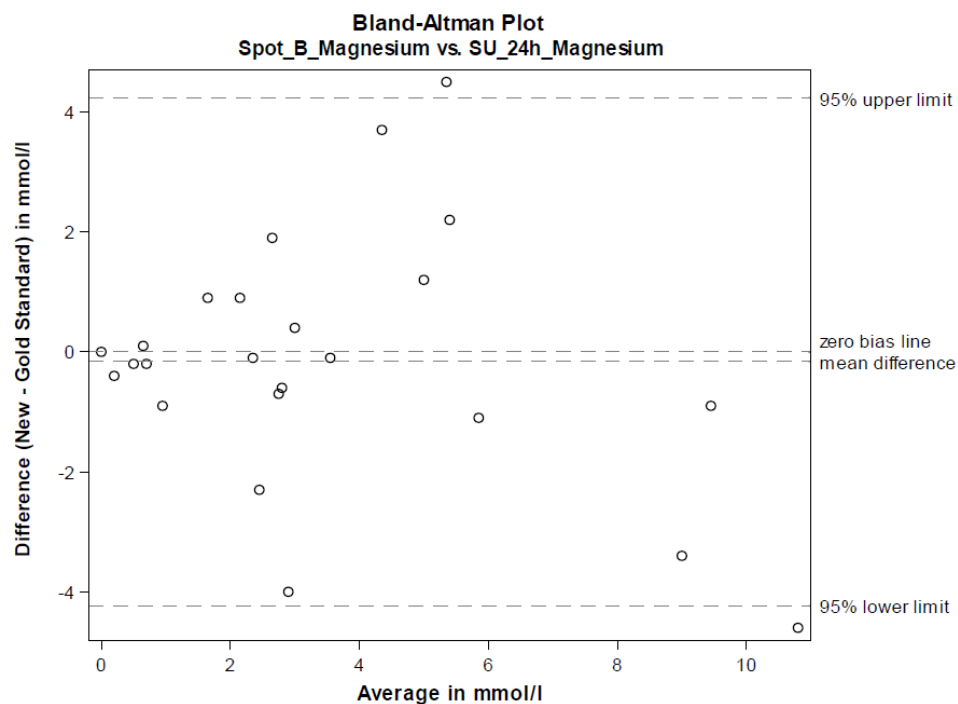


Abbildung 14. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Magnesiumausscheidung über den Urin aus dem Spot\_B und 24h-Sammelurin.

Auf der x-Achse befinden sich die Mittelwerte der Messergebnisse von Spot\_B und 24h-Sammelurin, auf der y-Achse die Differenzen der Messergebnisse.

Spot\_B\_Magnesium: Magnesiumkonzentration in der Spoturinprobe zu Beginn des PNFI.

SU\_24h\_Magnesium: Magnesiumkonzentration aus 24 Stunden-Sammelurin.

Das Bland-Altman-Diagramm zeigt insgesamt eine geringe mittlere Differenz von Spot\_B mit dem Goldstandard bei jedoch Streuung einzelner Messwerte.

### 3.3.5.2 Dichotome Darstellung der Messwerte

#### *Hypomagnesiurie mit cut-off <1,4 mmol/l*

Beim Cut-off < 1,4 mmol/l wurden über den Goldstandard 7 Patienten mit einem Magnesium-Mangel diagnostiziert.

Der 6h+x-Sammelurin zeigt eine Spezifität von 100%, das heißt die Kinder mit einer ausreichender Magnesiumversorgung werden zuverlässig erkannt. Die Sensitivität beträgt ebenfalls 100%, allerdings mit einem breiten Konfidenzintervall. Kinder mit Hypomagnesiurie konnten hier mit diesem Cut-off immer korrekt diagnostiziert werden.

Die niedrigste Sensitivität und Spezifität zeigen Spot\_A und Spot\_1.

Tabelle 12. Hypomagnesiurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Magnesiumausscheidung über den Urin von <1,4 mmol/l.  
*n*, Anzahl der Messungen. PPV, positiver prädiktiver Wert. NPV, negativer prädiktiver Wert. AUC, Area under the curve. OR, Odds Ratio. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI.  
 Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Youden Index	AUC	OR
Spot A	28	85,71% (42,13%; 99,64%)	65,00% (40,78%; 84,61%)	46,15% (19,22%; 74,87%)	92,86% (66,13%; 99,82%)	70,37% (49,82%; 86,25%)	0,51	86,79%	11,14
Spot 1	26	66,67% (22,28%; 95,67%)	88,89% (65,29%; 98,62%)	66,67% (22,28%; 95,67%)	88,89% (65,29%; 98,62%)	83,33% (62,62%; 95,26%)	0,56	68,06%	16,00
Spot B	24	83,33% (35,88%; 99,58%)	83,33% (58,58%; 96,42%)	62,50% (24,49%; 91,48%)	93,75% (69,77%; 99,84%)	83,33% (62,62%; 95,26%)	0,67	95,37%	25,00
Spot 2	20	80,00% (28,36%; 99,49%)	86,67% (59,54%; 98,34%)	66,67% (22,28%; 95,67%)	92,86% (66,13%; 99,82%)	85,00% (62,11%; 96,79%)	0,67	96,67%	26,00
SU 6h	28	85,71% (42,13%; 99,64%)	89,47% (66,86%; 98,70%)	75,00% (34,91%; 96,81%)	94,44% (72,71%; 99,86%)	88,46% (69,85%; 97,55%)	0,75	95,11%	51,00
SU 6h+x	26	100,00% (59,04%; 100,00%)	100,00% (82,35%; 100,00%)	100,00% (59,04%; 100,00%)	100,00% (82,35%; 100,00%)	100,00% (86,77%; 100,00%)	1,00	100,00%	-

### Cut-off < 0,5 mmol/l

Beim Cut-off < 0,5 mmol/l konnte der Goldstandard 2 Kinder mit einem Magnesium-Mangel erkennen.

Die Konfidenzintervalle für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität sind bei diesem Cut-off häufig sehr breit, da die Anzahl der betroffenen Kinder sehr gering ist.

Spot\_1 zeigt die Sensitivität von 0%, also wurden keine Kinder mit einem Magnesiummangel erkannt.

Tabelle 13. Hypomagnesiurie: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Magnesiumausscheidung über den Urin von  $<0,5$  mmol/l. n, Anzahl der Messungen. PPV, positiver prädiktiver Wert. NPV, negativer prädiktiver Wert. AUC, Area under the curve. OR, Odds Ratio. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Youden Index	AUC	OR
Spot A	28	50,00% (1,26%; 98,74%)	84,00% (63,92%; 95,46%)	20,00% (0,51%; 71,64%)	95,45% (77,16%; 99,88%)	81,48% (61,92%; 93,70%)	0,34	72,00%	5,25
Spot 1	26	0,00	90,91% (70,84%; 98,88%)	0,00	90,91% (70,84%; 98,88%)	83,33% (62,62%; 95,26%)	-0,09	54,55%	0,00
Spot B	24	100,00% (15,81%; 100,00%)	95,45% (77,16%; 99,88%)	66,67% (9,43%; 99,16%)	100,00% (83,89%; 100,00%)	95,83% (78,88%; 99,89%)	0,95	100,00%	-
Spot 2	20	100,00% (15,81%; 100,00%)	94,44% (72,71%; 99,86%)	66,67% (9,43%; 99,16%)	100,00% (80,49%; 100,00%)	95,00% (75,13%; 99,87%)	0,94	97,22%	-
SU 6h	28	50,00% (1,26%; 98,74%)	87,50% (67,64%; 97,34%)	25,00% (0,63%; 80,59%)	95,45% (77,16%; 99,88%)	84,62% (65,13%; 95,64%)	0,38	82,29%	7,00
SU 6h+x	26	50,00% (1,26%; 98,74%)	95,83% (78,88%; 99,89%)	50,00% (1,26%; 98,74%)	95,83% (78,88%; 99,89%)	92,31% (74,87%; 99,05%)	0,46	97,92%	22,99

### 3.3.6 Calcium-Kreatinin-Ratio

Die geringste Standardabweichung (SD = 0,3) und damit eine gute Übereinstimmung zeigt der 6h+x-Sammelurin.

Spot\_A und Spot\_B zeigen die größte Streuung (SD = 1) und stimmen mit dem Goldstandard am wenigsten überein.

Von Spoturinen zeigt der Spot\_2 eine gute Übereinstimmung und hat die geringste Streuung.

Tabelle 14. Deskriptive Statistik für Calcium-Kreatinin-Ratio im Urin.

Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt.

$n$ , Anzahl der Messungen.  $SD$ , Standardabweichung.  $SU_{6h}$ : Sammelurin nach 6 Stunden.  $SU_{6h+x}$ : Sammelurinperiode von der PN-Dauer.  $Spot\_A$ : Spoturinprobe zu Beginn der PN.  $Spot\_B$ : Spoturinprobe zu Beginn des PNFI.  $Spot\_1$ : Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN.  $Spot\_2$ : Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
Spot A	27	- 0,9	1	>5%	0,02	0,08	ja
Spot 1	26	-0,6	0,9	>5%	0,0003	>5%	ja
Spot B	24	1	1	>5%	>5%	>5%	ja
Spot 2	20	-0,36	0,85	>5%	0,05	>5%	ja
SU 6h	28	-0,6	0,6	>5%	0,0014	>5%	ja
SU 6h+x	28	0,3	0,3	>5%	>5%	>5%	ja

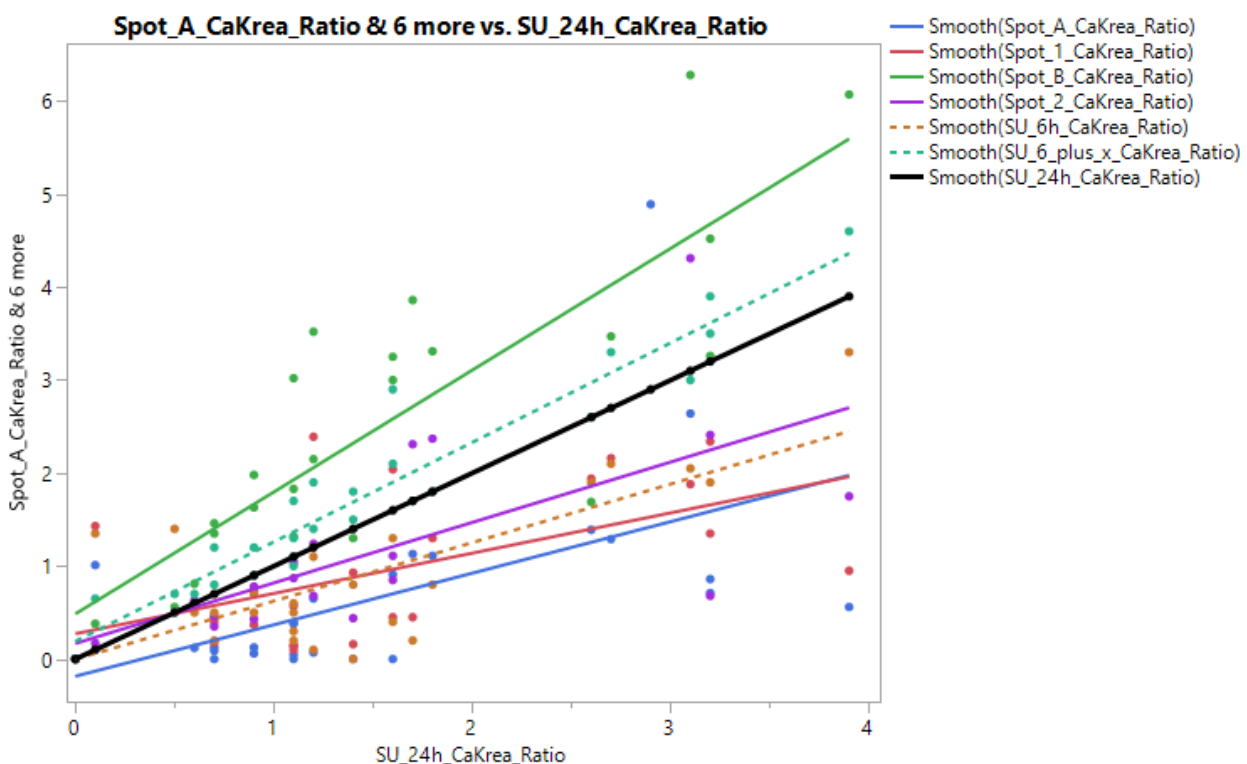


Abbildung 15. Darstellung der Calcium-Kreatinin-Ration (in mmol/mmol Kreatinin).

Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume bzw. Spontanurinproben abbilden (siehe Legende oben rechts). Die grün gestrichelte Linie ( $SU_{6h\_plus\_x}$ ) verläuft am nächsten zur schwarz durchgezogenen Linie ( $SU_{24h}$ ).

