

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

Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei Kindern mit
chronischem Darmversagen: Abhängigkeit von totaler
parenteraler Ernährung, Knochenstoffwechsel und
Nierenfunktion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Traunspurger, Anna Katharina

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Billing

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Warmann

Tag der Disputation: 10.10.2019

Inhalt

1	Einleitung	7
1.1	Beschreibung der Grunderkrankungen	8
1.2	Komplikationen bei chronischem Darmversagen	9
1.2.1	Primäre Komplikationen des chronischen Darmversagens	9
1.2.2	Sekundäre Komplikationen des chronischen Darmversagens.....	10
1.3	Calcium-Phosphat-Stoffwechsel	10
1.4	Knochenstoffwechsel bei Kindern mit chronischem Darmversagen	11
1.4.1	Metabolische Knochenerkrankung (Metabolic Bone Disease).....	11
1.4.2	Diagnostik des Knochenstoffwechsels.....	12
1.5	Nierenfunktion bei Kindern mit chronischem Darmversagen und totaler parenteraler Ernährung.....	12
2	Ziele	13
2.1	Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei Kindern mit chronischem Darmversagen unter totaler parenteraler Ernährung	13
2.2	Einfluss der totalen parenteralen Ernährung bei Kindern mit chronischem Darmversagen auf die Nierenfunktion	14
3	Methode	14
3.1	Einschlusskriterien	14
3.2	Ausschlusskriterien	15
3.3	Zielparameter	15
3.3.1	Zielparameter der parenterale Ernährung.....	16
3.3.2	Zielparameter im Serum	16
3.3.3	Zielparameter im Sammelurin.....	17
3.3.4	Zielparameter des Knochens.....	21
3.4	Statistik.....	22

4	Ergebnisse	23
4.1	Patientenkollektiv	23
4.2	Parameter der totalen parenteralen Ernährung	28
4.3	Serumparameter	32
4.4	Urinausscheidung	35
4.4.1	Calciumausscheidung.....	35
4.4.2	Phosphatausscheidung	36
4.4.3	Natriumausscheidung.....	37
4.5	Calcium-Phosphat-Stoffwechsel	38
4.5.1	Korrelation Urinausscheidung (Calcium/Kreatinin) berechnet auf das Größenalter nach Matos et al. (1997).....	38
4.5.2	Phosphat/Kreatinin – Urinausscheidung berechnet auf das Größenalter nach Matos et al. (1997)	41
4.5.3	Korrelationen zwischen Ein- und Ausfuhr von Natrium, Calcium und Phosphat.....	42
4.5.4	Calcium -Phosphat-Quotient der parenteralen Ernährung in Bezug auf die Calcium-Phosphat-Ausscheidung.....	42
4.5.5	Korrelationen mit den Serumparametern.....	43
4.6	Nierenparameter	44
4.6.1	Proteinurie	45
4.6.2	Nephrokalzinose	45
4.7	Knochenparameter.....	47
4.8	Korrelationen der Knochenparameter	48
5	Diskussion.....	49
5.1	Interpretation der Ergebnisse	49
5.1.1	Interpretation der parenteralen Zufuhr	49
5.1.2	Interpretation der Serumparameter.....	50

5.1.3	Interpretation der Urinausscheidung.....	53
5.1.3.1	Interpretation der Calciumausscheidung.....	53
5.1.3.2	Interpretation der Phosphatausscheidung.....	54
5.1.3.3	Interpretation Natriumausscheidung	55
5.1.4	Interpretation der Nierenparameter.....	55
5.1.4.1	Interpretation der Nierenfunktion.....	55
5.1.4.2	Interpretation der Proteinurie.....	56
5.1.4.3	Interpretation der Nephrokalzinose	57
5.1.5	Interpretation der Knochenparameter	58
5.1.6	Interpretation der Korrelationen	59
5.1.7	Interpretation und Analyse der Knochenparameter	61
5.2	Beantwortung der Fragestellung	62
5.3	Kritische Bewertung der Studie	65
5.4	Prospektive Studie	66
6	Zusammenfassung.....	67
7	Literaturverzeichnis	71
8	Abbildungsverzeichnis.....	76
9	Tabellenverzeichnis	77
10	Veröffentlichungen.....	79
11	Anhang	79
12	Erklärung zum Eigenanteil.....	83
13	Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis:

aBMD	areal bone mineral density (Knochenflächen-Mineraldichte)
BMC	Bone mineral content (Knochen-Mineralgehalt)
BMD	bone mineral density (Knochen-Mineraldichte)
BMI	Body mass index
Ca	Calcium
Ca-P-Stoffwechsel	Calcium- Phosphat-Stoffwechsel
CDV	chronisches Darmversagen
CIPO	chronic intestinal pseudoobstruction
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
GFR	Glomeruläre Filtrationrate
KDS	Kurzdarmsyndrom
KOF	Körperoberfläche
MBD	metabolic bone disease
MMIHS syndrome	megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome
MVID	microvillus inclusion disease
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
P	Phosphat
PN	parenterale Ernährung
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
p	p-Wert für die Signifikanz
r	Korrelationskoeffizient

RANK	receptor activator of nuclear factor-kappaB
RANKL	receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SSI	Strength Strain Index (Knochen-Festigkeitsindex)
SU	Sammelurin
THE	Tricho-hepato-enteric-syndrom
TMP	tubular maximum reabsorption of phosphate
TMP/GFR	ratio of tubular maximum reabsorption of phosphate to GFR
TPN	total parenteral nutrition
TRP	fractional tubular reabsorption of phosphate

1 Einleitung

Kinder mit chronischem Darmversagen (CDV) benötigen aufgrund mangelnder Flüssigkeit- und Nährstoffresorption häufig eine parenterale Ernährung (PN), um trotzdem ernährt werden zu können und zu überleben [1] [2]. Darüber hinaus sollen diese Patienten aber auch möglichst altersentsprechend wachsen und gedeihen. Dies wird über Menge und Zusammensetzung der PE ermöglicht bzw. gesteuert. Es besteht eine direkte Beeinflussung des Calcium- und Phosphat-Stoffwechsels und damit des Knochenstoffwechsels [3]. Dieser wiederum hängt neben der Zufuhr von Calcium (Ca), Phosphat (P), weiteren Mineralien und Substraten von diversen anderen Parametern wie der Nierenfunktion und Regelgrößen wie zum Beispiel Vitamin-D und Parathormon ab [3, 4].

In der klinischen Versorgung von pädiatrischen Patienten mit CDV zeigt sich, dass es meist sehr schwierig ist, den tatsächlichen Bedarf an Nährstoffen und

Mineralien abzuschätzen. Dieser ist stark beeinflusst durch die meist komplexen Grunderkrankungen, bereits bestehende Mangelzustände, erhöhte intestinale Verluste (zum Beispiel über Stoma) und einen unphysiologisch veränderten Vitamin-D-Stoffwechsel [5].

Im Zusammenhang von intravenöser Nährstoff- und Flüssigkeitszufuhr und Knochenstoffwechsel ist die Nierenfunktion von zentraler Bedeutung [6].

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels, des Knochenstoffwechsels, deren Abhängigkeiten von Zufuhr- und Verlustparametern sowie der Nierenfunktion.

1.1 Beschreibung der Grunderkrankungen

Unter CDV versteht man eine kritische Einschränkung der Darmfunktion, bei der eine adäquate Verdauung und Resorption an Flüssigkeit und Nährstoffen nicht mehr gewährleistet ist [2]. Eingeteilt wird das chronische Darmversagen nach funktionellen und anatomischen Ursachen.

Unter funktionellen Ursachen werden Morbus Hirschsprung, totale Aganglionose, *chronic intestinal pseudoobstruction* (CIPO), *megacystis microcolon intestinal hypopersistence syndrome* (MMIHS), Mikrovillusatrophie und *tufting enteropathy* zusammengefasst. CIPO ist der Überbegriff für seltene Motilitätsstörungen des Darmes, die einer mechanischen Obstruktion ähneln ohne dass ein erkennbares Hindernis vorliegt [7]. Das Krankheitsbild reicht von Übelkeit und Bauchschmerzen bis hin zu Subileussituationen [8]. MMIHS ist eine angeborene, seltene Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine starke Erweiterung der Harnblase, ein Mikrokolon und einer verringerten intestinalen Peristaltik [9]. Die *microvillus inclusion disease* (MVID) ist ebenfalls eine angeborene, seltene Erkrankung, die durch eine Funktionsstörung der Epithelzellen des Darmes charakterisiert wird [10]. Es kommt zu persistierenden schweren Diarrhoen, die eine dauerhafte totale parenterale Ernährung (TPN) erforderlich machen [11].

Beim Morbus Hirschsprung besteht eine angeborene Fehlbildung des enteritischen Nervensystems. Hierdurch entfällt der hemmende Einfluss des Parasympathikus und es kommt zur Dauerkontraktion des betroffenen Darmabschnittes [12]. Eine Unterform des Morbus Hirschsprungs stellt die totale Aganglionose

dar, bei der das gesamte Colon und der überwiegende Anteil des Dünndarms befallen sind [13].

Das *tricho-hepato-enteric-syndrome* (THE) beschreibt eine extrem seltene Erkrankung, die durch eine kongenitale Enteropathie gekennzeichnet ist und sich mit schweren Diarrhoen äußert, infolge dessen es zu einer Gedeihstörung kommt [14]. Zusätzlich können eine Leberfunktionsstörung, sowie Gesichtsdysmorphien und Haaranomalien vorliegen [14].

Der Begriff Kurzdarm-Syndrom beschreibt die anatomischen Ursachen des Darmversagens. Ein Kurzdarm-Syndrom (KDS) im Kindesalter entsteht durch Darmresektionen zum Beispiel nach nekrotisierender Enterokolitis oder Volvulus [2, 15].

Durch das Fehlen eines wichtigen Verdauungsabschnittes wie dem Dünndarm kommt es bei einem KDS zu einer Malabsorption und zum Teil massivem Flüssigkeitsverlust bei chronischer Diarrhoe [16], sowie infolge dessen zu einer Gedeihstörung [15]. Das Vorhandensein einer Ileozökalklappe schützt vor einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms [16]. Diese bakterielle Fehlbesiedelung kann zu D-Laktat-Azidose, Krämpfen, Erbrechen und Gedeihstörung führen [2].

1.2 Komplikationen bei chronischem Darmversagen

1.2.1 Primäre Komplikationen des chronischen Darmversagens

Bei den Patienten mit CDV gehören zu den primären Komplikationen Störungen der Nahrungsaufnahme und des Nahrungstransports [17]. Bei den KDS-Patienten ist die Resorptionsfläche des Darmes so stark dezimiert, dass die Aufnahme von Nährstoffen nur unzureichend stattfinden kann [16]. Ein weiteres Problem der KDS-Patienten ist der hohe enterale Flüssigkeitsverlust [18]. Die sekretorische Diarrhö wird besonders bei Patienten mit einer Dünndarmlänge unter 100 cm beobachtet [18]. Der Aufbau der Schleimhaut in den verschiedenen

Darmabschnitten verändert sich und die Durchlässigkeit der Schleimhaut nimmt von proximal nach distal ab [4]. Bei Gesunden werden 55 % der Flüssigkeit physiologischerweise im Duodenum und im Jejunum absorbiert [4].