$SU_{24h}$ : 24-Stunden-Sammelurin.  $SU_{6h}$ : Sammelurin nach 6 Stunden.  $SU_{6\_plus\_x}$ : Sammelurin von der PN-Dauer.  $Spot\_A$ : Spoturinprobe zu Beginn der PN.  $Spot\_B$ : Spoturinprobe zu Beginn des PNFI.  $Spot\_1$ : Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN.  $Spot\_2$ : Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

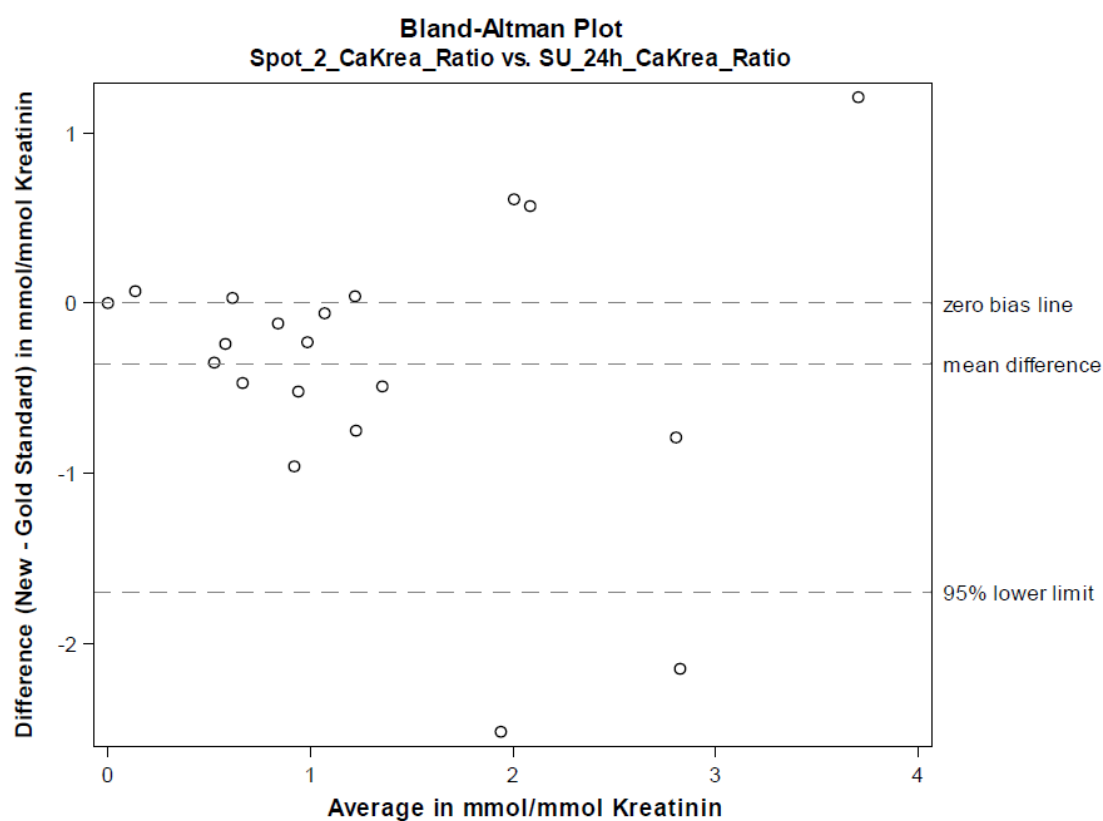


Abbildung 16. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Calcium-Kreatinin-Ratio aus dem Spot\_2 und 24h-Sammelurin.  
Auf der x-Achse befinden sich die Mittelwerte der Messergebnisse von Spot\_2 und 24h-Sammelurin, auf der y-Achse die Differenzen der Messergebnisse.  
SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

### 3.3.7 Phosphat-Kreatinin-Ratio

Die beiden Sammelurine sowie Spot\_A und Spot\_B zeigen eine sehr gute Übereinstimmung.

Die Regressionsgeraden von *Spot\_1* und *Spot\_2* liegen am weitesten von dem Goldstandard entfernt.

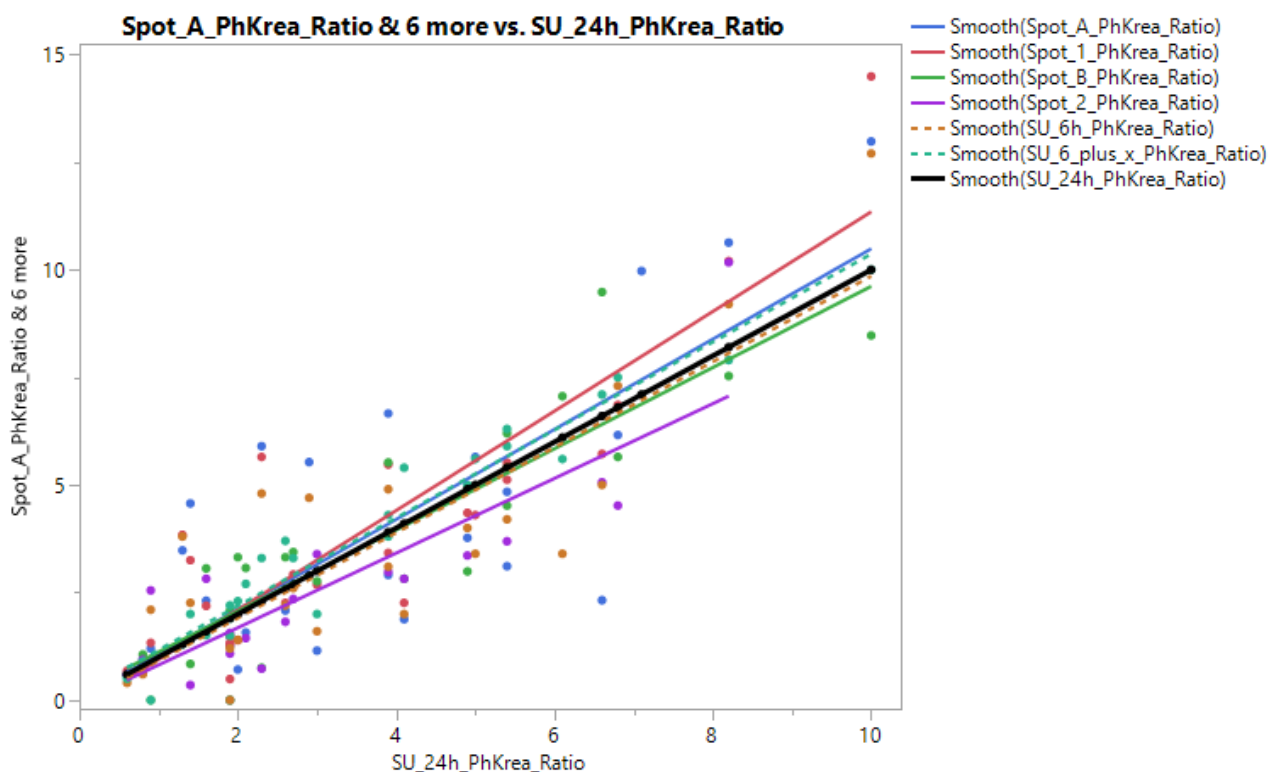


Abbildung 17. Darstellung der Phosphat-Kreatinin-Ratio-Werte (in mmol/mmol Kreatinin). Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume bzw. Spontanurinproben abbilden (siehe Legende oben rechts). Insgesamt sehr gute Übereinstimmung der farbigen Linien mit der schwarz durchgezogenen Linie (SU\_24h).

SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6\_plus\_x: Sammelurin von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Tabelle 15. Deskriptive Statistik für Phosphat-Kreatinin-Ratio-Ausscheidung im Urin.

Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt.

n, Anzahl der Messungen. SD, Standardabweichung. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
Spot A	29	-0,2	2	>5%	>5%	>5%	ja
Spot 1	26	-0,3	1,5	>5%	>5%	>5%	ja
Spot B	24	-0,02	1,25	>5%	>5%	>5%	ja
Spot 2	20	-0,47	1,14	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h	27	-0,1	1,5	>5%	>5%	>5%	ja
SU 6h+x	27	0,2	0,6	>5%	>5%	>5%	ja

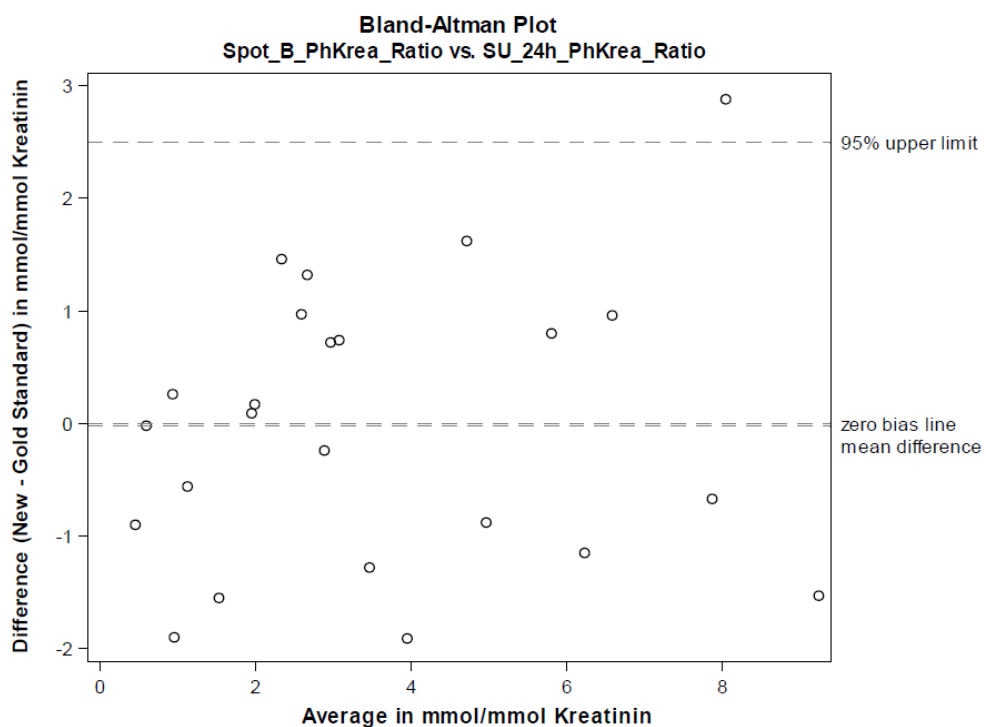


Abbildung 18. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Phosphat-Kreatinin-Ratio über den Urin aus dem Spot\_B und 24h-Sammelurin.

Auf der x-Achse befinden sich die Mittelwerte der Messergebnisse von Spot\_B und 24h-Sammelurin, auf der y-Achse die Differenzen der Messergebnisse.

SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI.

### 3.3.8 Magnesium-Kreatinin-Ratio

Der 6h+x-Sammelurin zeigt eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard.

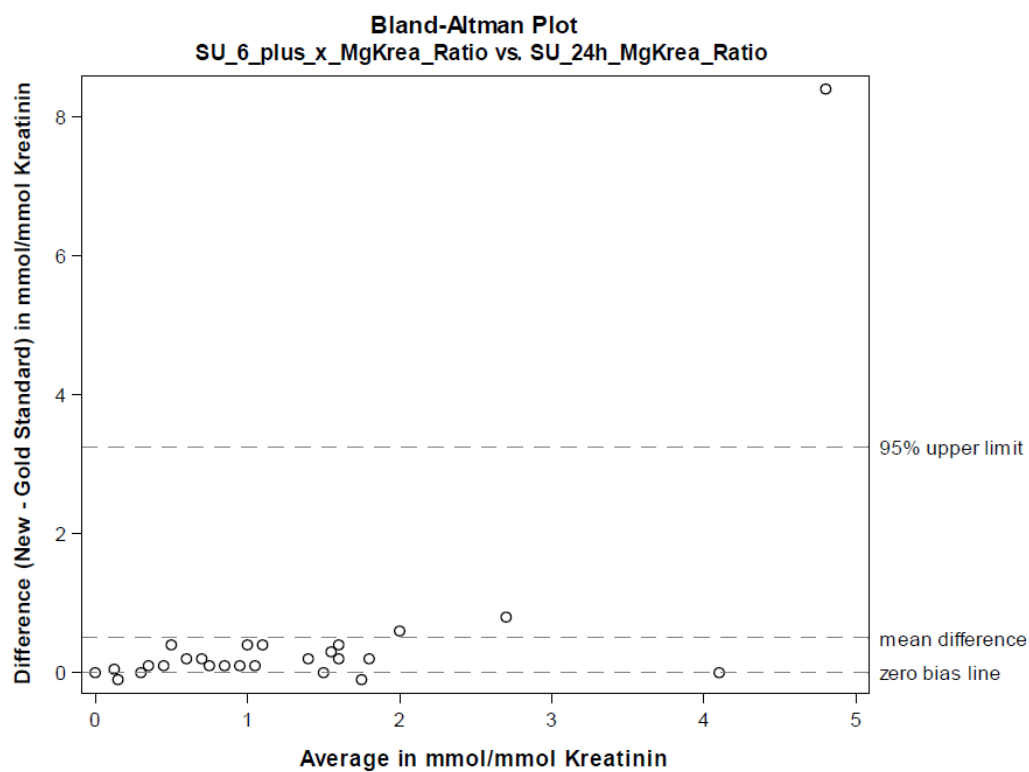


Abbildung 19. Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich zwei Messungen der Magnesium-Kreatinin-Ratio aus dem SU\_6h+x und 24h-Sammelurin. Auf der x-Achse befinden sich die Mittelwerte der Messergebnisse aus beiden Sammelurinproben, auf der y-Achse die Differenzen der Messergebnisse. Die Streuung ist sehr gering und es gibt nur wenige Ausreißer. SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6\_plus\_x: Sammelurin von der PN-Dauer.

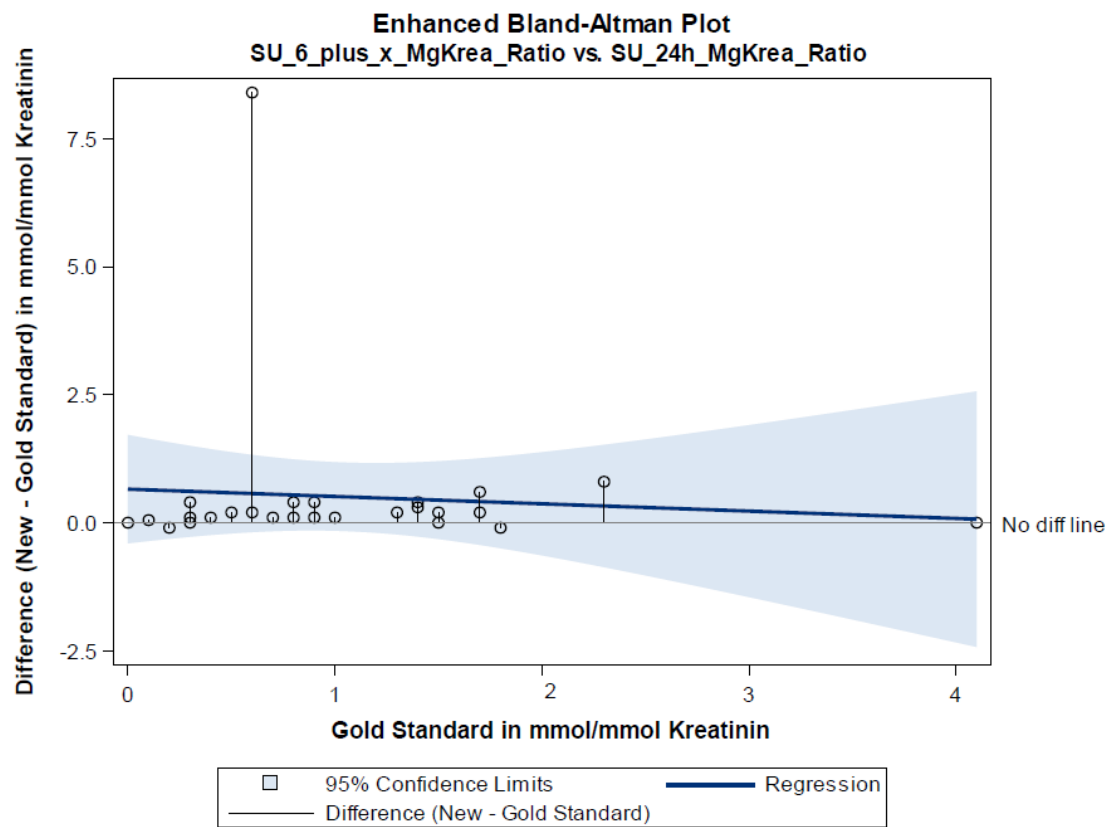


Abbildung 20. Erweitertes Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der Messung von Magnesium-Kreatinin-Ratio aus dem SU\_6h+x und 24h-Sammelurin. Dunkelblaue Linie bildet die Regressionsgerade ab, der blaue Bereich stellt die Konfidenzintervalle dar. SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer.

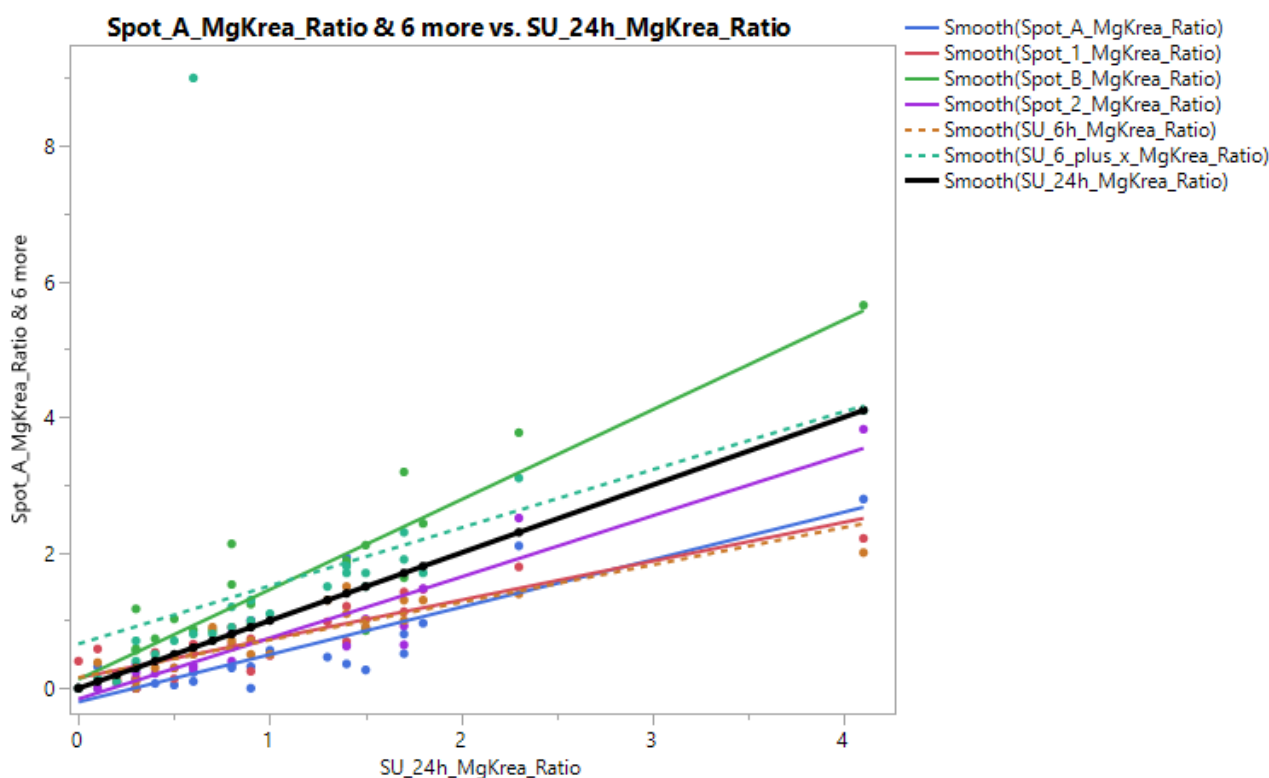


Abbildung 21. Darstellung der Magnesium-Kreatinin-Ratio (in mmol/mmol Kreatinin). Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume bzw. Spontanurinproben abbilden (siehe Legende oben rechts). Die grün durchgezogene (Spot\_B), die blau durchgezogene (Spot\_A), die rot durchgezogene (Spot\_1) sowie die orange gestrichelte Linien (SU\_6h) weichen stark von der schwarz durchgezogenen Linie ab. SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6\_plus\_x: Sammelurin von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

**Spot\_B, Spot\_A, Spot\_1 sowie 6h-Sammelurin zeigen eine große Abweichung.**

Bei dem Test der Daten auf die Normalverteilung fallen hier prominente Ausreißer auf.

Tabelle 16. Deskriptive Statistik für Magnesium-Kreatinin-Ratio im Urin. Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt. n, Anzahl der Messungen. SD, Standardabweichung. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
Spot A	27	-0,5	0,4	0,09	0,002	>5%	ja
Spot 1	26	-0,3	0,45	0,07	<0,0001	>5%	nein
Spot B	24	-0,47	0,6	>5%	0,0072	>5%	nein
Spot 2	20	-0,26	0,3	>5%	>5%	0,06	nein

SU 6h	28	-0,3	0,5	0,04	<0,0001	>5%	nein
SU 6h+x	26	0,5	1,6	>5%	>5%	>5%	nein

### 3.3.9 Urin-Sammelmenge

Sowohl 6h-Sammelurin als auch 6h+x-Sammelurin zeigen eine schlechte Übereinstimmung mit dem Goldstandard. Die beiden Sammelurine zeigen eine große Streuung.

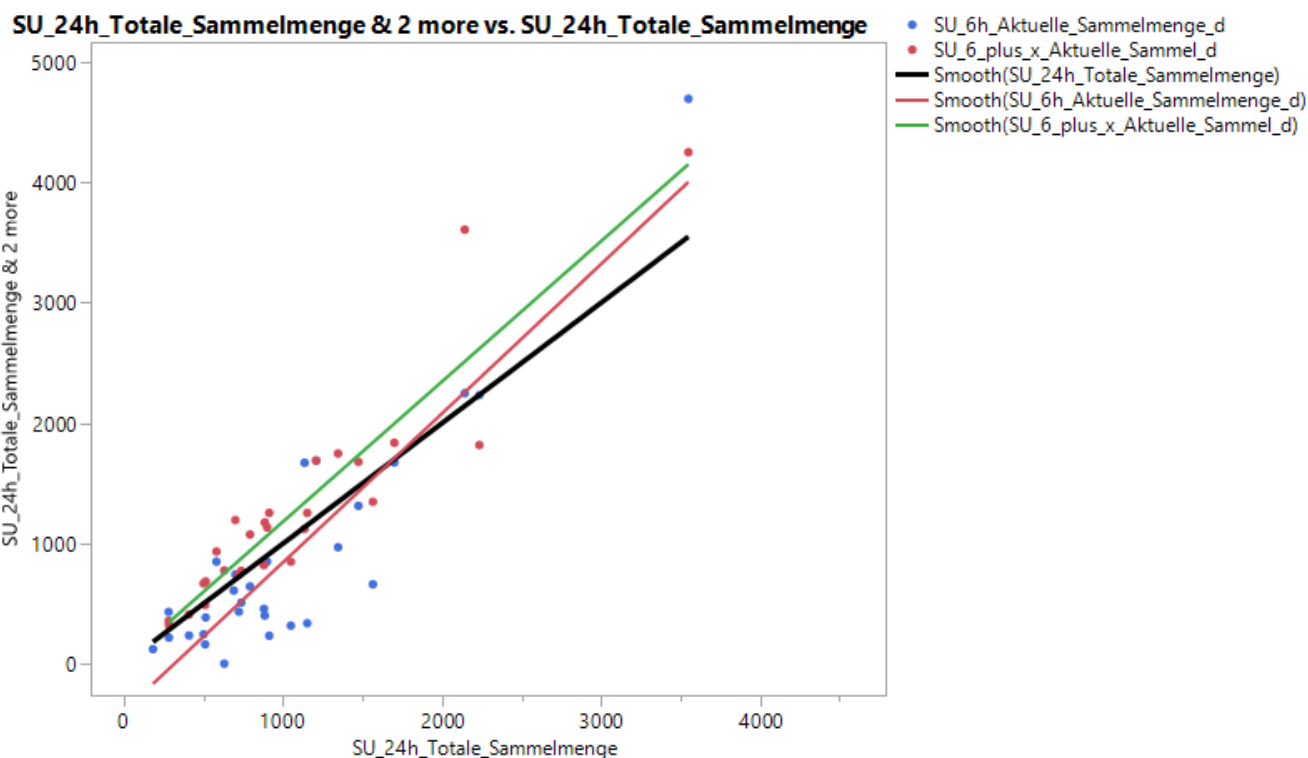


Abbildung 22. Darstellung der Urinsammelmenge (in ml).

Die Winkelhalbierende (schwarz durchgezogene Linie) beschreibt den Goldstandard der 24h-Urinsammlung, während die weiteren farbigen Linien die Regressionsgeraden der alternativen Sammelzeiträume abbilden (siehe Legende oben rechts). Für diesen Parameter wurden die Sammelmengen der SU\_6h bzw. SU\_6\_plus\_x auf 24h hochgerechnet. Es ist eine große Streuung zu sehen.

SU\_24h: 24-Stunden-Sammelurin. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6\_plus\_x: Sammelurin von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Tabelle 17. Deskriptive Statistik für Urin-Sammelmenge.

Mittelwert, Standardabweichung,  $\beta_0$ - und  $\beta_1$ -Fehler, Homoskedastizität und Normalverteilung für den jeweiligen Messzeitpunkt.

n, Anzahl der Messungen. SD, Standardabweichung. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer.

Zeitpunkt	n	Mean	SD	$\beta_0$	$\beta_1$	Homoskedastizität	Normalverteilung
SU 6h	30	-150	429	0,006	0,04	>5%	ja
SU 6h+x	27	192	348	>5%	0,09	>5%	ja

### 3.3.10 Natrium-Kalium-Ratio

#### 3.3.10.1 Cut-off < 1:1

Der Goldstandard erkannte bei diesem Cut-off 2 Patienten mit einer Dehydratation.

Alle Proben zeigen eine Sensitivität von 100%, die Konfidenzintervalle sind aber auch hier durch die geringe Fallzahl sehr breit.