1.2.2 Sekundäre Komplikationen des chronischen Darmversagens

Das CDV führt zu weiteren sekundären Komplikationen: Katheterinfektionen [19], Gefäßthrombosen [20], Nephropathie [6], Osteopathie [21], Wachstumsstörungen [22], Hepatopathie [1], metabolische Störungen [23] und intestinale Komplikationen, wie Stenosen, Dilatationen, Motilitätsstörungen sowie eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms [1]. Die Hepatopathie ist die schwerste und häufigste Komplikation bei chronischem Darmversagen [2].

1.3 Calcium-Phosphat-Stoffwechsel

Der Knochen benötigt Calcium und Phosphat zur Osteogenese und zur Mineralisation der Knochenmatrix. Die hormonellen Hauptregulatoren sind Parathormon (PTH), Kalzitriol und Kalzitonin. Das PTH hält die Plasma-Calcium-Konzentration konstant [4] und wird in den Nebenschilddrüsen gebildet. Wenn die Calciumkonzentration im Extrazellulärraum sinkt, wird PTH ausgeschüttet [4]. Ist die Calciumkonzentration erhöht, wird die PTH-Ausschüttung gehemmt. Zusätzlich wird die PTH-Ausschüttung durch Adrenalin und Phosphatüberschuss erhöht [4]. Bei massivem Magnesiummangel ist die PTH-Ausschüttung herabgesetzt [4]. PTH mobilisiert eingelagertes Calcium aus dem Knochen und fördert die Calciumresorption im distalen Tubulus der Niere [4]. Um zu verhindern, dass Calcium-Phosphat ausfällt, hemmt PTH die renale Phosphatresorption [4]. PTH stimuliert die Bildung von 1,25-Dihydroxycholekalziferol (=Kalzitriol), das die enterale Aufnahme von Calcium und Phosphat steigert [4].

Physiologischerweise können Vitamin D3 und D2 direkt mit der Nahrung aufgenommen werden oder aus 7,8-Dehydrocholesterin in der Haut durch UV-Bestrahlung gebildet werden [4]. Die Leber bildet aus dem Vitamin D3 und D2 das 25-Hydroxycholekalziferol [4]. In der Niere wird aus 25-Hydroxycholekalziferol das 1,25-Dihydroxycholekalziferol gebildet. Diese Bildung wird von PTH,

Kalzitonin, verminderter Calcium- und Phosphat-Plasma-Konzentration stimuliert [4].

Kalzitriol stimuliert die Calcium- und Phosphatresorption in Niere und Knochen [4].

Da bei Kindern mit CDV auch die Resorption beeinträchtigt ist, wird das fettlösliche Vitamin D, zusammen mit Fett, direkt über die parenterale Ernährung zugeführt.

Ein weiterer Parameter ist das Kalzitonin. Kalzitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Ist die Calcium-Plasma-Konzentration zu hoch, wird dieses Hormon ausgeschüttet [4]. Kalzitonin stimuliert den Einbau von Calcium in den Knochen und die Bildung von Kalzitriol. Kalzitonin hemmt jedoch die renale Calcium- und Phosphatwiederaufnahme [4].

1.4 Knochenstoffwechsel bei Kindern mit chronischem Darmversagen

1.4.1 Metabolische Knochenerkrankung (Metabolic Bone Disease)

Eine metabolische Knochenerkrankung (Metabolic Bone Disease:MBD) kommt bei etwa 42-83% der Kinder mit CDV vor und variiert stark in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, dem Erkrankungsverlauf und der Therapie [22, 24]. Es kommt zu einer Wachstumsstörung, sowie Osteopenie bis hin zu einer schweren Knochenerkrankung mit Frakturen [22, 24]. Für diese Form der Osteopathie hat sich der Begriff der MBD etabliert. Bekannt ist, dass insbesondere Patienten mit CDV und Langzeit-TPN häufig MBD entwickeln [25]. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Zusätzlich zu dem veränderten Calcium-Phosphat-Stoffwechsels [26] werden Proteinmangel, Natrium- und Kupfermangel [27] und chronische Inflammation [22] als Faktoren diskutiert. Möglicherweise spielt Vitamin D bei der Entstehung von TPN verursachter MBD eine Rolle [28]. So zeigte sich in einer Studie von *Diamanti et al* ein signifikant niedrigerer Bone mineral density (BMD) Z-Score als in der Kontrollgruppe [24]. Der BMD Z-Score gibt die Standardabweichung vom Mittelwert der Knochendichte bezogen auf Alter und Geschlecht an. Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer der TPN und BMD bei Kindern festgestellt werden [24]. Es existiert nur wenig Literatur über MBD bei Kindern, die auf eine dauerhafte parenterale Ernährung angewiesen sind.

Es wäre natürlich wünschenswert, einen optimalen Calcium-Phosphat-Haushalt herzustellen. Dieser sollte möglichst nahe an eine physiologische Versorgung kommen, um eine möglichst normale Knochenentwicklung zu gewährleisten.

1.4.2 Diagnostik des Knochenstoffwechsels

Zur Untersuchung des Knochenaufbaus, der Knochenreife und des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels stehen unterschiedliche Untersuchungsmethoden zur Verfügung: das Handskelett-Röntgen zur Bestimmung des Knochenalters, DEXA zur Messung der Knochenmineralisierung und die pQCT zur Festlegung der Knochendichte und -dicke. Die metabolischen Marker des Knochenstoffwechsels sind Osteocalcin und Osteoprotegerin. In dieser Studie wurden diese Parameter allerdings nicht erhoben. Osteocalcin wird von den Osteoblasten gebildet und kann als Parameter für den Knochenumbau verwendet werden [29]. Osteoprotegerin bindet an receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) und hemmt somit dessen Interaktion mit receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK) und damit die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten [30].

Im Serum können das ionisierte Calcium, gesamtes Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Parathormon, 25-Hydroxy-Vitamin D und 1, 25-Dihydroxy-Vitamin D bestimmt werden. Der 24h-Urin gibt Aufschluss über die Calcium- und Phosphatausscheidung. Zusätzlich könnte noch ein Knochenabbauparameter Desoxypyridinolin im Urin bestimmt werden, dieser wurde in vorliegender Studie aber nicht erhoben.

1.5 Nierenfunktion bei Kindern mit chronischem Darmversagen und totaler parenteraler Ernährung

Es konnte gezeigt werden, dass Langzeit-TPN bei Kindern mit einer Verringerung der GFR assoziiert ist [31]. Es ergab sich in der Studie von Moukarzel et al. eine negative Korrelation zwischen der ¹¹¹In-DTPA- Clearance (¹¹¹Indium- Diethylenetriaminepentaacetic acid) und der Dauer der TPN in Jahren [31]. Dies deutete

auf einen Einfluss der TPN auf die Nierenfunktion hin. Allerdings konnte der genaue Mechanismus nicht geklärt werden. Nach der Studie von Moukarzel et al. bestand kein Zusammenhang zwischen der zu Grunde liegenden Erkrankung oder nephrotoxischen Medikamenten und einer Verringerung der GFR [31]. In einer Studie mit 17 Patienten im Alter zwischen 4 und 24 Jahren, die eine dauerhafte parenterale Ernährung erhielten, konnte eine eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen werden. Auch hier konnte keine Antwort auf die Frage gefunden werden, durch welchen Mechanismus diese entsteht und es konnte im Gegensatz zur Studie von Moukarzel et al. (1991) kein Zusammenhang mit der Dauer der TPN hergestellt werden [32]. Die Studie von Lauverjat et al. weist daraufhin, dass die Nierenfunktion durch die Dehydratation und Natriummangel beeinträchtigt werden könnte [33]. Bei Volumenmangel zum Beispiel bedingt durch Diarrhoe kommt es zu einer verminderten renalen Perfusion [34]. Ob ein chronischer Volumenmangel zu einer Nierenschädigung führt, ist noch unklar [35].

Auch bei Erwachsenen kam es unter Langzeit-TPN zu einer Verringerung der GFR [6, 36]. In der Studie von Boncompain-Gérard et al. konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen der GFR und dem Alter oder der Dauer der TPN nachgewiesen werden [6]. Hier konnte zusätzlich ein Unterschied der Ausscheidung von Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Magnesium und Phosphat während der Nacht und tagsüber nachgewiesen werden [6]. Im vorliegenden Kollektiv standen für die Bestimmung der GFR und der Gesamt-Elektrolyte 24h-Urine zur Verfügung.

2 Ziele

2.1 Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei Kindern mit chronischem Darmversagen unter totaler parenteraler Ernährung

Ziel der Studie ist es, den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei Kindern mit chronischem Darmversagen zu optimieren und damit ein physiologisches Knochenwachstum zu gewährleisten.

Mit der vorliegenden retrospektiven Analyse soll untersucht werden, wie der Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei Kindern mit CDV am besten untersucht und im

Verlauf überwacht werden kann (Monitoring). Die Versorgung der Patienten bezüglich Calcium, Phosphat, Magnesium und Vitamin D soll über die intravenöse Zufuhr und die Serumparameter beschrieben werden, der Verlust dieser Komponenten über deren Urinausscheidung gemessen werden.

Es soll untersucht werden in wie weit Zufuhr- und Verlust-Parameter miteinander korrelieren, zum Beispiel, ob sich eine hohe Calciumzufuhr in erhöhten Serumparametern oder einer erhöhten Urinausscheidung widerspiegelt.

Außerdem soll versucht werden, aus den Ergebnissen Rückschlüsse auf die Bedeutung der einzelnen Parameter als Monitoring-Parameter zu ziehen: Welche Parameter können als repräsentativ für den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel angesehen werden und dienen damit der Steuerung der intravenösen Versorgung.

2.2 Einfluss der totalen parenteralen Ernährung bei Kindern mit chronischem Darmversagen auf die Nierenfunktion

Da die Niere einen wesentlichen Regulator im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel darstellt, ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, die Nierenfunktion und deren Abhängigkeiten hinsichtlich des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels bei Patienten mit CDV und TPN zu untersuchen.

3 Methode

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Fallstudie. Die Patientendaten wurden aus Arztbriefen, Pflegekurven und Laborergebnissen erhoben. Es wurden Patienten eingeschlossen, die im Rahmen des Programms für Intestinale Rehabilitation in der Zeit zwischen 2009 und 2013 stationär zur Evaluation in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen betreut wurden.

3.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit chronischem Darmversagen im Alter von 0 bis 17 Jahren eingeschlossen, die auf eine dauerhafte totale parenterale Ernährung

angewiesen waren und deren enterale Nahrungsaufnahme so gering war, dass diese vernachlässigt werden konnte. Die genaue Rezeptur der parenteralen Ernährung musste vorliegen ebenso wie eine umfassende Bestimmung der erforderlichen Serumparmeter, sowie ein zeitgleich durchgeführter 24-Stunden-Sammelurin. Neben diesen wurden Patienten eingeschlossen, bei denen zusätzlich Untersuchungen der Knochenzusammensetzung durchgeführt worden waren.

3.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Kinder, die mit Steroiden, Immunsuppressiva (zum Beispiel nach Lebertransplantation), Wachstumshormon oder Bisphosphonaten behandelt wurden, da unter diesen Therapien eine unmittelbare Beeinflussung des Knochenstoffwechsels zu erwarten wäre [26].

3.3 Zielparameter

In der Studie wurden folgende Parameter erhoben:

Beschreibung der Patientengruppe mittels Alter, Grunderkrankung, Anthropometrie (Größe, Gewicht), Darmanatomie (Ultrakurzdarm, Bauhin'sche Klappe, Stomata). Das Fehlen der Bauhin'schen Klappe erhöht das Risiko einer bakteriellen Fehlbesiedelung. Bei einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms kommt es zu Flatulenzen, erhöhtem Flüssigkeitsverlust, Mangelernährung, Gewichtsverlust und Malabsorption [37].

Ultrakurzdarmsyndrom ist definiert ab einer Dünndarmlänge unter 40cm ab einem Alter von sechs Monaten (Frühgeborene wurden bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres korrigiert) oder unter 10% der altersentsprechenden Darmlänge (Ultrakurzdarm beim Neugeborenen ist festgelegt ab unter 25cm).

Vorbefunde zu Einschränkungen der Knochenentwicklung, Leber- und Nierenfunktion wurden aus den vorliegenden Arztbriefen entnommen.

3.3.1 Zielparameter der parenterale Ernährung

Die einzelnen Komponenten der TPN wurden tabellarisch erfasst und mit den erstellten Normwerten aus Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition [38] und Guide de Prescription de Nutrition Parentérale chez l'enfants [39] verglichen.

Die dort gelisteten Normwerte sind unter Tabelle 29 aufgeführt.

3.3.2 Zielparameter im Serum

Folgende Serumparameter wurden bei den Patienten gemessen: Natrium, Calcium, ionisiertes Calcium, anorganisches Phosphat, Parathormon, Magnesium, Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff, alkalische Phosphatase, 25- Hydroxy- Vitamin D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D.

Natrium ist wichtig für das Wachstum und Gedeihen.

Calcium und Phosphat sind essentiell wichtige Bestandteile des Knochens und somit in der Knochenentwicklung. Das ionisierte Calcium ist unabhängig von Albumin und zeigt schneller eine Veränderung der Calciumversorgung an als das Gesamtcalcium.

Parathormon ist ein wichtiger Regulator im Calcium-Phosphat-Haushalt und hält den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel konstant. Trotz der kurzen Halbwertszeit von 20 min [4] wird es in der klinischen Praxis orientierend genutzt, um eine Aussage bezüglich der Versorgung von Calcium und Phosphat treffen zu können.

Kreatinin und Cystatin C wird bestimmt, um die GFR zu berechnen, ebenso Harnstoff.

Die gesamt alkalische Phosphatase ist ein Enzym, das unter anderem im Rahmen des Knochenumbaus und bei cholestatischen Lebererkrankungen entsteht. In der vorliegenden Studie konnte nicht zwischen ossärer und hepatischer alkalischer Phosphatase differenziert werden.

Vitamin D sorgt für eine Resorption von Calcium und Phosphat aus Niere und Knochen. Aus 25- Hydroxy-Vitamin D wird in der Niere 1,25-Dihydroxy-Vitamin D gebildet.

Die genannten Serumparameter wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikum Tübingen gemessen. Die dazugehörigen Messmethoden und Geräte des Zentrallabors können aus einer Tabelle 31 im Anhang entnommen werden. Die verwendeten Normwertbereiche wurden von dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen übernommen. Bei den Normwerten zu 25-Hydroxy-Vitamin D wurde als weitere Quelle das Pädiatriebuch von Nelson herangezogen [40]. Die dazugehörigen Normwerte, befinden sich unter Tabelle 30 im Anhang.

Cystatin C GFR und eGFR nach Schwartz 2009:

Cystatin C GFR:

$$39.1 [Körpergröße(m)/Serumkreatinin(mg/dl)]^{0.516} \times [1.8/Cystatin C(mg/L)]^{0.294} [30/BUN(mg/dl)]^{0.169} [1.099]^{male} [Körpergröße(m)/1.4]^{0.188}$$

eGFR nach Schwartz:

$$41.3 \times \frac{Körpergröße (m)}{Serumkreatinin(mg/dl)}$$

3.3.3 Zielparameter im Sammelurin

Der Sammelurin wurde unter stationären Bedingungen über 24 Stunden durchgeführt. Bei kleineren Kindern, bei denen eine sichere Sammlung nicht möglich war, wurde ein Blasenkatheter gelegt. Im Sammelurin wurden die Calcium-, Phosphat- und Natriumausscheidung bestimmt und auf das Größenalter bezogen. Alle drei Komponenten sind wichtig, um eine ausreichende Versorgung des Knochens und damit ein gutes Knochenwachstum zu gewährleisten.

Zusätzlich wurde im Sammelurin das Kreatinin gemessen, um die endogene Kreatinin-Clearance zu berechnen. Außerdem wurde die Albumin- und die α 1-Mikroglobulinausscheidung bestimmt, um eine Proteinurie, eine glomeruläre oder eine tubuläre Schädigung zu diagnostizieren.

Calciumausscheidung:

- Calciumausscheidung ab 3 Jahren nach de Santo [41]
- Calcium/Kreatinin nach Matos [42]
- Bilanz: +/-: Einfuhr – Ausfuhr
- Quotient: Zufuhr/Ausfuhr $\geq 0,9$ bis $\leq 1,1$ (ausgeglichen)
 - $< 0,9$: Verlust (es wird mehr ausgeschieden als zugeführt)
 - $> 1,1$: „Calcium verbleibt im Körper“
- Calciumretention: Berechnung der Calciumretention nach den Referenzwerten für Nährstoffzufuhr [43]. Hierbei wurden die Abweichungen in % vom Normwert der jeweiligen Altersgruppe auf das Größenalter angegeben.

Phosphatausscheidung:

- Phosphatausscheidung ab 3 Jahren nach de Santo [41]
- Phosphat/Kreatinin nach Matos [42]
- Bilanz: +/-: Einfuhr-Ausfuhr: eine positive Bilanz sollte vorliegen, solange das Kind wächst.
- Quotient: Zufuhr/Ausfuhr

Berechnungen: nach Barth [44]

- Tubuläre Phosphatrückresorption (TRP): nach glomerulärer Filtration werden mehr als 80% des Phosphats rückresorbiert.
- $TRP = 1 - [(Urin-Phosphat/Serum-Phosphat) \times (Serum-Kreatinin/Urin-Kreatinin)]$
Normwert: 82-90%

- TmP/GFR (Quotient aus der maximalen tubulären Rückresorption von Phosphat und der glomerulären Filtrationsrate).

wenn TRP \leq 0,86% TmP/GFR = TRP x Serumphosphat

wenn TRP > 0,86% TmP/GFR = $0,3 \times \text{TRP} / [1 - (0,8 \times \text{TRP})] \times \text{Serumphosphat}$

Normwert: TmP/GFR 1,15-2,44 mmol/l [45]

Die nach Payne festgelegte Altersgruppe von 2-15 Jahren wird für alle Patienten dieses Kollektivs (0-18 Jahren) verwendet.

Natriumausscheidung:

Das Urin-Natrium-Level ist definiert als <10 mmol/l [46, 47]. Es wird für relativen Mangel eine Urinausscheidung von 10-20 mmol/l festgelegt und für absoluten Mangel > 20 mmol/l.

Bei der Natriumbilanz wird die Natriumausfuhr von der Natriumzufuhr subtrahiert.

Albuminausscheidung: nach den Guidelines [48]

Normwert < 30 mg/d

Mikroalbuminurie 30-300 mg/d

Albuminurie >300 mg/d

Albumin/Kreatinin Quotient: Normwert < 30 mg/g

Gesamteiweißausscheidung [49, 50]:

Proteinausscheidung: < 4 mg/m²/h auf 24 h umrechnen (<0,096 g/m²/24h)

Große Proteinurie: > 1 g/m²/24h

Protein/Kreatinin Quotient:

< 0,5 mg/mg (Normwert für Kinder im Alter von 6-24 Monate)

< 0,2 mg/mg (Normwert für Kinder im Alter > 24 Monate)

α 1-Mikroglobulin [51]:

>17mg/d pathologisch

Unterteilung in glomeruläre und tubuläre Proteinurie:

α 1-Mikroglobulin \leq 17mg/d & Albumin > 30mg/d glomerulär

α 1-Mikroglobulin > 17mg/d & Albumin \leq 30mg/d tubulär

α 1-Mikroglobulin > 17mg/d & Albumin > 30mg/d gemischt

α 1-Mikroglobulin \leq 17mg/d & Albumin \leq 30mg/d normal

endogene Kreatinin-Clearance:

$$\frac{Urin_{Kreatinin} (mg/dl) \times Volumen (ml)}{Serum_{Kreatinin} (mg/dl) \times Zeit (min)} \times \frac{1,73}{KOF}$$

Nephropathie:

Tabelle 1 Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz[49]

Stadium	GFR (ml/min/KOF)
1	≥ 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; KOF: Körperoberfläche

3.3.4 Zielparameter des Knochens

Das Knochenalter wurde bestimmt nach Greulich W., Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and the wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959. Die Bestimmung wurde von Radiologen des Universitätsklinikums Tübingen im Rahmen der Routinediagnostik auf Grundlage des Atlas vorgenommen. Wenn das Knochenalter bei Kindern bis zum Ende des 3. Lebensjahres ein halbes Jahr und bei Kindern älter als drei Jahre ein Jahr vom chronologischen Alter abweicht, wird dieses als pathologisch retardiert oder akzeleriert angesehen. So zeigt auch die Studie von Martin et al., dass die Streuung des Knochenalters im Vergleich zum chronologischen Alter zunimmt [52].

DEXA ist ein Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Es werden Fettmasse, fettfreie Masse und Knochenmasse berechnet [53]. Das Verfahren ist schnell und die Strahlenexposition niedrig [53]. Die Strahlenexposition beträgt weniger als 10 μSv [54]. Es wurden der Knochen-Mineralgehalt (Bone mineral content: BMC) in g und die Knochenflächen-Mineraldichte (areal bone mineral density: aBMD) in g/cm^2 bestimmt. Die Messung wurde mit dem Gerät GE Lunar DPX NT mit der Software Lunar, DPXL/PED; Wisconsin, USA am Universitätsklinikum in Tübingen durchgeführt.

Da bei vielen Kindern die Größe nicht dem chronologischen Alter entspricht, wurde ein sogenanntes Größenalter festgelegt. Hierfür wurde die Größe auf die 50. Perzentile gesetzt und damit das Größenalter bestimmt [55]. Die Referenzwerte für BMC und aBMD wurden nach van der Sluis et al. festgelegt [56].