*Spot\_B*, *6h*- und *6h+x*-Sammelurine zeigen eine sehr hohe Spezifität mit schmalen Konfidenzintervallen, das bedeutet, dass Patienten mit ausreichender Flüssigkeitsversorgung mit hoher Wahrscheinlichkeit erkannt werden.

*Spot\_B* und der *6h+x*-Sammelurin zeigen einen Youden-Index von 1.

Die geringste Spezifität (76%) zeigt *Spot\_A*.

*Tabelle 18. Dehydrierung: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natrium-Kalium-Ratio von <1:1.*

*n*, Anzahl der Messungen. *PPV*, positiver prädiktiver Wert. *NPV*, negativer prädiktiver Wert. *AUC*, Area under the curve. *SU\_6h*: Sammelurin nach 6 Stunden. *SU\_6h+x*: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. *Spot\_A*: Spoturinprobe zu Beginn der PN. *Spot\_B*: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. *Spot\_1*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. *Spot\_2*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Youden Index	AUC
Spot A	28	100,00% (15,81%; 100,00%)	76,00% (54,87%; 90,64%)	25,00% (3,19%; 65,09%)	100,00% (82,35%; 100,00%)	77,78% (57,74%; 91,38%)	0,76	100,00%
Spot 1	26	100,00% (2,50%; 100,00%)	86,96% (66,41%; 97,22%)	25,00% (0,63%; 80,59%)	100,00% (83,16%; 100,00%)	87,50% (67,64%; 97,34%)	0,87	100,00%
Spot B	24	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (85,18%; 100,00%)	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (85,18%; 100,00%)	100,00% (85,75%; 100,00%)	1,00	100,00%
Spot 2	21	100,00% (2,50%; 100,00%)	85,00% (62,11%; 96,79%)	25,00% (0,63%; 80,59%)	100,00% (80,49%; 100,00%)	85,71% (63,66%; 96,95%)	0,85	95,00%
SU 6h	28	100,00% (2,50%; 100,00%)	96,00% (79,65%; 99,90%)	50,00% (1,26%; 98,74%)	100,00% (85,75%; 100,00%)	96,15% (80,36%; 99,90%)	0,96	100,00%

SU 6h+x	26	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (86,28%; 100,00%)	100,00% (2,50%; 100,00%)	100,00% (86,28%; 100,00%)	100,00% (86,77%; 100,00%)	1,00	100,00%
---------	----	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	------	---------

### 3.3.10.2 Cut-off < 2:1

Der 24h-Sammelurin erkannte 5 Kinder mit einer Flüssigkeitsmangel.

*Spot\_B* und *6h+x*-Sammelurin zeigen eine Spezifität von 100% (schmale Konfidenzintervalle), also werden die Patienten ohne einen Flüssigkeitsmangel als solche sehr wahrscheinlich erkannt.

*Spot\_A* zeigt auch hier die geringste Spezifität.

*Tabelle 19. Dehydrierung: Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off der Natrium-Kalium-Ratio von <2:1.*

*n*, Anzahl der Messungen. *PPV*, positiver prädiktiver Wert. *NPV*, negativer prädiktiver Wert. *AUC*, Area under the curve. *SU\_6h*: Sammelurin nach 6 Stunden. *SU\_6h+x*: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. *Spot\_A*: Spoturinprobe zu Beginn der PN. *Spot\_B*: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. *Spot\_1*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. *Spot\_2*: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.

Zeitpunkt	n	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Youden Index	AUC
Spot A	28	100,00% (47,82%; 100,00%)	68,18% (45,13%; 86,14%)	41,67% (15,17%; 72,33%)	100,00% (78,20%; 100,00%)	74,07% (53,72%; 88,89%)	0,68	93,64%
Spot 1	26	100,00% (39,76%; 100,00%)	75,00% (50,90%; 91,34%)	44,44% (13,70%; 78,80%)	100,00% (78,20%; 100,00%)	79,17% (57,85%; 92,87%)	0,75	92,50%
Spot B	24	75,00% (19,41%; 99,37%)	100,00% (83,16%; 100,00%)	100,00% (29,24%; 100,00%)	95,24% (76,18%; 99,88%)	95,83% (78,88%; 99,89%)	0,75	100,00%
Spot 2	21	100,00% (39,76%; 100,00%)	94,12% (71,31%; 99,85%)	80,00% (28,36%; 99,49%)	100,00% (79,41%; 100,00%)	95,24% (76,18%; 99,88%)	0,94	94,12%
SU 6h	28	100,00% (39,76%; 100,00%)	77,27% (54,63%; 92,18%)	44,44% (13,70%; 78,80%)	100,00% (80,49%; 100,00%)	80,77% (60,65%; 93,45%)	0,77	94,32%

SU 6h+x	26	75,00% (19,41%; 99,37%)	100,00% (84,56%; 100,00%)	100,00% (29,24%; 100,00%)	95,65% (78,05%; 99,89%)	96,15% (80,36%; 99,90%)	0,75	98,86%
---------	----	-------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	------	--------

### 3.3.11 Spezifisches Gewicht

Nur ein Kind zeigt im 24h-Sammleurin ein spezifisches Gewicht >1,03 g/ml.

Der 6h+x-Sammelurin und der Goldstandard zeigen eine gute Übereinstimmung.

Spot\_A, Spot\_B, Spot\_2 zeigen eine hohe Spezifität mit schmalen Konfidenzintervallen. Die Kinder mit einem normalen spezifischen Gewicht werden richtig erkannt.

Der Konfidenzintervall zu Sensitivität ist jedoch wieder sehr breit, da nur ein Patient oberhalb des Cut-offs im Datensatz vorhanden ist.

*Tabelle 20. Statistische Berechnungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten für den Cut-off des spezifischen Gewichts von >1,03 g/ml.*

*n, Anzahl der Messungen. PPV, positiver prädiktiver Wert. NPV, negativer prädiktiver Wert. AUC, Area under the curve. SU\_6h: Sammelurin nach 6 Stunden. SU\_6h+x: Sammelurinperiode von der PN-Dauer. Spot\_A: Spoturinprobe zu Beginn der PN. Spot\_B: Spoturinprobe zu Beginn des PNFI. Spot\_1: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn der PN. Spot\_2: Spoturinprobe 2-3 Stunden nach Beginn des PNFI.*

Zeitpunkt	n	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Accuracy	Youden Index	AUC
Spot A	29	-	96,30% (81,03%; 99,91%)	0,00	100,00% (86,77%; 100,00%)	96,30% (81,03%; 99,91%)	-	-
Spot 1	26	-	91,67% (73,00%; 98,97%)	0,00	100,00% (84,56%; 100,00%)	91,67% (73,00%; 98,97%)	-	-
Spot B	25	0,00	100,00% (85,75%; 100,00%)	-	96,00% (79,65%; 99,90%)	96,00% (79,65%; 99,90%)	-	70,83%
Spot 2	25	0,00	100,00% (85,75%; 100,00%)	-	96,00% (79,65%; 99,90%)	96,00% (79,65%; 99,90%)	0,00	66,67%

SU 6h	28	-	92,31% (74,87%; 99,05%)	0,00	100,00% (85,75%; 100,00%)	92,31% (74,87%; 99,05%)	-	66,67%
SU 6h+x	25	100,00% (2,50%; 100,00%)	95,83% (78,88%; 99,89%)	50,00% (1,26%; 98,74%)	100,00% (85,18%; 100,00%)	96,00% (79,65%; 99,90%)	0,96	100,00%

### 3.4 Zusammenfassung

Insgesamt wurden bei den 31 Kindern mit chronischem Darmversagen und heimparenteraler Ernährung 17 pathologische Befunde über den Goldstandard der 24h-Sammelurinbestimmung diagnostiziert: 5x Hyponatriurie <40mmol/l (davon 1x <30mmol/l und 1x <20mmol/l); 7x Hypomagnesiurie <1,4mmol/l (davon 2x schwere Hypomagnesiurie <0,5mmol/l); 5x Volumenmangel mit Natrium-Kalium-Ratio von <2:1.

In der Tabelle 22 sind die Messparameter und die Messzeitpunkte hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des Goldstandards zusammengestellt.

Die Regressionsgeraden der beiden Sammelurinproben zeigen guten Übereinstimmungen mit dem Goldstandard. Ausreißer bzw. Streuungen mit relevanten Standardabweichungen treten jedoch auf. Für die Messparameter Natrium, Kalium, Calcium und Calcium/Kreatinin, Phosphat und Phosphat/Kreatinin, Magnesium und Magnesium/Kreatinin sowie Natrium-Kalium-Ratio zeigten insbesondere die Befunde aus der 6h+x\_SU-Probe eine eng der Winkelhalbierenden anliegende Regressionsgerade mit überwiegend geringer Streuung.

Alle Patienten mit einer Hypomagnesiurie konnten zuverlässig nur über die Sammelperiode 6h+x diagnostiziert werden.

Alle Spontanurinproben zeigen für ihre jeweilige Regressionsgeraden relevante Abweichungen von der Winkelhalbierenden bei der Calcium-Kreatinin-Ratio. Eine sehr gute Übereinstimmung zum Goldstandard für den Parameter Phosphat-Kreatinin-Ratio findet sich hingegen für die Messzeitpunkte *Spot\_A* und *B*.

Mit einem negativ prädiktiven Vorhersagewert von 100% bei schmalem Konfidenzintervall konnte der Messzeitpunkt *Spot\_B* mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Hyponatriurie  $<30\text{mmol/l}$  ebenso wie die schwere Hypomagnesiurie ( $<0,5\text{mmol/l}$ ) und den relevanten Volumenmangel (Natrium-Kalium Ratio  $<1:1$ ) ausschließen. Zusätzlich lag der Youden Index von jeweils mindestens 0,95 bei Messzeitpunkt *Spot\_B* höher als bei den alternativen Spontanurin-Messzeitpunkten. Die Analysen aus einer Urinprobe zum Zeitpunkt *Spot\_A* ergab für diese Zielkriterien hingegen im Vergleich zu den drei alternativen Spontanurinproben (*Spot\_B*, *Spot\_1* und *Spot\_2*) die niedrigsten Spezifitäten. Die Spontanurinprobe zum Zeitpunkt *Spot\_2* konnte mit einer Spezifität von jeweils 94% eine Natriumausscheidung  $<40\text{mmol/l}$ , eine Natrium-Kalium-Ratio von  $<2:1$  sowie eine Hypomagnesiurie  $<0,5\text{mmol/l}$  ausschließen; jedoch mit breiten Konfidenzintervallen.

*Tabelle 21. Messzeitpunkte mit der größten Übereinstimmung mit dem Goldstandard. Spot A, Beginn parenteraler Ernährung. Spot 1, 2-3 Stunden nach Beginn parenteraler Ernährung. 6h-SU, 6 Stunden-Sammelurin nach Beginn parenteraler Ernährung. Spot B, Ende parenteraler Ernährung. Spot 2, 2-3 Stunden nach Ende parenteraler Ernährung. Zur Übersichtlichkeit sind die am häufigsten genannten Messzeitpunkte (6h+x-SU und Spot B) jeweils fett und kursiv markiert.*

<b>Kontinuierliche Darstellung</b>		
	<b>Messparameter</b>	<b>Messzeitpunkt</b>
	Natrium	<b>6h+x-SU</b>
	Kalium	<i>Spot_B</i> , 6h-SU und <b>6h+x-SU</b>
	Calcium	<b>6h+x-SU</b> , <i>Spot_B</i> und 6h-SU
	Phosphat	<b>6h+x-SU</b> , 6h-SU
	Magnesium	6h-SU und <b>6h+x-SU</b> , <i>Spot_1</i>
	Calcium-Kreatinin-Ratio	<b>6h+x-SU</b>
	Phosphat-Kreatinin-Ratio	<i>Spot_A</i> , <i>Spot_B</i> , 6h-SU und <b>6h+x-SU</b>
	Magnesium-Kreatinin-Ratio	<b>6h+x-SU</b>

<b>Dichotome Darstellung</b>		
Natrium Cut-off < 20 mmol/l		Spot_1, Spot_B, 6h-SU und <b>6h+x-SU</b>
Natrium Cut-off < 30 mmol/l		Spot_B, <b>6h+x-SU</b>
Natrium Cut-off <40 mmol/l bzw. 50 mmol/24h		Spot_1, Spot_2; 6h-SU und <b>6h+x-SU</b>
Magnesium Cut-off < 1,4 mmol/l		<b>6h+x-SU</b>
Magnesium Cut-off < 0,5 mmol/l		Spot_B, Spot_2
Natrium-Kalium- Ratio Cut-off < 1:1		Spot_B, <b>6h+x-SU</b> , 6h-SU
Natrium-Kalium- Ratio Cut-off < 2:1		Spot_B, Spot_2, <b>6h+x-SU</b>
Spezifisches Gewicht Cut-off > 1,030 g/ml		<b>6h+x-SU</b>

## 4 Diskussion

Das pädiatrische chronische Darmversagen ist eine seltene Erkrankung, welche eine künstliche Ernährung der betroffenen Patienten erforderlich macht und in spezialisierten Intestinalen Rehabilitationszentren behandelt werden soll.