Das pQCT: mittels dieser Technik können Knochengröße, -form und Mineralgehalt unabhängig voneinander bestimmt werden [57]. Die Messung erfolgte am nicht dominanten Unterarm [57]. Die Strahlenexposition beträgt weniger als 2 μSv [54]. Hier wurde die trabekuläre Dichte in mg/cm^3 bestimmt am 4 % Messpunkt [57]. Die trabekuläre Dichte verringert sich als erster messbarer Parameter bei einem Mangel an Phosphat oder Calcium [54]. Zusätzlich wurde auch die kortikale Dichte in mg/cm^3 erhoben, sowie der Strength Strain Index (SSI) in mm^3 als Festigkeitsindex bestimmt, am 65% Messpunkt [58]. Die Messung wurde mit dem Gerät XCT 2000 der Firma Stratec, Pforzheim Germany, mit der Softwareversion 6.0 am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt.

3.4 Statistik

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 22.0 (IBM Ehningen, Germany). Es wurden Median, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum berechnet. Die Ergebnisse waren nicht normalverteilt. Die Korrelationen wurden nach Spearman-Rho und Cramer-V durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Diese Studie umfasst 50 Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2013 am Universitätsklinikum Tübingen untersucht und behandelt wurden.

Tabelle 2 Patientencharakteristika

	Anzahl der Patienten
Gesamte Anzahl der Patienten	50
weiblich	27 (54%)
männlich	23 (46%)
Kurzdarmsyndrom	25 (50%)
• Volvulus	9 (18%)
• Gastroschisis	8 (16%)
• Nekrotisierende Enterokolitis	6 (12%)
• Atresie	1 (2%)
• Agenesie	1 (2%)
Funktionelles chronisches Darmversagen	25 (50%)
• Aganglionose	6 (12%)
• Mikrovillus inclusion disease	7 (14%)
• Chronic intestinal pseudoobstruction	6 (12%)
• Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome	4 (8%)
• Tricho-hepato-enteric-syndrom	1 (2%)
• Hypoganglionose	1 (2%)
Keine Bauhin-Klappe	22 (44%)

Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms	22 (44%)
Ultrakurzdarm	11 (22%)
Stoma-Patienten	18 (36%)
Ehemalige Frühgeborene	27 (54%)
Mittelwert des Alters in Jahren	5,75 (SD: 4,92)
Mittelwert des Größenalters in Jahren	4,24 (SD: 3,94)
SDS-Mittelwert der Körpergröße nach Prader	-2,26 (SD: 2,22)
SDS-Mittelwert des Körpergewichts nach Prader	-1,44 (SD: 1,48)
SDS-Mittelwert des BMI nach Cole	-0,65 (SD: 1,90)
SDS-Mittelwert des BMI nach Kromeyer-Hauschild	-0,38 (SD: 1,58)
Enterale Essensaufnahme <ul style="list-style-type: none"> • 0-25 % • 25-50% • > 50% 	36 (72%) 7 (14%) 3 (6%) (4 keine Daten)
Geschätzte Resorption <ul style="list-style-type: none"> • 20-65% • 0-20% 	24 (48%) 26 (52%)
Dauer der TPN in Jahren	5,32 (SD: 4,70)

SDS: Standard Deviation Score; SD: Standard Abweichung; TPN: totale parenterale Ernährung

Tabelle 3 Vorbefunde in Bezug auf Knochen, Niere und Leber

	Anzahl der Patienten
Bekannter Kleinwuchs	25 (50%)
Osteopenie	4 (8%)
Osteoporose	1 (2%)
Nephrokalzinose	3 (6%)
Zustand nach akuter Niereninsuffizienz	5 (10%)
Chronische Niereninsuffizienz	3 (6%)
Anatomische Veränderungen der Niere oder Harnwege	9 (18%)
Proteinurie	1 (2%)
Hyperkalziurie	1 (2%)
Hyperphosphaturie	0
Hepatopathie	26 (52%)

Wie die obige Tabelle 2 zeigt, bildet diese Studie ein nahezu ausgewogenes Geschlechterverhältnis ab. Von 50 Kindern waren 23 männlich und 27 weiblich. Das Patientenkollektiv teilte sich auf in 25 Kinder mit Kurzdarmsyndrom und 25 mit chronischem Darmversagen.

Ursächlich für die Entwicklung eines KDS war bei neun Patienten ein Volvulus, bei acht eine Gastroschisis, bei sechs eine nekrotisierenden Enterokolitis und bei je einem Kind eine Atresie und eine Agenesie.

Die Grunderkrankungen des CDV teilten sich folgendermaßen im Patientenkollektiv auf: Bei sechs Kindern war eine Aganglionose bekannt, bei sieben MVID

(Mikrovillus inclusion disease), bei sechs CIPO (chronic intestinal Pseudoobstruction), bei vier MMIHS (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome), sowie bei einem Kind ein THE (Tricho-hepato-enteric-syndrom), als auch bei einem Kind eine Hypoganglionose.

Bei 22 der 50 Patienten war keine Bauhin-Klappe vorhanden, was die Gefahr, einer bakteriellen Fehlbesiedelung erhöht [37].

Eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms konnte bei 22 von 50 Patienten nachgewiesen werden.

Bei 21 der 25 KDS-Patienten lag ein Ultrakurzdarm vor.

18 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Stoma.

27 Patienten waren ehemalige Frühgeborene und somit definitionsgemäß vor Abschluss der 37. Schwangerschaftswoche geboren.

Die standardisierte Normabweichung („Standard Deviation Score“: SDS) der Körpergröße und des Körpergewichts wurde nach Prader et al. [59] berechnet, es ergab sich für die Körpergröße ein Mittelwert des SDS von -2,26 und ein Standardabweichung (SD) von 2,22. Sowie für das Körpergewicht ein Mittelwert des SDS von -1,44 und ein SD von 1,48.

Zur Berechnung der SDS-Werte des Body-Mass-Index (BMI) wurden Referenzwerte nach Cole [60] verwendet, hierfür ergab sich ein SDS-Mittelwert von -0,65 und ein SD von 1,90. Außerdem wurden die SDS-Werte des BMI auch nach Kromeyer-Hauschild [61] berechnet, der SDS-Mittelwert hierzu war -0,38 ein SD von 1,58.

Mittelwert des Alters der 50 Patienten ergab: 5,75 Jahre und ein SD von 4,92.

Da sich die Normwerte bei vielen Berechnungen auf das Alter beziehen und bei vielen der Patienten in diesem Patientenkollektiv die Größe nicht ihrem Alter entsprach, wurde ein weiterer Parameter, das Größenalter, berechnet. Hierbei wird das Alter eines Kindes festgesetzt, indem die Größe auf die 50. Perzentile dem jeweiligen Alter entsprechend eingetragen wird. Der Mittelwert des SDS ist damit erwartungsgemäß kleiner als der des physiologischen Alters, nämlich 4,24 Jahre und der SD 3,94.

Die enterale Nahrungsaufnahme und die geschätzte Resorption wurden mit gleichaltrigen Kindern verglichen. 36 der 50 Patienten nahmen 0-25 %, sieben 25-50 % und drei mehr als 50% der altersentsprechenden Menge auf. Bei vier Patienten konnten hierzu keine Daten erhoben werden.

24 Kinder des Patientenkollektivs resorbieren circa 20-65 % und 26 circa 0-20 % im Vergleich zu einer physiologischen Resorption.

Der Mittelwert der Dauer der totalen parenteralen Ernährung betrug 5,32 Jahre. Die kürzeste Zeitspanne einer TPN erfolgte für 0,18 Jahre, die längste Zeitspanne der TPN in diesem Patientenkollektiv betrug 16,71 Jahre.

Bei 25 von 50 Patienten war aus Vorbefunden ein Kleinwuchs bekannt, vier von 50 litten an Osteopenie und ein Kind an Osteoporose.

Die Nierenwerte betreffend gab es bei 31 Kindern keine relevante Pathologie, bei drei war eine Nephrokalzinose bekannt, fünf Patienten hatten vorbefundlich im Krankheitsverlauf eine akute Niereninsuffizienz erlitten, während drei an einer chronischen Niereninsuffizienz litten. Ein Kind hatte sowohl chronische Niereninsuffizienz als auch Nephrokalzinose. Bei neun wurden anatomische Veränderungen der Nieren oder Harnwege festgestellt.

Bei einem der 50 Patienten wurde bereits vor der Studie eine Proteinurie diagnostiziert. Auch eine Hyperkalziurie war bei einem Kind bekannt. Eine Hyperphosphaturie war bei keinem der Studienteilnehmer im Vorhinein festgestellt worden. 26 von 50 Patienten litten an einer Hepatopathie.

4.2 Parameter der totalen parenteralen Ernährung

Aminosäuren: Es zeigte sich, dass die intravenöse Aminosäurezufuhr zu einem hohen Anteil oberhalb der Norm lag.

Tabelle 4 Intravenöse Aminosäurezufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten

Alter (Jahre)	Streuungsmaße (g/kg/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (g/kg/d)	n
≤ 3	2,29	2,39	0,51	1,01	3,10	0	60	40	1,0-2,5	20
> 3	1,72	1,75	0,44	0,92	2,50	10	60	30	1,0-2,0	30

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Kinder

Glukose: Die intravenöse Glukosezufuhr lag bei den jüngeren Kindern (bis 15 kg Körpergewicht, regulär einem Alter von drei bis vier Jahren entsprechend) zu einem relativ hohen Anteil unterhalb der Empfehlungen, in der nächst höheren Gewichtsklasse (15-20 kg Körpergewicht, sechs bis acht Jahren entsprechend) in 80 % über den Empfehlungen und bei den noch älteren Kindern im Bereich der Empfehlungen.

Tabelle 5 Intravenöse Glukosezufuhr über parenterale Ernährung, gewichtsabhängig, bei 50 Patienten

Körpergewicht (kg)	Streuungsmaße (g/kg/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (g/kg/d)	n
≤3						100	0	0	18	1
3-10	13,56	12,74	3,09	9,00	19,56	75	19	6	16-18	16
10-15	12,32	12,34	2,31	9,13	16,43	45	33	22	12-14	9
15-20	12,57	12,57	1,08	10,90	13,83	0	20	80	10-12	5
20-30	9,32	9,71	2,29	4,55	12,62	-	90	10	<12	10
>30	7,90	7,64	1,43	6,17	11,00	-	89	11	<10	9

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Kinder

Lipide: Es zeigte sich, dass ein Großteil der Kinder eine Lipidzufuhr erhielt, die unterhalb der Empfehlungen lag.