Zur Erkennung von Komplikationen und individueller Steuerung der heimparenteralen Ernährung ist eine regelmäßig diagnostische Evaluation der Patienten notwendig, unter anderem mittels Urindiagnostik. Der 24h-Sammelurin gilt hierbei als Goldstandard, bedeutet aber zeitlichen Aufwand und Belastung für den Patienten – insbesondere, wenn zur Uringewinnung ein Blasenkatheter erforderlich ist.

Abhängig vom Zeitpunkt eines durchgeführten Urintestes können – insbesondere in diesem Patientenkollektiv – die Messergebnisse jedoch variieren.(48)

Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob im Vergleich mit einer 24h-Urinmessung zum einen Spontanurinproben zu definierten Zeitpunkten und zum anderen Sammelurine von kürzerer Sammeldauer zum diagnostischen Monitoring bei Kindern mit chronischem Darmversagen eine geeignete Alternative darstellen. Obwohl im klinischen Praxisalltag regelmäßig angewandt, ist die Repräsentativität solcher Untersuchungen in dieser Patientengruppe bislang nicht untersucht.

### 4.1 Methoden

In dieser Studie wurden Spontanurinproben zu exakt definierten Zeitpunkten bzw. in genau definierten Zeiträumen abgenommen. Für Patienten, die eine PN zyklisch, d.h. mit einem mehrstündigen Pausenintervall erhalten (PNFI>0h) ist ein dynamischer Versorgungszustand anzunehmen: relativer Mangelzustand mit Nährstoffen, Elektrolyten und Flüssigkeit vor Beginn des nächsten Infusionszyklus (*Spot\_A*) bzw. relative Überversorgung am Ende des Infusionszeitraumes (*Spot\_B*). (13)

Die Zeitpunkte der Spontanurinproben 1 und 2 wurden unter der Annahme gewählt, dass sich im Patienten ein repräsentativeres Äquilibrium nach Beginn bzw. Ende der Infusion einstellt als zum unmittelbaren Infusionsbeginn bzw. -ende.

Der Beginn der PN-Pausenzeit wird von den Familien zeitlich in aller Regel auf den Morgen gelegt, um beispielsweise Aktivitäten wie Schule oder Kindergarten aber auch Arztbesuche zu realisieren. Hieraus ergibt sich die klinisch-praktische Besonderheit, dass die Messzeitpunkte *Spot\_B* und *Spot\_2* häufig auch die morgendlichen bzw. vormittäglichen Sprechstundenzeiten der Ambulanzen widerspiegeln.

Darüber hinaus wurden für diese Studie drei Sammelzeiträume festgelegt. Zum einen der Goldstandard der 24h-Urinsammlung und zum anderen die beiden kürzeren Sammelperioden von 6 Stunden während einlaufender PN bzw. über die gesamte Infusionsdauer. Dies wurde aufgrund der Tatsache gewählt, dass die PN-Applikationszeiträume nächtlich stattfinden und im Gegensatz hierzu während des PN-freien Intervalls tagsüber deutlich mehr individuelle Einflussfaktoren (beispielsweise Essen, Trinken und körperliche Aktivität) berücksichtigt werden müssten. Demgegenüber ist zu beachten, dass bei einer Urinsammlung während der PN-Applikation im Hinblick auf die Gesamttagesdauer erhöhte Elektrolytausscheidungen, z.B. von Calcium, gemessen werden könnten. (48)

#### **4.2 Patientenkollektiv**

Mit 31 untersuchten Patienten handelt es sich in dieser Studie nach entsprechender Literaturrecherche um eine der größten pädiatrischen Patientengruppen zu dieser Fragestellung. Zudem werden durch diese Arbeit erstmals für multiple, diagnostisch relevante Parameter unterschiedliche Messzeitpunkte der Spontanurinproben bzw. Urinsammelzeiträume mit den Befunden eines 24h-Urins bei Kindern mit chronischem Darmversagen und heimparenteraler Ernährung verglichen.

In der Arbeit von Pedersen *et al.* wurden 8 Patienten mit Ileostoma bezüglich der Urin-Natriumausscheidung untersucht in Spontanproben versus 24h-

Sammelurinmessungen; hierbei hat es sich jedoch um erwachsene Patienten ohne parenterale Ernährung gehandelt. (33) Choi *et al.* haben die Natrium-Ausscheidung aus Spontanurinproben bei 22 Säuglingen mit CDV untersucht, jedoch keine weiteren Elektrolyte und keinen 24-Stunden-Sammelurin. (31)

Wie auch in der Literatur beschrieben, war in unserem Patientenkollektiv mit chronischem Darmversagen die häufigste Grunderkrankung das Kurzdarmsyndrom. Ähnlich wie in den USA und in Kanada war die NEK die häufigste Ursache für das KDS und Gastroschisis bzw. intestinale Atresie die zweithäufigsten Ursachen. (10)

Was die Aussage der Daten erhöht, ist der Anteil der Urinsammlungen über einen Blasenkatheter. Bei fast der Hälfte der Patienten (45,2 %) erfolgte die Probengewinnung auf diesem Weg, was eine nahezu fehlerfreie und vollständige Datenerhebung bei Kindern ermöglichte. Die verpassten Miktionen, Fehlern in der Volumenangabe oder falsch durchgeführte Urinsammlungen wurden in anderen Studien als mögliche Fehlerquellen bei der 24-Stunden-Urinsammlung bei pädiatrischen Patienten genannt. (41, 53, 54)

Bemerkenswert sind die langen PN-Zeiten in unserem Patientenkollektiv. Im Durchschnitt betrug die PN-Dauer etwa 17 Stunden, bei zwei Kindern 24 Stunden. Dies könnte erklären, warum die Parameter aus dem Sammelurin über die PN-Dauer am besten mit denen des 24-Stunden-Urins übereinstimmen.

### **4.3 Interpretation der Serumparameter und Nierensonographie**

Bei zwei Drittel der Patienten lagen der Cystatin C-Wert und die glomeruläre Filtrationsrate im Normbereich. Bei einem Drittel der Kinder zeigte sich laborchemisch eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate: Bei 16% der Patienten eine mild verringerte GFR und bei 6% eine moderat verminderte GFR, was auf eine funktionelle Nierenschädigung hinweist.

Nephropathie ist eine der möglichen Komplikationen, die mit chronischem Darmversagen assoziiert ist. (4)

In der Studie von Messoza zeigten 12% der Kinder mit chronischem Darmversagen unter parenteraler Ernährung eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR<90 ml/Min.).(58) In unserem Patientenkollektiv ist der Anteil mit 33% deutlich höher. In einer finnischen Studie von Ylinen *et al.* war die GFR bei 29% der Kinder mit chronischem Darmversagen reduziert, also ähnlich der Rate in unserem Kollektiv. Ylinen bezeichnet die PN-Dauer sowie die Restdünndarm-Länge als entscheidende Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion. (59)

Dagegen hatten in der Studie von Boncompain-Gérard 56% der Patienten unter PN (9 von 16 Erwachsenen) eine reduzierte GFR. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Alter oder PN-Dauer festgestellt werden. (60)

Neben möglichen Einschränkungen der Nierenfunktion fand sich in unserem Kollektiv bei 4 Patienten (=12,9%) sonographisch eine erhöhte Nierenechogenität bzw. Nephrokalzinose. In einer retrospektiven Analyse von Kosar und Kollegen zeigte sich bei 41% der 44 Kinder mit CDV ein entsprechender Befund. (55)

Auch Billing und Kollegen diagnostizierten in einem Kollektiv von 50 Kindern mit chronischem Darmversagen regelmäßig nephropathologische Befunde, darunter eine Proteinurie mit einer hohen Inzidenz (76%). (61)

Diese relevante Häufung renaler Pathologien unterstreicht die Notwendigkeit eines regelmäßigen laborchemischen Monitorings von Urin und Blut sowie regelmäßigen Sonografien bei Kindern mit chronischem Darmversagen.

#### **4.4 Urinparameter**

Insgesamt wurden bei den 31 Kindern mit chronischem Darmversagen und heimparenteraler Ernährung 17 pathologische Befunde über den Goldstandard der 24h-Sammelurinbestimmung diagnostiziert: 5x Hyponatriurie <40mmol/l (davon 1x <30mmol/l und 1x <20mmol/l); 7x Hypomagnesiurie <1,4mmol/l (davon 2x schwere Hypomagnesiurie <0,5mmol/l); 5x Volumenmangel mit Natrium-Kalium-Ratio von <2:1. Außerdem eine Hypercalciurie (altersabhängige

Calcium/Kreatinin-Ratio) und Hyperphosphaturie (altersabhängige Phosphat/Kreatinin-Ratio) bei 20 (69,0%) und 12 (41,4%) Patienten, respektive.

Von den Patienten mit Hyponatriurie wies nur 1 Patient auch eine laborchemische Hyponatriämie im Blut auf, von Patienten mit Hypomagnesiurie wiesen keine eine Hypomagnesiämie auf. Dies unterstreicht die Bedeutung der Urindiagnostik im Sinne einer frühen Erkennung von Mangelzuständen.

#### **4.4.1 Natrium**

Wir konnten eine gute Korrelation der Natriumausscheidung aus kürzeren Sammelurinperioden ( $SU_{6h}$  bzw.  $SU_{6h+x}$ ) mit der 24h-Natriumausscheidung nachweisen. Insbesondere die Analyse aus der Urinsammelperiode über den gesamten PN-Applikationszeitraum ( $SU_{6h+x}$ ) konnte die Gesamt-Natriuresis über 24 Stunden am besten abschätzen. Dass es zu keiner Überschätzung der Gesamt-Urin-Natriumausscheidung basierend auf Messungen während der Phasen mit PN-Zufuhr kommt, könnte auf eine regulatorische Steuerung der Natriumausscheidung durch die Hormone Aldosteron und atriales natriuretisches Peptid (ANP) zurückzuführen sein. Letzteres erhöht die Natrium-Ausscheidung unter Volumenbelastung. Möglicherweise führt aber die vermehrte Aldosteron-Wirkung nach Beendigung der PN-Zufuhr mit gesteigerter Natrium-Rückresorption somit zu einer repräsentativen Bilanz.

Die Spontanurinproben sind zum repräsentativen Monitoring der Natriumauscheidung klinisch zuverlässig für dichotome Fragestellungen zum Ausschluss einer Hyponatriurie geeignet: alle Spontanurinproben wiesen einen NPV von 100% bei schmalen Konfidenzintervall für eine Natriuresis von weniger als 20mmol/l und für weniger als 30mmol/l auf. Am zuverlässigsten schneidet der Messzeitpunkt *Spot\_B* am Ende der PN-Infusion ab.

Zu bemerken ist, dass beim überwiegenden Teil unseres Kollektivs die Natriumausscheidung im Normbereich lag, das bedeutet, dass die meisten Patienten eine ausreichende Natrium-Versorgung hatten. Je nach dem Cut-off-Wert bestand nur bei 3,23-16,13% ein relevanter Natriummangel (1-5 von 31 Patienten). Durch die geringe Fallzahl, insbesondere an pathologischen Befunden, weisen die Sensitivität und der PPV sehr breite Konfidenzintervalle

auf, so dass die Aussagekraft diesbezüglich eingeschränkt ist. Die Kenntnis dieser diagnostischen (Nicht-)Zuverlässigkeit ist von großer Bedeutung für den klinischen Alltag bei der Durchführung ambulanter Urinproben.

Zu ähnlichem Ergebnis kam Pedersen in der Studie mit Erwachsenen mit Ileostoma: Die Spontanurinproben können genutzt werden, um die 24h-Natriurese abzuschätzen. (33) Auch bei Kindern ließ sich die Natriurese aus Spontanproben zuverlässig ermitteln. (62) In der Studie von Rios-Leyvraz *et al.* wurde die Messung aus dem ersten morgendlichen Spontanurin als die aussagekräftigste beschrieben. (62) In unserer Studie war der Messzeitpunkt *Spot\_B* in den meisten Fällen ebenfalls der Zeitpunkt der ersten Miktion am Morgen. Allerdings handelte es in dieser Studie um Kinder ohne parenterale Ernährung.

#### **4.4.2 Kalium**

Hypokaliämie kann bei Patienten mit chronischem Darmversagen durch den Kaliumverlust über den Urin aufgrund eines sekundären Hyperaldosteronismus, der durch Dehydratation und Natriummangel hervorgerufen wird, entstehen. (3)

Die Sammelurinproben von Dauer von 6 Stunden (*SU\_6h*) oder von der Dauer der PN (*SU\_6h+x*) eignen sich gut, um die Kaliurese über 24 Stunden abzuschätzen. Auch der Spontanurin zum Ende der PN-Infusion (*Spot\_B*) eignet sich dafür gut. Hieraus ergibt sich in Kenntnis der zuvor beschriebenen Natrium-Analysen auch, dass für die Einschätzung der Hydrierung eines Patienten über die Natrium-Kalium-Ratio *Spot\_B* geeignet ist.

Spotprobe zu Beginn der PN oder 2-3 Stunden nach Ende der PN zeigten sich in unserem Patientenkollektiv am wenigsten repräsentativ für das Monitoring vom Kaliumhaushalt. Zum Monitoring der Elektrolytversorgung wird im ambulanten Setting allerdings häufig der Spontanurin ca. 2-3 Stunden nach Ende der PN-Infusion verwendet. Das bedeutet, dass die Patienten mit einer geringen Kaliumausscheidung wahrscheinlich nicht erkannt werden und folglich die Gefahr einer Kaliumunterversorgung besteht.