Tabelle 6 Intravenöse Lipidzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten

Alter (Jahre)	Streuungsmaße (g/kg/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (g/kg/d)	n
≤ 1	1,44	1,48	0,41	0,95	1,87	100	0	0	2,8-3,5	6
1-11	1,78	1,80	0,63	0	3,21	86	3	11	2,3-2,5	35
>11	1,25	1,20	0,41	0,73	1,81	100	0	0	2,0-2,2	9

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Kinder

Natrium: Es konnte beobachtet werden, dass die intravenöse Natriumzufuhr zu einem hohen Anteil oberhalb der Empfehlungen lag.

Tabelle 7 Intravenöse Natriumzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten

Alter (Jahre)	Streuungsmaße (mmol/kg/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/kg/d)	n
≤ 1	9,41	7,38	7,77	2,34	24,32	0	17	83	2,0-3,0	6
>1	5,86	3,93	4,75	0,52	21,56	4	32	64	1,0-3,0	44

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Kinder

Calcium: Auffällig war, dass die intravenöse Calciumzufuhr bei den Kleinkindern (≤ 1 Jahr) mit 66 % unter dem Normwert lag, während bei den ein- bis elfjährigen die Calciumzufuhr mit 57 % über dem Normwert lag und bei den über elfjährigen 45 % innerhalb und 33 % unterhalb der Norm lagen.

Tabelle 8 Intravenöse Calciumzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten

Alter (Jahre)	Streuungsmaße (mmol/kg/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/kg/d)	n
≤ 1	0,74	0,74	0,24	0,45	1,05	66	17	17	0,8 - 1	6
1-11	0,46	0,43	0,25	0,00	1,04	9	34	57	0,2 - 0,4	35
> 11	0,26	0,25	0,13	0,09	0,55	33	45	22	0,2 - 0,3	9

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Kinder

Phosphat: Es konnte bei einem Drittel der Kinder bis zu einem Jahr eine erhöhte intravenöse Phosphatzufuhr beobachtet werden.

Tabelle 9 Intravenöse Phosphatzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten

Alter (Jahre)	Streuungsmaße (mmol/kg/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/kg/d)	n
≤ 1	1,01	0,95	0,39	0,60	1,47	0	67	33	0,5 - 1,2	6
1-11	0,68	0,64	0,38	0,11	2,00	6	77	17	0,2 - 1,0	35
> 11	0,36	0,37	0,12	0,18	0,57	11	89	0	0,2 - 0,8	9

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Kinder

Magnesium: Die intravenöse Magnesiumzufuhr lag bei 50 % der unter einjährigen unterhalb der Norm, während sie sich bei 52 % der ein- bis elfjährigen sowie bei 66 % der über elfjährigen innerhalb der Norm befand.

Tabelle 10 Intravenöse Magnesiumzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten

Alter (Jahre)	Streuungsmaße (mmol/kg/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/kg/d)	n
≤ 1	0,23	0,21	0,15	0,00	0,45	50	33	17	0,2 – 0,4	6
1-11	0,22	0,20	0,09	0,07	0,46	14	52	34	0,1 – 0,2	35
> 11	0,20	0,17	0,16	0,07	0,59	22	66	22	0,1 – 0,2	9

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Kinder

Vitamin D: Bei der intravenösen Vitamin D Zufuhr erhielten ein Drittel der Kinder bis zum ersten Lebensjahr und zwei Drittel in der Altersgruppe, die über ein Jahr alt war, eine Zufuhr unterhalb der Empfehlungen.

Tabelle 11 Intravenöse Vitamin D Zufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten

Alter (Jahre)	Streuungsmaße (IU/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (IU)	n
≤ 1	139,14	142,86	59,35	68,57	200,57	33	64	0	32(kg/d)	6
>1	293,64	285,71	98,79	0	428,57	66	32	2	400(/d)	44

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Kinder

4.3 Serumparameter

Bei den gemessenen Elektrolyten zeigten sich folgende Ergebnisse: Der Serumnatriumwert lag bei 84 % der Patienten innerhalb der Norm, sowie auch das Calcium im Serum mit 86 % innerhalb der Norm gemessen wurde. Das ionisierte Calcium war bei allen Patienten normwertig. Auch das Serumphosphat wurde bei einem Großteil der Patienten normwertig gemessen.

Tabelle 12 Serumparameter Natrium, bei 50 Patienten

Streuungsmaße (mmol/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/l)	n
139,40	140,00	2,97	133	149	10	84	6	136-147	50

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Tabelle 13 Serumparameter Calcium, bei 50 Patienten

Streuungsmaße (mmol/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/l)	n
2,24	2,20	0,15	1,8	2,5	14	86	0	2,1-2,6	50

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Tabelle 14 ionisiertes Calcium, bei 50 Patienten

Streuungsmaße (mmol/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/l)	n
1,25	1,25	0,06	1,10	1,38	0	100	0	1,15-1,29	49

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Tabelle 15 Serumparameter Phosphat, bei 50 Patienten

Alter (Jahre)	Streuungsmaße (mmol/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/l)	n
≤ 2	1,58	1,40	0,40	0,9	2,5	24	70	6	1,3-2,1	17
2-12	1,44	1,50	0,23	0,9	1,8	13	87	0	1,3-1,8	24
>12	1,35	1,40	0,28	0,8	1,7	0	78	22	0,8-1,5	9

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Parathormon: Der Großteil der Patienten (74%) lag innerhalb der Normwerte.

Tabelle 16 Serumparameter Parathormon, bei 47 Patienten

Streuungsmaße (pmol/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (pmol/l)	n
5,00	3,20	7,43	0	40	15	74	11	1,5-7,6	47

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Vitamin D: Auffällig war, dass sowohl die Werte von 25-Hydroxy-Vitamin D als auch bei 1,25-Dihydroxy-Vitamin D zu einem Drittel unterhalb der Empfehlungen lagen.

Tabelle 17 Serumparameter 25-Hydroxy-Vitamin-D, bei 49 Patienten

Streuungsmaße (nmol/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (nmol/l)	n
89,78	85,00	42,41	20	219	37	47	16	70-140	49

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Tabelle 18 Serumparameter 1,25 Dihydroxy- Vitamin D, bei 49 Patienten

Streuungsmaße (pmol/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (pmol/l)	n
163,16	122,00	137,75	12	737	35	47	18	100-250	49

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Magnesium: Es zeigte sich, dass Magnesium bei 98 % des Kollektivs innerhalb der Norm lag.

Tabelle 19 Serumparameter Magnesium, bei 50 Patienten

Streuungsmaße (mmol/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mmol/l)	n
0,86	0,85	0,13	0,68	1,57	0	98	2	0,6-1,1	50

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Nierenparameter: Es konnte beobachtet werden, dass Kreatinin bei den über 13-jährigen zu 50 % der weiblichen Patienten und zu 40 % der männliche Patienten des Kollektivs unterhalb des Normbereiches lag. In Bezug auf Harnstoff zeigte sich bei 25 % der unter 13-jährigen Patienten ein oberhalb der Empfehlungen liegender Wert. Cystatin C lag bei 87 % des Kollektivs innerhalb der Empfehlungen.

Tabelle 20 Serumparameter Kreatinin, alters- und geschlechtsabhängig, bei 50 Patienten

		Streuungsmaße (mg/dl)					in Relation zum Referenzwert (%)				n
Alter (Jahre)	Geschlecht	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mg/dl)	
<13	M und W	0,32	0,30	0,20	0,1	1,0	5	86	9	0,2-0,6	43
≥13	M	0,65	0,65	0,35	0,4	0,9	50	50	0	0,6-1,1	2
≥13	W	0,46	0,50	0,55	0,4	0,5	40	60	0	0,5-0,8	5

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Tabelle 21 Serumparameter Harnstoff, altersabhängig, bei 50 Patienten

		Streuungsmaße (mg/dl)				in Relation zum Referenzwert (%)				n
Alter (Jahre)	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mg/dl)	
<13	31,23	30,00	12,62	12	77	0	75	25	10-35	43
≥13	32,71	33,00	11,57	15	54	0	86	14	12-46	7

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Tabelle 22 Serumparameter Cystatin C, bei 23 Patienten

Streuungsmaße (mg/l)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (mg/l)	n
0,94	0,90	0,32	0,5	2,2	0	87	13	0,5-1,0	23

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder

Alkalische Phosphatase: Auffällig war, dass die Alkalische Phosphatase bei 67 % der Kleinkinder des Kollektivs (bis zu einem Jahr), sowie bei den ein- bis zehnjährigen zur Hälfte und bei den 15- bis 16-jährigen Patientinnen des Kollektivs in 100 % oberhalb der Empfehlungen lag.

Tabelle 23 Serumparameter Alkalische Phosphatase, alters- und geschlechtsabhängig, bei 50 Patienten

		Streuungsmaße (mmol/kg/d)					in Relation zum Referenzwert (%)				
Alter (Jahre)	Geschlecht	Mittelwert	Median	SD	Min	Max	< der Norm	innerh. der Norm	> der Norm	Normwert (U/l)	n
≤ 1	M, W	597	552	258	321	1024	-	33	67	<460	6
1-10	M, W	368	314	206	112	1177	-	51	49	<320	35
11-14	M, W	472	352	417	210	1310	-	83	17	<400	6
15-16	W	338	338	202	195	481	-	0	100	<140	2
15-16	M						-	100	0	<330	1

SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl der untersuchten Kinder; M: männlich, W: weiblich

4.4 Urinausscheidung

4.4.1 Calciumausscheidung

Bei insgesamt 45 von 50 Patienten (90%) konnte die Calciumausscheidung bestimmt werden. Bei 20 Patienten (40%) konnte die absolute Calciumausscheidung mit Referenzwerten verglichen werden. Für die Gruppe der unter 3-jährigen gab es keine Referenzwerte [41]. Es zeigte sich eine normale absolute Calciumausscheidung bei zehn von 20 Patienten (50%). Bei den übrigen zehn Patienten (50%) zeigte sich eine erhöhte Calciumausscheidung, bei drei Kindern (15%) fiel die Erhöhung allerdings nur leicht aus mit SDS-Werten von 2.1, 2.21 und 2.70.

Sieben von 45 Patienten (16%) des Kollektivs zeigten eine negative, die übrigen 38 (84%) eine positive Calciumbilanz.

Bei drei Patienten (7%) des Kollektivs wurde ein Calciumverlust gemessen, bei fünf Patienten (11%) war die Zu- und Ausfuhr ausgeglichen und bei 37 (82%) war eine Calciumaufnahme zu verzeichnen.

Bei der Calciumretention zeigte sich als Abweichung vom Normwert, in Prozent berechnet, ein Mittelwert von – 67 %.

20 Patienten (44%) des Kollektivs hatten eine normale Calcium/Kreatinin-Ausscheidung, bei 25 (56 %) war sie erhöht.

4.4.2 Phosphatausscheidung

Die Phosphatausscheidung wurde bei 46 von 50 Patienten (92%) des Kollektivs gemessen. Die Referenzwerte für die absolute Phosphatausscheidung standen für Patienten ab 3 Jahren zur Verfügung, so konnten 20 Patienten mit den Normwerten verglichen werden. Die Auswertung ergab, dass bei acht von 20 Patienten (40%) die absolute Phosphatausscheidung zu gering war, während sie bei den übrigen zwölf Patienten (60%) zwar im Normbereich lag, jedoch im unteren Normbereich. Die Phosphatbilanz, ergab bei acht Kindern (17%) eine höhere Ausfuhr als Einfuhr und bei 38 Kindern (83%) eine positive Bilanz. Der Phosphatquotient zeigte bei sechs Patienten (13%) einen Verlust und bei 33 (72%) eine Retention. Bei sieben Kindern (15%) entsprach die Zufuhr der Ausfuhr und war somit ausgeglichen.

Vier Patienten (9%) hatten eine zu niedrige Phosphatausscheidung bezogen auf die Kreatininausscheidung, bei 39 (85%) lag sie im Normbereich und bei drei (6%) war sie erhöht.

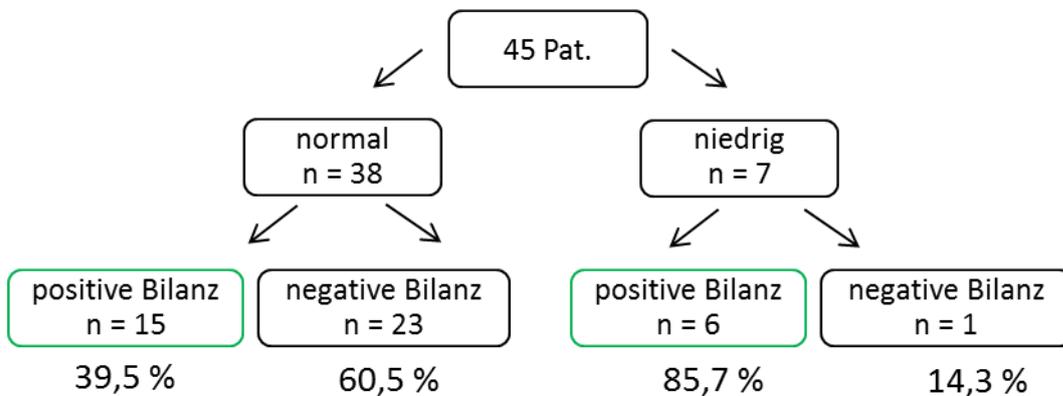
Die TMP/GFR nach Payne [45] war bei 35 Kindern (76%) normal, bei acht (17%) erniedrigt und bei drei (7%) erhöht.

4.4.3 Natriumausscheidung

Bei 45 Patienten des Kollektivs wurde die Natrium-Urin-Ausscheidung bestimmt: bei 38 (84%) lag sie im Normbereich, bei drei (7%) zeigte sich ein relativer und bei vier (9%) ein absoluter Mangel.

Die Natriumbilanz war bei 24 von 45 (53%) Patienten negativ, bei 21 (47%) positiv. Von den sieben Patienten (16%) mit Natriummangel zeigte sich bei sechs Patienten (86%) eine positive Bilanz und bei einem Kind (14%) eine leicht negative. Bei den 38 Patienten (84%), die ausreichend mit Natrium versorgt waren, konnte bei 15 (39%) eine positive und bei 23 (61%) eine negative Bilanz nachgewiesen werden. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab hinsichtlich der Korrelation von Bilanz und Urinausscheidung keine Signifikanz (Cramer V).

Abbildung 1 Urin-Natriumausscheidung über 24 h bei 45 Patienten mit parenteraler Ernährung in Korrelation zu Natriumbilanz (intravenöse Natriumzufuhr minus Urin-Natriumausfuhr)



4.5 Calcium-Phosphat-Stoffwechsel

4.5.1 Korrelation Urinausscheidung (Calcium/Kreatinin) berechnet auf das Größenalter nach Matos et al. (1997)

Tabelle 24 Urinausscheidung von Calcium (in Relation zum Urin-Kreatinin) in Abhängigkeit von der Aminosäurezufuhr über die PN bei 45 Patienten

		Aminosäurezufuhr über TPN ¹⁾			Patienten insgesamt
		unter den Empfehlungen	konform den Empfehlungen	über den Empfehlungen	
Calcium/Kreatinin	normal	0	12	8	20
	erhöht	3	13	9	25
Gesamtsumme		3	25	17	45

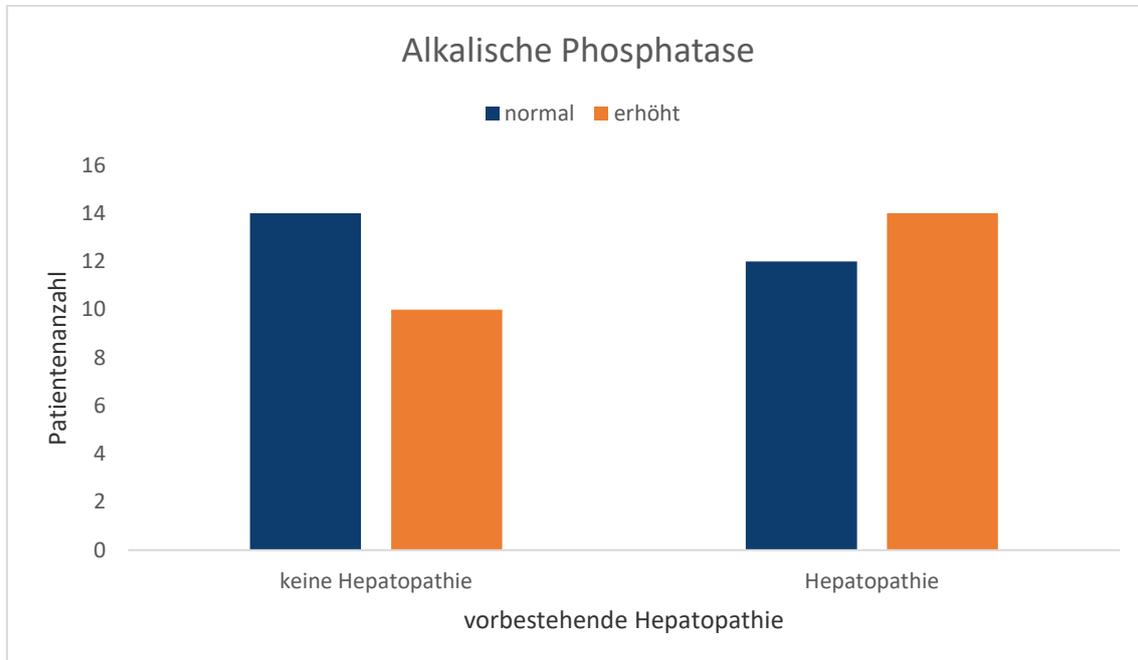
¹⁾ kategorisiert nach ESPGHAN-Guideline

Die Urinausscheidung von Calcium (in Relation zum Urin-Kreatinin) war in 56 % der Fälle erhöht und erschien numerisch unabhängig vom Ausmaß der Aminosäurezufuhr über die PN zu sein.

Calcium/Kreatinin korrelierte weder mit dem Serum-Calcium noch mit dem ionisierten Calcium (Cramer V).

Die parenterale Vitamin D-Zufuhr hatte keinen unmittelbaren Einfluss auf die Calcium/Kreatinin-Ausscheidung (Cramer V).

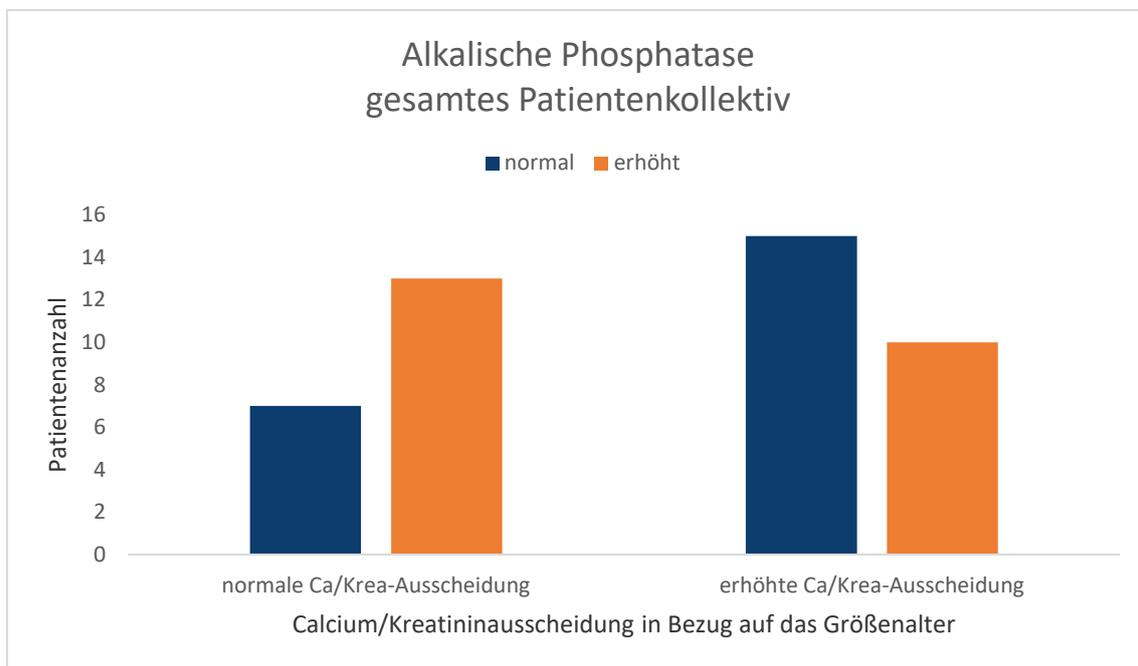
Abbildung 2 Alkalische Phosphatase normal und erhöht in Bezug auf eine vorbestehende cholestatische Hepatopathie



Die gesamt alkalische Phosphatase ist kein knochenspezifisches Enzym, sondern steigt auch bei einer cholestatischen Hepatopathie. Es zeigte sich eine erhöhte gesamt alkalische Phosphatase bei 48% der Kinder.