#### **4.4.3 Calcium und Phosphat**

Calcium und Phosphat sind relevante Faktoren im Kontext der Knochengesundheit. Die Ausscheidung dieser Elektrolyte (mit oder ohne Bezug zur Kreatinin-Ausscheidung) wird zusammen mit weiteren laborchemischen Parametern (Parathormon, Vitamin D, Alkalische Phosphatase) und klinischen Aspekten bewertet. Darüber hinaus können vor allem KDS-Patienten nach einer proximalen Dünndarmresektion eine Calciummalabsorption aufweisen, sodass es in diesem Kollektiv besonders wichtig ist, den Calciumhaushalt regelmäßig zu monitorieren. (20)

Zur Einschätzung der 24h-Calciumausscheidung über den Urin eignen sich die beiden Sammelurinproben, wobei die Sammeldauer von Dauer der PN ( $SU_{6h+x}$ ) zu bevorzugen ist. Auch die Spotprobe am Ende der PN-Infusion ( $Spot_B$ ) korreliert gut mit der Calciurese des Patienten.

Am wenigsten geeignet waren die Messungen zu Beginn der PN und 2-3 Stunden danach.

Ähnlich wie für die Calciurese ließ sich die Phosphatausscheidung am besten durch die beiden Sammelurinproben abschätzen. Eine Studie mit 60 Frühgeborenen schlussfolgerte, dass 6h-Sammelurinportionen einen Calcium- bzw. Phosphatmangel zuverlässig einschätzen können. Jedoch sind die Konfidenzintervalle in dieser Arbeit für den PPV breit (Calciurese) bzw. sehr breit (Phosphat-Ausscheidung) gewesen. (42)

Die Regressionsgeraden der Spontanurinproben ergaben hier klinisch relevante Abweichungen. Zusammenfassend ist für die Beurteilung der Ausscheidung von Calcium und Phosphat bei Kindern mit CDV und heimparenteraler Ernährung die Sammelurindiagnostik zu empfehlen. Hierbei können kürzere Sammelzeiträume die 24-Stunden-Urinsammlung ersetzen.

#### **4.4.4 Magnesium**

7 von 31 Patienten (22,6%) in unserem Studienkollektiv hatten einen relevanten Magnesiummangel gemäß einer Hypomagnesiurie im 24h-Sammelurin. Kinder mit Kurzdarmsyndrom weisen häufig eine durch Malabsorption bedingte

Hypomagnesiämie auf, was sich unter anderem bei einer Dehydratation aufgrund des sekundären Hyperaldosteronismus mit konsekutiv vermehrter Magnesiumausscheidung über den Urin verschlechtern kann. (3) Je nach verwendetem Cut-off zur Einschätzung einer ausreichenden Hydrierung (Na-K-Ratio  $<2:1$  bzw.  $<1:1$ ) wiesen 6 bis 16% (2 bzw. 5 Patienten) der Kinder in unserer Studie einen Volumenmangel auf. Von diesen 2 bzw. 5 Kindern hatte nur 1 Kind laborchemisch eine Hypomagnesiämie.

Hervorzuheben ist jedoch, dass nur die Spontanurinproben zum Ende der Infusion (*Spot\_B* und *Spot\_2*), d.h. nach stattgehabter Hydrierung durch die PN, zuverlässig die schwere Hypomagnesiurie ( $<0,5\text{mmol/l}$ ) ausschließen können (NPV 100% bei jeweils schmalem Konfidenzintervall).

Die Sammelurinproben, insbesondere *SU\_6h+x* eignen sich am besten für die Einschätzung der Magnesiumausscheidung über den Urin. Kinder mit einer relevant verminderten Magnesiumausscheidung von  $<1,4\text{mmol/l}$  werden zuverlässig über den *SU\_6h+x* diagnostiziert.

#### **4.4.5 Calcium-Kreatinin-Ratio**

Die Calcium-Kreatinin-Ratio wird als alternative Messmethode zur Bestimmung der Calciumausscheidung anstelle des 24h-Sammelurin verwendet. Ziel ist die Erkennung einer Hypercalciurie, welche ebenso wie die Hyperphosphaturie bei Patienten mit CDV für renale Sekundärerkrankungen von Bedeutung ist.

Bei 30-83% der Kinder mit Langzeit-parenteraler Ernährung kann die Diagnose einer mit dem Darmversagen-assoziierten metabolischen Osteopathie gestellt werden. (48)

Die Sammeldauer von der Dauer der PN-Infusion (*SU\_6h+x*) eignete sich in unserer Studie am besten zur Abschätzung der Calcium-Kreatinin-Ratio. Matos beschreibt, dass bei gesunden Kindern die Messung von Calcium-Kreatinin-Ratio in der Spontanprobe am Morgen sich als ein Screening auf Hypercalciurie eignet. (54) In unserer Studie zeigten die Spontanurinproben relevant abweichende Regressionsgeraden und insbesondere auch bei höheren Werten der Calciumausscheidungen große Abweichungen.

Die Beobachtung von Matos und Kollegen konnte in unserem Kollektiv mit pädiatrischen Patienten mit CDV und parenteraler Ernährung daher nicht bestätigt werden, was am ehesten auf die unphysiologische (meist nächtliche) intravenöse Calcium-Zufuhr zurückzuführen ist.

#### **4.4.6 Phosphat-Kreatinin-Ratio**

Die pathologische Phosphatausscheidung über den Urin kann zur Nephrokalzinose bzw. Urolithiasis führen. Zur Prophylaxe und entsprechender Anpassung der Zufuhr über die Ernährung, insbesondere aber auch über die parenterale Ernährung, ist das Urin-Monitoring von Bedeutung.

Die beiden Sammelurinproben (*SU\_6h* und *SU\_6h+x*) ermöglichten eine sehr gute Abschätzung der 24-Stunden Phosphat/Kreatinin-Ratio. Aber auch die Spontanproben sind geeignet, insbesondere zum PN- und PNFI-Start (*Spot\_A* bzw. *Spot\_B*)

#### **4.4.7 Magnesium-Kreatinin-Ratio**

Der Sammelurin über die Dauer der PN-Infusionszeit (*SU\_6h+x*) nähert sich am besten der Gesamtausscheidung über 24 Stunden an. Bei den übrigen Methoden inklusive den Spontanurinen sind die Abweichungen größer bzw. klinisch relevant, so dass diese alternativen Messmethoden zur Abschätzung der 24h-Magnesium/Kreatinin Ratio nicht empfohlen werden können.

#### **4.4.8 Urin-Sammelmenge**

Die Urin-Gesamtmenge in 24 Stunden ist ein wichtiger klinischer Parameter zur Bewertung der Nierenfunktion, aber auch zur Ein-/Ausfuhr-Bilanzierung eines Patienten. Die Gesamturinausscheidung sollte  $>1-2\text{ml/kg/h}$  liegen. Zu beachten ist jedoch, dass nicht nur die Gesamt-Tagesmenge von Bedeutung ist, sondern eine relative Dehydrierung während prolongierter PN-Pausenzeiten nichtsdestotrotz zur Nierenschädigung führen bzw. beitragen kann. In unserem Kollektiv konnten weder der 6h-Sammelurin (*SU\_6h*) noch der Sammelurin von der Dauer der PN (*SU\_6h+x*) die Gesamtsammelmenge nach 24 Stunden vorhersagen. Das Hochrechnen der Sammelmenge aus einem kürzeren Zeitraum auf 24 Stunden wäre daher in der Praxis nicht hilfreich.

#### 4.4.9 Natrium-Kalium-Ratio

##### 4.4.9.1 Cut-off <1:1

Dehydrierung ist eine weitere mögliche Komplikation bei Kindern mit Kurzdarmsyndrom. (3)

In unserem Patientenkollektiv war bei diesem Cut-off der Anteil der Patienten mit einer Dehydratation sehr gering (6,45%).

Zu bemerken ist, dass alle Proben eine Sensitivität von 100% bei diesem Cut-off gezeigt haben. Allerdings aufgrund der geringen Fallzahl waren die Konfidenzintervalle zu breit, sodass keine Aussage getroffen werden kann, ob zu allen Messpunkten tatsächlich alle Patienten mit einer Dehydratation erkannt wurden.

Im den Sammelurinen (*SU\_6h* und *SU\_6h+x*) sowie im Spontanurin am Ende der PN-Infusionszeit (*Spot\_B*) wurden nahezu alle Kinder mit einer ausreichender Flüssigkeitsversorgung als solche erkannt: der Spontanurin zum Zeitpunkt *Spot\_B* wies eine Spezifität und NPV von 100% (85,2-100%, 95% KI) auf.

Dagegen lag die Spezifität für die Spontanproben zu Beginn der PN *Spot\_A* bzw. *Spot\_1* nur bei 76% bzw. 87% bei zudem breiten Konfidenzintervallen, so dass diese Messzeitpunkte zwar nicht den 24-Stunden-Zeitraum repräsentieren, klinisch jedoch trotzdem von Bedeutung sein können: zu diesen Zeitpunkten kann bei einzelnen Patienten von einer relativen Dehydrierung ausgegangen werden. Für die Überprüfung der Toleranz einer etablierten PN-Infusionspause ist die Bestimmung einer Spontanurinprobe vor Beginn des nächsten PN-Zyklus daher von klinischer Relevanz.

##### 4.4.9.2 Cut-off < 2:1

Bei diesem von einigen Autoren gewählten Cut-off als Maß der Hydrierung des Patienten war der Anteil der Kinder mit einer relevanten Flüssigkeitsmangel deutlich höher (16,13%). Ähnlich zum Cut-off von <1:1 können die pädiatrischen Patienten mit ausreichender Hydrierung durch die Sammelurine erkannt werden. Analog zur getroffenen Beobachtung bei einem cut-off von

<1:1 werden zum Zeitpunkt des PN-Beginnes (*Spot\_A* und *Spot\_1*) Patienten mit einer Dehydratation diagnostiziert, welche bei alleiniger Betrachtung des 24h Zeitraumes bzw. in Phasen der optimalen Zufuhr (*Spot\_B* und *Spot\_2*) nicht aufgefallen wären.

#### **4.4.10 Spezifisches Gewicht**

Ein erhöhtes spezifisches Gewicht kann auf eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr hinweisen. Nur bei einem Kind in der Studienpopulation fand sich pathologisches spezifisches Gewicht oberhalb der Norm. Die Konfidenzintervalle bei der Berechnung der Sensitivität waren entsprechend sehr breit mit der Folge einer begrenzten Aussagekraft für einen PPV.

Nur der Sammelurin von der Dauer der PN (*SU\_6h+x*) konnte dieses Kind richtig erkennen. Jedoch ist die Fallzahl zu gering, um eine robuste Schlussfolgerung hieraus zu ziehen. Ähnlich den Beobachtungen zum Natrium/Kalium-Ratio konnten die Spontanurinproben zum Ende der PN-Infusion (*Spot\_B* und *Spot\_2*) Kinder mit normalem spezifischem Gewicht zuverlässig erkennen.

#### **4.5 Limitierende Faktoren und mögliche Fehlerquellen**

Einer der limitierenden Faktoren in unserer Studie ist die geringe Fallzahl. Grund dafür ist erstens die niedrige Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung. Hinzu kommt, dass die Mehrheit der betroffenen Kinder ambulant betreut und nur bei Komplikationen stationär aufgenommen wird. Im ambulanten Setting kann die zuverlässige 24h-Urin-Sammlung nicht überprüft werden. Um diesen Bias zu vermeiden, sah unser Studienprotokoll nur den Einschluss von stationären Patienten vor. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei diesem Projekt, um eine der größten untersuchten Patientenkollektive zu den untersuchten Fragestellungen.

Zweitens ist der Zeitraum, über den die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, zu klein (2 Jahre). Eine Ausdehnung des Studienzeitraumes für den Patienteneinschluss hätte die Fallzahl vergrößern können.

Drittens haben einige wenige potenzielle Studienteilnehmer die Teilnahme abgelehnt aufgrund der zusätzlichen Belastung durch Manipulation am Katheter bzw. der Miktion auf Kommando und der Notwendigkeit der Anwesenheit auf Station.

Ein weiterer limitierender Faktor sind fehlende Werte im Datensatz. Ein Grund ist die mangelnde Möglichkeit zur Mitarbeit der kleinen Patienten. Ein anderer Grund für eine lückenhafte Datensammlung sind die Zeitpunkte, zu welchen die Spontanproben eingesammelt werden mussten. Meistens wird die PN am späten Nachmittag oder am Abend gestartet, sodass die Spontanprobe 2-3 Stunden nach PN-Start von einigen wenigen Patienten nicht abgegeben werden konnte, da die Kinder bereits schliefen.

In der Studie von Doenyas-Barak *et al.* wurden 4 geplante Urin-Spotproben statt 24h-Sammlurin als eine zuverlässige und bequeme Methode für Monitoring von Natrium- und Kaliumausscheidung bei Erwachsenen beschrieben. (63) Wie verlässlich die Spontanproben in Zusammenschau (das bedeutet alle 4 Spontanproben: zu Beginn der PN, 2-3 Stunden nach PN-Start, zu Beginn von PNFI und 2-3 Stunden nach PNFI-Start) die Elektrolytversorgung abbilden, wurde in unserer Studie nicht untersucht.