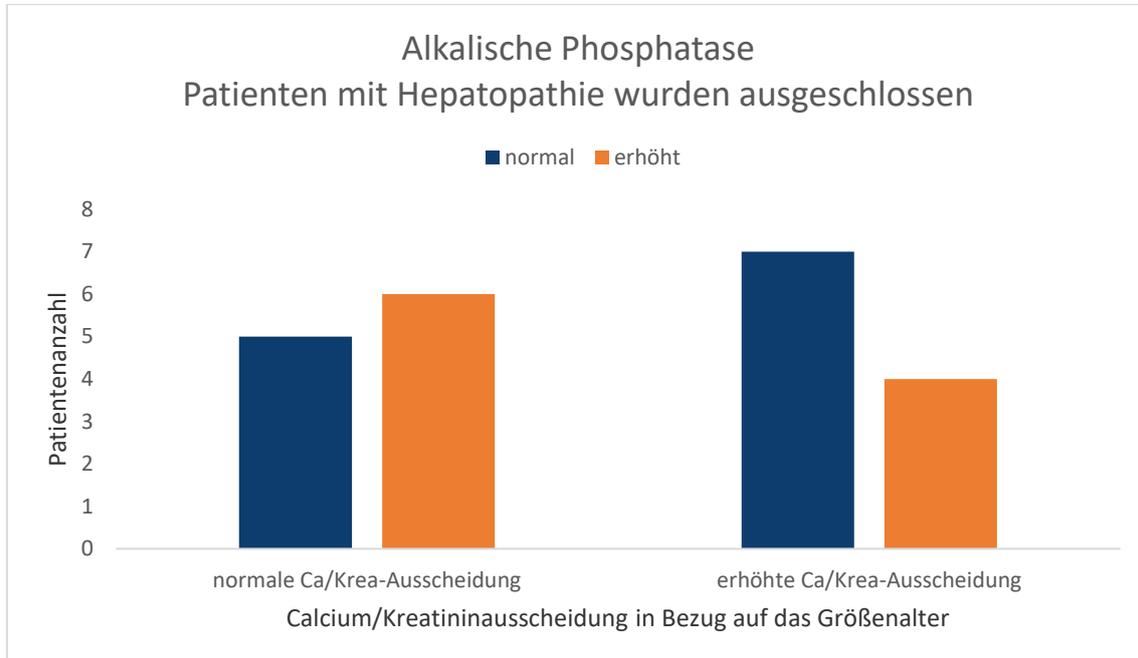
Der relative Anteil der Kinder, die eine erhöhte alkalische Phosphatase hatten, war in der Patientengruppe mit cholestatischer Hepatopathie erhöht (54 % vs. 42 %).

Abbildung 3 Alkalische Phosphatase bei normaler und erhöhter Calcium/Kreatinin- Ausscheidung im gesamten Patientenkollektiv



In der Patientengruppe mit normaler Calcium/Kreatinin-Ausscheidung zeigte sich bei 13 von 20 Patienten (65%) eine erhöhte alkalische Phosphatase, während bei einer erhöhten Calcium/Kreatinin-Ausscheidung zehn von 25 (40%) eine erhöhte alkalische Phosphatase aufwiesen.

Abbildung 4 Alkalische Phosphatase bei normaler und erhöhter Calcium/Kreatinin-Ausscheidung, Patienten mit Hepatopathie wurden in dieser Abbildung ausgeschlossen



Ähnliche Ergebnisse ergeben sich, wenn die Patienten mit Hepatopathie ausgeschlossen werden. Hier zeigte sich bei sechs von elf Patienten (54%) eine erhöhte alkalische Phosphatase bei einer normalen Calcium/Kreatinin-Ausscheidung. Bei einer erhöhten Calcium/Kreatinin-Ausscheidung zeigte sich bei vier von elf Patienten (36%) eine erhöhte alkalische Phosphatase.

4.5.2 Phosphat/Kreatinin – Urinausscheidung berechnet auf das Größenalter nach Matos et al. (1997)

Bei den meisten Patienten (85%) eine normale Phosphatausscheidung vor. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der parenteralen Vitamin D Zufuhr und der Phosphatausscheidung.

Bei erhöhtem PTH (vier Patienten entspricht 9%) konnte keine erhöhte Phosphatausscheidung gemessen werden.

4.5.3 Korrelationen zwischen Ein- und Ausfuhr von Natrium, Calcium und Phosphat

Die Natriumeinfuhr korrelierte mit der Natriumausfuhr (Korrelationskoeffizient: $r=0.374$; Spearman Rho).

Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Calciumeinfuhr und Calciumzufuhr ($r=0,548$; Spearman Rho).

Ebenso korrelierte die Phosphatausfuhr mit der Phosphatzufuhr ($r=0.558$; Spearman Rho).

4.5.4 Calcium -Phosphat-Quotient der parenteralen Ernährung in Bezug auf die Calcium-Phosphat-Ausscheidung

Eine hohe Phosphat- bzw. Calciumzufuhr in Bezug auf den Calcium-Phosphat-Quotienten hatte keinen Einfluss auf die Calcium-Ausscheidung (Cramer V).

Bei einer hohen Phosphatzufuhr in Bezug auf den Calcium-Phosphat-Quotienten blieb die Phosphatausscheidung normal (Cramer V).

4.5.5 Korrelationen mit den Serumparametern

Eine erhöhte Aminosäurezufuhr, spiegelte sich nicht einer erhöhten Harnstoffkonzentration des Blutes wider (Cramer V).

Tabelle 25 parenterale Zufuhr der Aminosäuren in Bezug zu Harnstoff im Serum

		TPN Aminosäuren Einteilung nach ESPGHAN		
		unter den Empfehlungen	konform zu den Empfehlungen	über den Empfehlungen
SP Harnstoff	normal	2	25	11
	erhöht	1	5	6
Gesamtsumme		3	30	17

SP: Serumparameter; TPN: totale parenterale Ernährung; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

Eine parenterale Vitamin D Zufuhr ergab keine signifikante Änderung im Serumparameter 25-Hydroxy-Vitamin D.

Tabelle 26 Parenterale Vitamin D Zufuhr im Vergleich zu im Serum gemessenes 1,25-Dihydroxy-Vitamin D

		TPN Vitamin D 2 (Einteilung nach ESPGHAN)	
		unter Empfehlungen	konform zu Empfehlungen
SP 1,25-Dihydroxy-Vitamin D	erniedrigt	7	10
	normal	16	7
	erhöht	4	5
Gesamtsumme		27	22

SP: Serumparameter; TPN: total parenteral nutrition; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

Eine unter den Empfehlungen liegende Vitamin D Zufuhr zeigte zum Großteil normale 1,25-Dihydroxy-Vitamin D Werte.

4.6 Nierenparameter

Tabelle 27 Vergleich der glomerulären Filtrationsrate nach verschiedenen Methoden

Stadium	GFR in ml/min	CystatinC eGFR nach Schwartz 2009 (n = 23)	Schwartz eGFR (n=50)	Kreatinin-Clearance auf KOF berechnet (n=50)
1	≥90	18	44	35
2	60-89	4	3	9
3	30-59	0	3	5
4	15-29	1	0	1
5	<15	0	0	0

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; eGFR: estimated glomerular filtration rate; KOF: Körperoberfläche; n: Anzahl der Patienten

Eine GFR < 90 ml/min/m² gemessen als Kreatinin-Clearance im 24h-Urin zeigte sich bei 15 Patienten (30%) [62].

Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Niereninsuffizienz und der Dauer der TPN [62].

4.6.1 Proteinurie

Das über den Sammelurin ausgeschiedene Gesamteiweiß, berechnet auf die Körperoberfläche, war bei 37 Patienten (74%) pathologisch ($\geq 0,096$ g/m²/24h) [62].

Hinsichtlich einer Albuminurie zeigten 22 (47%) eine Mikroalbuminurie (30-300 mg/d) und vier (8%) eine Makroalbuminurie (>300 mg/d). 21 (45%) zeigten keine erhöhten Albuminwerte (>30 mg/d) im 24h-Urin, bei drei Patienten wurde der Wert nicht erhoben.

Der Albumin/Kreatinin-Quotient war bei 35 Patienten (74%) pathologisch erhöht, bei zwölf (26%) lag er im Normbereich.

16 Patienten (34%) wiesen im 24h-Urin eine erhöhte α 1-Mikroglobulin-Konzentration (>17mg/d) auf, was auf eine tubuläre Schädigung hinweist. 31 (66%) zeigten keine pathologische α 1-Mikroglobulin-Erhöhung. Bei drei Patienten wurde dieser Parameter nicht erhoben.

Bei 18 Patienten (53%) handelte es sich um eine glomeruläre und bei neun (26%) um eine tubuläre Proteinurie. Bei sieben (21%) trat eine gemischte Proteinurie, also mit glomerulären und tubulären Anteilen auf.

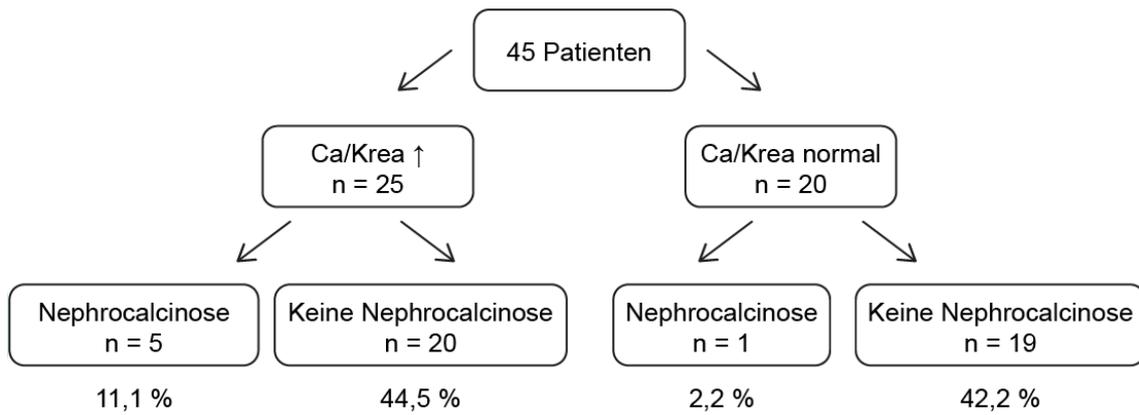
4.6.2 Nephrokalzinose

Es zeigte sich zum Messzeitpunkt bei 9 Kindern (18%) des Kollektivs sonographisch eine Nephrokalzinose.

Gleichzeitig wurde nur bei sechs dieser neun Patienten eine Calcium/Kreatinin-Ausscheidung gemessen (insgesamt wurde bei 45 Patienten eine Calcium/Kreatinin-Ausscheidung bestimmt). Bei fünf von sechs Patienten zeigte sich eine Nephrokalzinose bei gleichzeitiger Hypercalciurie [62]. Die Nephrokalzinose korrelierte nicht mit der Calcium/Kreatinin-Ausscheidung (Cramer V). Auch ein

Zusammenhang zwischen Nephrokalzinose und erniedrigter GFR konnte nicht nachgewiesen werden [62].

Abbildung 5 Calcium/Kreatinin- Ausscheidung in Korrelation mit dem Auftreten einer Nephrokalzinose



4.7 Knochenparameter

Bei 32 der 50 Patienten (64%) wurde eine Röntgenuntersuchung der linken Hand durchgeführt, dabei wurde bei 26 der 32 (81%) eine Knochenalterretardierung festgestellt.