Eine weitere Limitation kann in Bezug auf die Korrelation der Goldstandardbefunde mit den Ergebnissen des Sammelzeitraumes  $SU_{6h+x}$ , d.h. während der gesamten PN-Laufzeit, diskutiert werden. Die Ergebnisse aus diesem dezidierten Sammelzeitraum zeigten überwiegend eine gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard. Sofern die PN-Laufzeit nahezu 24 Stunden betragen würde, könnte hier eine Verzerrung mit Auswirkung auf kürzere PN-Infusionszeiträume liegen. Eine diesbezüglich Subanalyse fand in unserer Studie nicht statt. Jedoch beträgt die PN-Laufzeit in unserer Kohorte im Mittel 16 Stunden, so dass dies nur  $\frac{2}{3}$  des Gesamtzeitraumes und eine realitätsnahe Patientenversorgung widerspiegelt. Zudem zeigte auch der verkürzte Sammelzeitraum von 6 Stunden ( $SU_{6h}$ ) eine gute Korrelation mit dem Goldstandard.

## 5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Chronisches Darmversagen ist eine seltene und komplikationsreiche Erkrankung, bei welcher häufig eine dauerhafte parenterale Substitution von Makro- und Mikronährstoffen sowie Flüssigkeit benötigt wird. Um die optimale Versorgung sicherzustellen und Komplikationen zu erkennen bzw. vorzubeugen, ist ein regelmäßiges Monitoring auch von Urinbefunden unerlässlich. Der als Goldstandard anzusehende 24h-Sammelurin stellt die exakteste Methode dar, ist aber in der Praxis zeitaufwendig, belastend und bei mangelnder Mitarbeit von kleinen Patienten fehleranfällig.

Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob zum einen Spontanurinproben und zum anderen Sammelurine von kürzerer Sammeldauer zum diagnostischen Monitoring bei Kindern mit chronischem Darmversagen eine geeignete Alternative zur 24h-Urinmessung darstellen.

Zusammenfassend lässt sich anhand unserer Daten feststellen, dass bei Kindern mit chronischem Darmversagen und heimparenteraler Ernährung eine relevante Prävalenz von Komorbiditäten besteht: einerseits die Nieren betreffend und andererseits in Bezug auf die pathologische Urinbefunde.

Zur Abschätzung der Befunde eines 24-Stunden-Sammelurins sind häufig die Befunde aus kürzeren Sammelzeiträumen (über 6 Stunden oder über PN-Dauer) klinisch ausreichend geeignet, zum Beispiel für Calcium, Phosphat und Magnesium. Jedoch nicht für Schlussfolgerung der Gesamturin-Tagesmenge. Insbesondere die Sammeldauer, welcher der PN-Applikationsdauer entspricht, war meistens ausreichend, um alle Urin-Parameter klinisch zuverlässig zu bestimmen.

Spontanurinproben können den 24h-Sammelurin für das Monitoring bei Kindern mit CDV und parenteraler Ernährung nicht vollständig ersetzen. Die Spontanurinproben haben ihren Stellenwert bei der klinischen Diagnostik insbesondere im Ausschluss von Mangelzuständen (z.B. Natrium, Kalium, Calcium) bzw. im Erkennen einer ausreichenden Hydrierung des Patienten (Natrium/Kalium-Ratio). Gerade auch bei Kindern, bei denen keine 24h-Urin-

Sammlung möglich bzw. zumutbar ist, ist die Kenntnis über die Unzuverlässigkeit von Befunden aus Spontanurinproben von Bedeutung: zur Detektion von Komplikationen, aber auch zur Vermeidung von Anpassungen an der individuellen PN-Rezeptur aufgrund fehlerhafter Annahmen. Jedoch ist, wie gezeigt, der Zeitpunkt der Probenentnahme von Bedeutung. Anhand unserer Daten erscheint der Messzeitpunkt am Ende der PN-Infusion als der repräsentativste Zeitpunkt zum Spoturinmessen. Auch auf die klinisch wichtige Detektion der relativen Dehydratation am Ende von Infusionspausen, wie sie unsere Studienergebnisse nahegelegt haben, sei hingewiesen.

Kürzere Urin-Sammelzeiträume könnten die Dauer des stationären Aufenthaltes reduzieren. Im Fall der PN-Dauer von 12 bis 16 Stunden würde es ein Ersparnis von 8 bis 12 h Liegedauer bedeuten (in manchen Fällen insgesamt weniger stationäre Übernachtungen), was für die Lebensqualität der chronisch kranken Patienten, aber auch für die Ressourcenverwendung sicherlich von Vorteil wäre.

Aufgrund der Limitation der niedrigen Fallzahl bei insgesamt seltener Erkrankung sind die Beobachtungen aus diesem Pilotprojekt insbesondere auch geeignet, um weitere prospektive und multizentrische Studien zu stimulieren.

Die vorliegenden Ergebnisse könnten darüber hinaus Grundlage für bestimmte praktische Empfehlungen zum Monitoring von PN-Management bei Kindern mit chronischem Darmversagen sein, wie zum Beispiel die Verkürzung der Urin-Sammeldauer oder die Elektrolytmessung wie Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium aus Spontanurinproben am Ende der PN-Infusion unter Beachtung der Limitationen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Lamprecht G, Pape U-F, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(02):e57-e71 [Stand: 31.05.2022].
2. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2015; 34(2):171–80. doi: 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
3. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30(2):173–85. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.011.
4. Krawinkel MB, Scholz D, Busch A, Kohl M, Wessel LM, Zimmer K-P. Chronic intestinal failure in children. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(22-23):409–15. doi: 10.3238/arztebl.2012.0409.
5. Wales PW, Silva N de, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; 39(5):690–5.
6. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Ziegler TR, Stoll BJ. Very low birth weight preterm infants with surgical short bowel syndrome: incidence, morbidity and mortality, and growth outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2008; 122(3):e573-82.
7. Mangalat N, Teckman J. Pediatric Intestinal Failure Review. *Children (Basel)* 2018; 5(7). doi: 10.3390/children5070100.
8. Wales PW, Christison-Lagay ER. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19(1):3–9. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.001.
9. Modi BP, Galloway DP, Gura K, Nucci A, Plogsted S, Tucker A et al. ASPEN definitions in pediatric intestinal failure. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2022; 46(1):42–59.
10. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. *J Pediatr* 2012; 161(4):723-8.e2.
11. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(2):118–26. doi: 10.1097/MPG.0b013e318268a9e3.
12. Gupte GL, Beath SV, Kelly DA, Millar AJW, Booth IW. Current issues in the management of intestinal failure. *Arch Dis Child* 2006; 91(3):259–64. doi: 10.1136/adc.2004.068684.
13. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016; 35(2):247–307. doi: 10.1016/j.clnu.2016.01.020.

14. Soden JS. Clinical assessment of the child with intestinal failure. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19(1):10–9. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.002.
15. Duggan CP, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med* 2017; 377(7):666–75. doi: 10.1056/NEJMra1602650.
16. Merras-Salmio L, Pakarinen MP. Refined Multidisciplinary Protocol-Based Approach to Short Bowel Syndrome Improves Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(1):24–9.
17. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 2011; 60(1):17–25. doi: 10.1136/gut.2010.223255.
18. Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M et al. Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci* 2009; 7:Doc15. doi: 10.3205/000074.
19. Kocoshis SA. Medical management of pediatric intestinal failure. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19(1):20–6. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.003.
20. Duggan C, Utter S. Short-Bowel Syndrome [Chapter 36]. In: Hendricks K, Duggan C, Hrsg. *Manual Of Pediatric Nutrition*. Fourth Edition; 2005. S. 718–35.
21. Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(04):e99-e147. doi: 10.1055/s-0034-1370222.
22. Jeejeebhoy KN. Treatment of intestinal failure: transplantation or home parenteral nutrition? *Gastroenterology* 2008; 135(1):303–5.
23. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N 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):157–63.
24. Caporilli C, Gianni G, Grassi F, Esposito S. An Overview of Short-Bowel Syndrome in Pediatric Patients: Focus on Clinical Management and Prevention of Complications. *Nutrients* 2023; 15(10).
25. Avitzur Y, Pahl E, Venick R. The Development of the International Intestinal Failure Registry and an Overview of its Results. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et al]* = *Zeitschrift für Kinderchirurgie* 2024; 34(2):172–81.
26. Rhoda KM, Parekh NR, Lennon E, Shay-Downer C, Quintini C, Steiger E et al. The multidisciplinary approach to the care of patients with intestinal

- failure at a tertiary care facility. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(2):183–91. doi: 10.1177/0884533610361526.
27. Uko V, Radhakrishnan K, Alkhoury N. Short bowel syndrome in children: current and potential therapies. *Paediatr Drugs* 2012; 14(3):179–88. doi: 10.2165/11594880-000000000-00000.
28. Wessel JJ, Kocoshis SA. Nutritional management of infants with short bowel syndrome. *Semin Perinatol* 2007; 31(2):104–11. doi: 10.1053/j.semperi.2007.02.009.
29. Fleming CR, George L, Stoner GL, Tarrosa VB, Moyer TP. The importance of urinary magnesium values in patients with gut failure. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(1):21–4. doi: 10.1016/S0025-6196(11)64916-1.
30. O'Neil M, Teitelbaum DH, Harris MB. Total body sodium depletion and poor weight gain in children and young adults with an ileostomy: a case series. *Nutr Clin Pract* 2014; 29(3):397–401. doi: 10.1177/0884533614528543.
31. Choi S, Casey L, Albersheim S, van Oerle R, Irvine MA, Piper HG. Urine sodium to urine creatinine ratio as a marker of total body sodium in infants with intestinal failure. *Journal of Pediatric Surgery* 2022; 57(5):937–40.
32. Dalzell AM. Management of intestinal failure in children. *Arch Dis Child* 2015; 100(10):980–3. doi: 10.1136/archdischild-2014-306101.
33. Pedersen AKN, Rud C, Wilkens TL, Borre M, Andersen JR, Dahlerup JF et al. A Single Urine Sodium Measurement May Validly Estimate 24-hour Urine Sodium Excretion in Patients With an Ileostomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44(2):246–55. doi: 10.1002/jpen.1593.
34. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55 Suppl 4:iv1-12. doi: 10.1136/gut.2006.091108.
35. Wan ER, Cross J, Sofat R, Walsh SB. 24-Hour vs. Spot Urinary Sodium and Potassium Measurements in Adult Hypertensive Patients: A Cohort Validation Study. *American journal of hypertension* 2019; 32(10):983–91.
36. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Cai W, Campoy C, Carnielli V et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2018; 37(6 Pt B):2303–5. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.029.
37. Fuavao K, Ni Mhurchu C, Swinburn B, Nosa V, Hall KD, Guo J et al. Twenty-Four-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion in Children and Young People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical Sciences Forum* 2022; 9(1):38.
38. Pagana KD. *Mosby's® Diagnostic and Laboratory Test Reference*. 15. Aufl.: Elsevier; 2020.
39. Diamanti A, Bizzarri C, Basso MS, Gambarara M, Cappa M, Daniele A et al. How does long-term parenteral nutrition impact the bone mineral status of children with intestinal failure? *J Bone Miner Metab* 2010; 28(3):351–8.

40. Derepas C, Kosar C, Avitzur Y, Wales PW, Courtney-Martin G. Decreased bone turnover markers in children on long-term parenteral nutrition (PN) for intestinal failure (IF). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2015; 39(1):85–94.
41. Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974; 49(2):97–101.
42. Mihatsch W, Trotter A, Pohlandt F. Calcium and phosphor intake in preterm infants: sensitivity and specificity of 6-hour urine samples to detect deficiency. *Klin Padiatr* 2012; 224(2):61–5. doi: 10.1055/s-0031-1301361.
43. Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res* 1994; 35(1):125–9. doi: 10.1203/00006450-199401000-00027.
44. Parrish CR, DiBaise JK. Managing the Adult Patient With Short Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017; 13(10):600–8.
45. Lamprecht G, Pape U-F, Witte M, Pascher A. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) - Chronisches Darmversagen: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(02):e57-e71. doi: 10.1055/s-0034-1369922.
46. Edler J, Eisenberger AM, Hütterer E, Pfeifer J, Hammer HF. Behandlung des Kurzdarmsyndroms: Teil 2: Diagnostik und Monitoring. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2(1):21–4.
47. Schauder P, Ollenschläger G. Ernährungsmedizin: Prävention und Therapie; 239 Tabellen. 1. Aufl. München, Jena: Urban und Fischer; 1999.
48. Zemrani B, Bines JE. Monitoring of long-term parenteral nutrition in children with intestinal failure. *JGH Open* 2019; 3(2):163–72.
49. Saeman MR, Piper HG. Recent Advances in the Management of Pediatric Short Bowel Syndrome: An Integrative Review of the Literature. *Curr Surg Rep* 2016; 4(2):1–11.
50. Liappis N, Reimnitz P. Referenzwerte der Natrium-, Kalium-, Kalzium-, Chlorid- und anorganischen Phosphat-Ausscheidung im 24 h-Urin gesunder Kinder. *Klin Padiatr* 1984; 196(6):367–9. doi: 10.1055/s-2008-1034097.
51. Paunier L, Borgeaud M, Wyss M. Urinary excretion of magnesium and calcium in normal children. *Helvetica paediatrica acta* 1970; 25(6):577–84.
52. Liu K, Cooper R, McKeever J, McKeever P, Byington R, Soltero I et al. Assessment of the association between habitual salt intake and high blood pressure: methodological problems. *American journal of epidemiology* 1979; 110(2):219–26.
53. Gattineni J. Highlights for the management of a child with proteinuria and hematuria. *Int J Pediatr* 2012; 2012:768142. doi: 10.1155/2012/768142.

54. Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997; 131(2):252–7.
55. Kosar C, Silva N de, Avitzur Y, Steinberg K, Courtney-Martin G, Chambers K et al. Prevalence of renal abnormality in pediatric intestinal failure. *Journal of Pediatric Surgery* 2016; 51(5):794–7.
56. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clinical chemistry* 2005; 51(8):1420–31.
57. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(3):561–9. doi: 10.1093/ajcn/75.3.561.
58. Messova A, Dziubak R, Köglmeier J. Renal Function in Children on Long Term Home Parenteral Nutrition. *Frontiers in Pediatrics* 2019; 7:137.
59. Ylinen E, Merras-Salmio L, Gunnar R, Jahnukainen T, Pakarinen MP. Intestinal failure as a significant risk factor for renal impairment in children. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2018; 45:90–3.
60. Boncompain-Gérard M, Robert D, Fouque D, Hadj-Aïssa A. Renal function and urinary excretion of electrolytes in patients receiving cyclic parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(4):234–9. doi: 10.1177/0148607100024004234.
61. Billing H, Traunspurger A, Sturm E, Busch A. High Incidence of Proteinuria in Children With Chronic Intestinal Failure Under Long-term Parenteral Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(5):751–4.
62. Rios-Leyvraz M, Bovet P, Tabin R, Genin B, Russo M, Rossier MF et al. Urine Spot Samples Can Be Used to Estimate 24-Hour Urinary Sodium Excretion in Children. *J Nutr* 2018; 148(12):1946–53. doi: 10.1093/jn/nxy211.
63. Doenyas-Barak K, Beberashvili I, Bar-Chaim A, Averbukh Z, Vogel O, Efrati S. Daily sodium and potassium excretion can be estimated by scheduled spot urine collections. *Nephron* 2015; 130(1):35–40.

## 7 Anhang

Tabelle 22. Charakteristika der Studienpatienten.

Diagnosegruppen: 1: Kurzdarmsyndrom, 2: Intestinale Motilitätsstörung, 3: Mukosale Enteropathie. Nr., Nummer. Geschl., Geschlecht. RSBL, Rest-Dünndarmlänge. eGFR, errechnete glomeruläre Filtrationsrate. KDS, Kurzdarmsyndrom. MMIHS, Megazystis Mikrokolon Intestinales Hypoperistalsis Syndrom. MVID, Mikrovillus Einschlusskörperchen Erkrankung. NEK, nekrotisierende Enterokolitis. PIPO, Pädiatrisch Intestinale Pseudoobstruktion. PN, parenterale Ernährung. RSBL, residuelle Dünndarmlänge. SU, Sammelurin. Z.n., Zustand nach. 24h-SU, 24 Stunden Sammelurin.

Nr.	Alter zum Zeitpunkt der Urindiagnostik in Monaten	Geschl.	Diagnosegruppe	Diagnose	PN-Laufzeit in h/24h	Blasen-katheter zur Urindiagnostik	RSBL in cm	Dünndarm-Stoma	Nephrokalzinose bzw. erhöhte Nieren-echogenität	eGFR (Cys. C basiert) in ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Kreatinin Clearance 24h-SU in ml/min
1	119	m	1	KDS bei Darmagenesie von Ileum und Colon ascendens	16	nein	40	nein	Keine	117	116
2	32	m	1	KDS bei Z.n. nekrotisierender Enterokolitis	16	ja	40	nein	Keine	117	-
3	72	m	2	PIPO/Motilitätsstörung unklarer Genese	16	ja	180	nein	Keine	117	85
4	18	m	1	KDS bei Atresie Ileum, Ileocoecal	24	ja	26	nein	Keine	59	48

				bis mittleres Colon transversum							
5	70	m	1	KDS bei Z.n. NEK	16	ja	44	nein	Keine	86	31
6	11	w	2	MMIHS	17,5	ja	45	ja	Keine	100	-
7	62	m	1, 2	KDS bei Zuelzer-Wilson-Syndrom	18	nein	150	ja	Keine	-	-
8	39	w	1	KDS bei Z.n. Jejunalatresie, Malrotation des Darmes, Z.n. Ileus mit Dünndarmischämie	20	ja	42	nein	Medulläre Nephrokalzinose	171	51
9	110	w	1	KDS bei Z.n. Gastroschisis, Z.n. Malrotation, Bridenileus und NEK	20	nein	45	nein	Keine	171	53
10	15	w	1	KDS bei Z.n. NEK und Volvulus	21	ja	31	nein	Keine	75	17
11	65	m	1	Z.n. Zwerchfellhernie, Z.n. Durchwanderungsperitonitis und	24	ja	200	ja	Keine	-	65

				Platzbauch nach Stoma- Rückverlagerung, Z.n. Ileus							
12	23	m	1	KDS bei Mekoniumileus, NEK	19,5	ja	50	nein	Punktuelle medulläre Echogenitäts- anhebung	-	31
13	148	m	2	PIPO mit chronischem Darmversagen bei Aganglionose	19	nein	10	ja	Milde Nephrokalzinose	86	58
14	123	m	1	KDS bei Z.n. neonatalem Volvulus	13	nein	32	nein	Keine	-	49
15	106	m	1	KDS bei Z.n. Gastroschisis und Dünndarmatresie	16	nein	100	nein	Keine	-	104
16	150	m	2	MMIHS	15	ja	60	ja	Keine	59	72
17	179	w	1	KDS bei Z.n. Gastroschisis	15	nein	66	nein	Keine	-	96
18	208	w	1	KDS bei Z.n. Gastroschisis bei Atresie von	12	nein	35	ja	Milde Nephrokalzinose	-	42

				Jejunum, Ileum, Colon ascendens							
19	77	w	1	KDS bei vanishing Gastroschisis und Dünndarmatresie und Colonyhypoplasie	19	nein	70	nein	Keine	-	67
20	98	w	1	KDS bei multiplen angeborenen Dünndarmatresien (Apple Peel Syndrom)	14	nein	60	nein	Keine	100	33
21	42	m	1	KDS nach NEK	18	ja	100	nein	Keine	67	51
22	174	m	1	Chronisches Darmversagen bei Ultrakurzdarm- syndrom bei Z.n. Non-Rotation und Volvulus des Dünndarmes sowie Dünndarmatresie	13	nein	9	nein	Keine	171	96
23	194	m	3	MVID	14	nein	normal	nein	Keine	86	95
24	54	m	1	KDS bei Z.n. NEK	12,5	ja	49	nein	Keine	117	49

25	188	m	1,2	Kurzdarmsyndrom und intestinale Motilitätsstörung nach NEK	12	nein	130	nein	Keine	-	119
26	108	m	2	MMIHS	12	nein	170	ja	Keine	117	111
27	140	m	1	KDS bei Jejunalatresie	12	nein	95	nein	Keine	117	84
28	7	w	1	KDS bei Z.n. Ileus	20	ja	40	nein	Keine	-	16
29	98	w	2	PIPO bei MMIHS	13	nein	normal	ja	Keine	100	89
30	68	w	1	KDS nach NEK	18	ja	30	30	Keine	117	43
31	186	m	1	Ultrakurzdarm- syndrom nach NEK	22	nein	23	nein	Keine	117	124



**Urindiagnostik bei Kindern mit chronischem Darm-  
versagen unter parenteraler Ernährung – Pilotstudie zu  
Methodenvergleich Urinsammelperiode versus  
Spontanurinprobe**

**Informationsschrift und Einverständniserklärung für die Eltern bzw. den/die Sorgeberechtigten**

**Titel der Studie:**

Urindiagnostik bei Kindern mit chronischem Darmversagen unter parenteraler Ernährung – Pilotstudie zu Methodenvergleich Urinsammelperiode versus Spontanurinprobe

**Studienleiter:** Dr. Johannes Hilberath

**Stellvertretender Studienleiter:** Dr. Andreas Busch

**Anschrift Studienleiter und stellvertretender Studienleiter:**

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Abt. Kindergastroenterologie, -hepatologie und Ernährung

Hoppe-Seyler-Straße 1

72076 Tübingen

**Patientencode:** \_ \_ \_

## Einwilligungserklärung

### **Titel der Studie:**

Urindiagnostik bei Kindern mit chronischem Darmversagen unter parenteraler Ernährung – Pilotstudie zu Methodenvergleich Urinsammelperiode versus Spontanurinprobe

**Studienleiter:** Dr. Johannes Hilberath

**Stellvertretender Studienleiter:** Dr. Andreas Busch

### **Anschrift Studienleiter und stellvertretender Studienleiter:**

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Abt. Kindergastroenterologie, -hepatologie und Ernährung  
Hoppe-Seyler-Straße 1  
72076 Tübingen

### **Ich / Wir bestätige/n Folgendes:**

Ich/Wir erkläre(n), dass ich/wir mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Erhebung und Verarbeitung von Daten unseres Kindes und ihrer verschlüsselten (pseudonymisierten) Weitergabe einverstanden bin/sind.

Ich/Wir stimme(n) zu, dass bevollmächtigte Personen zum Zwecke der Überprüfung der Daten Einblick in die persönliche Krankenakte unseres Kindes nehmen dürfen und entbinde den behandelnden Arzt insoweit von seiner ärztlichen Schweigepflicht.

Mir/Uns ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zu unserem Kind nicht hergestellt werden kann.

Ich/Wir wurde(n) darüber informiert, dass ich/wir jederzeit Auskunft über die gespeicherten Daten unseres Kindes und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann/können.

Ich/Wir weiß/wissen, dass ich/wir jederzeit, beispielsweise beim Widerruf der Studienteilnahme, verlangen kann/können, dass die bis dahin erhobenen Daten gelöscht oder unverzüglich anonymisiert werden.

Ich/Wir erkläre(n), dass ich/wir über die Erhebung und Verarbeitung der in dieser Studie erhobenen Daten unseres Kindes und der Rechte angemessen informiert wurde.

Ich/Wir stimme(n) der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der oben unter Punkt 11 beschriebenen Form zu.

- Die Prüferärzte haben mich / uns in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über die Urindiagnostik sowie über Art, Bedeutung, Risiken und Nutzen der Studie aufgeklärt.
- Ich / Wir haben die Informationsschrift zur oben genannten Studie gelesen und verstanden und hatten genügend Zeit, über eine Teilnahme nachzudenken.
- Alle meine / unsere Fragen wurden mir / uns zu meiner / unserer Zufriedenheit beantwortet.
- Ich/Wir stimme(n) der Teilnahme meines Kindes an der vorliegenden Studie freiwillig zu und bin dazu bereit, den Prüferärzten und dem Studienteam die erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen.



- Ich bestätige, dass die Sorgeberechtigten nicht zur Erteilung ihrer Zustimmung überredet wurden und die Einwilligung freiwillig erteilt wurde.
- Ich bestätige, dass die Sorgeberechtigten ein Exemplar dieser Informationsschrift und Einwilligungserklärung erhalten hat.

\_\_\_\_\_ (Name Prüfarzt, der die  
\_\_\_\_\_ (Datum) Zustimmung einholt in Druckbuchstaben)

\_\_\_\_\_ (Unterschrift Prüfarzt)

---

## **8 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Kinderchirurgie und Kinderurologie mit Poliklinik unter Betreuung von Prof. Steven Warmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Johannes Hilberath, Oberarzt der Pädiatrischen Gastroenterologie und Hepatologie und Leiter des Zentrums für Chronisches Darmversagen und Intestinale Rehabilitation des Universitätsklinikums Tübingen. Die initiale Idee zur Studie stammt von Dr. Andreas Busch, Oberarzt der Pädiatrischen Gastroenterologie.

Die gesamte Datenerhebung der Urinproben wurde durch mich durchgeführt. Die laborchemischen Untersuchungen erfolgten im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. Anette Stauch vom Center for pediatric clinical studies (CPCS) Tübingen und mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (unter Anleitung und Korrektur durch Dr. Johannes Hilberath und Dr. Andreas Busch) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

---

## 9 Danksagung

Diese Doktorarbeit wäre ohne die Unterstützung und Ermutigung vieler Menschen nicht möglich gewesen, und ich möchte allen sehr herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. Steven Warmann danke ich für die stetige Unterstützung.

Ebenso möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Dr. med. J. Hilberath für sein Interesse, sein Engagement, seine Unterstützung, die ermutigenden Worte und seine hervorragende Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Fode sowie den Kinderkrankenpflegerinnen und -pflegern der Station 18 und insbesondere Franziska Winkler für die wertvollen Tipps und die großartige Unterstützung.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinem Mann für ihre Geduld, ihre emotionale Unterstützung und die motivierenden Worte in all den Jahren.