Bei einem Drittel (n= 13 bis 15 entspricht 26% bis 30%) der in der vorliegenden Studie untersuchten Kinder wurde gleichzeitig eine Untersuchung der Knochenparameter mittels DEXA und pQCT durchgeführt. Zur besseren Darstellung der Knochenparameter von DEXA und pQCT wurden diese in den „Standard Deviation Score“ (SDS) umgerechnet, sowohl bezogen auf das physiologische Alter als auch auf das Größenalter. Der SDS der aBMD lag bei acht von 13 Patienten (62%) im Normbereich, während fünf (38%) einen pathologischen Wert aufwiesen. In der Berechnung des SDS der aBMD auf das Größenalter bezogen, befanden sich neun von zehn (90%) innerhalb des Normbereiches und ein Kind (10%) im pathologischen Bereich. Der SDS des BMC lag bei zwei von 14 Kindern (14%) innerhalb des Normbereichs, bei zwölf im pathologischen Bereich (86%). Nachdem der BMC in Bezug zum Größenalter gesetzt wurde, waren zehn von elf Messwerten (91%) normal und einer (9%) pathologisch.

Die SDS-Werte der trabekulären Dichte befanden sich im Normbereich. Es zeigten sich bei den SDS-Werten der kortikalen Dichte vier pathologische Werte (27%) bei 15 gemessenen Werten, die übrigen elf (73%) lagen im Normbereich. Bei Anpassung der Messwerte an das Größenalter lagen nur bei zwei Patienten von 15 (13%) die Werte im pathologischen Bereich. Die SDS-Werte des SSI waren bei sieben von 15 Patienten (47%) pathologisch, auf das Größenalter bezogen nur noch bei zwei von 15 (13%).

Tabelle 28 Parameter zur Knochenstruktur bei 15 Patienten

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
aBMD-SDS	13	-4,92	2,92	-1,6829	1,90452
aBMD-SDSgr	10	-3,14	2,92	-,1539	1,95870
BMC-SDS	14	-4,70	,44	-3,0425	1,38998
BMC-SDSgr	11	-2,87	,44	-,9841	,92845
Trab-SDS	14	-1,74	4,38	1,0506	1,78779
Trab-SDSgr	14	-1,78	4,43	1,0962	1,78361
Kort-SDS	15	-5,22	2,82	-,9297	2,19086
Kort-SDSgr	15	-2,71	7,47	1,5122	2,76592
SSI-SDS	15	-5,86	3,54	-1,6433	2,35298
SSI-SDSgr	15	-4,23	5,10	,6968	2,17043

N: Anzahl der Patienten, SDS: Standard-Deviation-Score
aBMD-SDS: SDS-Knochenflächenmineraldichte
aBMD-SDSgr: SDS-Knochenflächenmineraldichte (größenaltersabhängig)
BMC-SDS: SDS-Knochenmineralgehalt
BMC-SDSgr: SDS-Knochenmineralgehalt (größenaltersabhängig)
Trab-SDS: SDS-trabekuläre Dichte, Trab-SDSgr: trabekuläre Dichte (größenaltersabhängig)
Kort-SDS: kortikale Dichte, Kort-SDSgr: kortikale Dichte (größenaltersabhängig)
SSI-SDS: SDS-Knochenfestigkeitsindex
SSI-SDSgr: SDS-Knochenfestigkeitsindex (größenaltersabhängig)

Die Tabelle zeigt einen Vergleich zwischen den SDS-Werten abhängig vom Alter und abhängig vom Größenalter.

4.8 Korrelationen der Knochenparameter

Der SDS für die trabekuläre Dichte (bei chronologischem und bei Größenalter) korrelierte negativ mit dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D und dem PTH [63].

Der größenaltersabhängige SSI-SDS korrelierte ebenfalls negativ mit 1,25-Dihydroxy-Vitamin D. Auch beim chronologischen Alter war der Zusammenhang zwischen SDS SSI und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D als leichte Korrelation erkennbar.

Das PTH korrelierte außerdem negativ mit der Calciumausfuhr und dem 25-Hydroxy-Vitamin D [63].

Calcium- und Phosphatbilanz korrelierten positiv miteinander [63].

Der größenaltersabhängige SSI-SDS korrelierte positiv mit der Urin-Natriumauscheidung [63].

Ebenfalls eine positive Korrelation zeigte sich zwischen dem SDS der größenaltersabhängigen aBMD und der Phosphatbilanz [63].

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 Interpretation der parenteralen Zufuhr

Auffällig war, dass die Aminosäurezufuhr zu einem hohen Anteil oberhalb der Norm lag. Daraus möglicherweise resultierend zeigte sich bei der Glucosezufuhr ein hoher Anteil unterhalb des Referenzwertes. Denkbar wäre außerdem eine erniedrigte Glucosezufuhr (Glucosezufuhr < 8-12 mg/kg/d) als Vorsichtsmaßnahme zur Vermeidung einer Glucosemast und zur Prävention einer hepatischen Steatosis, wie man sie bei Erwachsenen findet [64].

Die Lipidzufuhr lag zu einem großen Anteil unterhalb der Empfehlungen. Ursächlich könnte hier ein Verzicht auf Lipide, als Vorsichtsmaßnahme zur Vermeidung einer TPN-assoziierten Hepatopathie, sein [65].

Die Natriumzufuhr lag zu einem hohen Anteil oberhalb der Leitlinien. Bei der Patientengruppe kommt es zu einem hohen Natriumverlust über das Stoma und durch Diarrhoe. Hieraus resultiert der erhöhte Natriumbedarf dieser Patientengruppe. So beschreibt die Studie von O'Neil et al. den Natriummangel bei Patienten mit Ileostoma und hieraus resultierend die Wichtigkeit eines Monitorings bezüglich des Natriumhaushaltes, da es aufgrund des Natriummangels zu einer Gedeihstörung kommen kann [47].

Die Calciumzufuhr zeigte einen erhöhten Calciumbedarf bei den ein bis elfjährigen Kindern. Der erhöhte Bedarf kann zum Beispiel durch einen defizitären Knochenstoffwechsel entstehen, der zusätzlich Calcium benötigt. Auffällig ist, dass bei Kindern bis zu einem Jahr die Zufuhr zu 2/3 unterhalb der Empfehlungen lag. Da in diesem Alter auch schon Wachstumsstörungen entstehen können, sollte die Calciumzufuhr bei diesen Kindern mit besonderer Sorgfalt beobachtet wer-

den. So zeigt zum Beispiel die Studie von Pereira-da-Silva et al., dass eine Calcium-Phosphat-Zufuhr bei Frühgeborenen bereits in den ersten Lebenswochen für eine gute Knochenentwicklung notwendig ist [66].

Hingegen zeigte sich eine erhöhte Zufuhr von Phosphat bei den Kindern bis zu einem Jahr. Dies steht in einer Diskrepanz zur Calciumzufuhr, die in dieser Altersgruppe zu 2/3 unterhalb der Empfehlungen lag, da sowohl Calcium wie auch Phosphat zum Knochenaufbau benötigt werden.

Die Zufuhrmengen des Magnesiums lassen schwerlich eine weitere Interpretation zu. Magnesium an sich ist abhängig von vielen Faktoren und wurde in die Studie aufgenommen, da es eine Rolle im Knochenstoffwechsel spielt.

5.1.2 Interpretation der Serumparameter

Die Serumparameter Natrium, Calcium, ionisiertes Calcium und Phosphat lagen zu einem überwiegenden Teil des Kollektivs im Normbereich, dies unterstreicht die klinische Beobachtung, dass die Serumparameter wahrscheinlich keine guten Monitoring-Parameter sind. So zeigte sich in der einzigen verfügbaren Studie über sieben Kinder unter TPN normale Calcium- und Phosphat- Serumparameter, während bei allen sieben Kindern eine Hypercalciurie vorlag [67].

Die Serum-Parathormon-Werte in vorliegender Studie wiesen zu einem überwiegenden Anteil normwertige Serumspiegel auf. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, zu welchem Zeitpunkt das PTH bestimmt wird, unter laufender PN oder im PN-freien Intervall, da die Halbwertszeit des PTH 20 Minuten beträgt [4].

Der genaue Blutentnahmezeitpunkt ließ sich aufgrund der retrospektiven Auswertung nicht sicher bestimmen, lag aber überwiegend in der Zeit der PN-Pause. Erniedrigte Werte könnten sich prinzipiell durch die intravenöse Calciumzufuhr erklären lassen, erhöhte Werte möglicherweise durch eine zu geringe Calciumzufuhr. Goodmann et al. zeigten in einer Studie bei sechs Erwachsenen, die auf eine TPN angewiesen waren, eine Erhöhung der PTH Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne TPN. Eine weitere Erhöhung des PTH trat während Zuführung einer Calcium-freien TPN auf. Auffällig waren außerdem die hohen PTH-Schwankungen. Da alle 30 Minuten das PTH gemessen wurde, konnten starke

PTH-Schwankungen innerhalb des Patienten während des Tagesverlaufs festgestellt werden [68]. In einer weiteren Studie zeigten sich unter laufender Calcium-Infusion niedrigere PTH- Spiegel, während sie im PN freien Intervall wieder anstiegen [69]. Dies könnte für einen pathologischen Knochenstoffwechsel verantwortlich sein [69].

In dem vorliegenden Kollektiv zeigten 11% der Patienten erhöhte PTH- Werte. In einer Studie von Appleman et al. fanden sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe niedrigere PTH-Werte im Patientenkollektiv mit CDV [70]. In der Studie von Appleman et al. wurde die Blutentnahme bei Aufnahme in der Klinik durchgeführt, die Zeit zwischen letzter Nahrungsaufnahme (aber alle PN abhängig) oder PN und der Blutentnahme war variabel. Die Blutentnahmen der Kontrollgruppe wurden vor den Operationen durchgeführt, also bei Patienten, die nüchtern waren.

In einer Studie von Mutanen et al. wurden die Langzeitauswirkungen von Kindern mit CDV auf den Knochen untersucht; es zeigten sich bei 44% der Kinder erhöhte PTH-Werte [71]. Allerdings wurden diese PTH-Erhöhungen bei Kindern mit PN wie auch bei Kindern ohne PN gefunden [71]. Damit gibt die Studie zumindest einen Hinweis darauf, dass der PTH-Spiegel auch langfristig als unabhängig von der aktuellen Calciumzufuhr über die PN gesehen werden kann.

Auch in einer Studie von Demehri et al. zu MBD im Kindesalter mit CDV konnte in 25% der Fälle ein Hyperparathyroidismus nachgewiesen werden [72]. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme erhielten 25 von 38 Patienten (66%) keine PN, bei diesen war die PN bereits abgesetzt [72]. In der Studie wird jedoch nicht benannt, wie sich die neun von 39 (23%) Patienten mit Hyperparathyreoidismus auf die beiden Gruppen (on TPN versus weaned from TPN) verteilen, also ob hier eine Abhängigkeit zu erkennen war. Es existieren nur wenige Studien zur Frage Parathormon unter laufender PN. Grundsätzlich hat die Calciumzufuhr einen kurzfristigen Einfluss auf das PTH: es kommt zu einer Suppression des PTH. Generell sollte bei der kurzen Halbwertszeit des PTH darauf geachtet werden, wann das PTH bestimmt wird. Somit könnte für die Kinder dieser Studie geschlossen werden, dass eine relative gute Calciumversorgung vorlag, da nur bei 11% ein Hyperparathyreoidismus nachgewiesen wurde.

Das 25-Hydroxy-Vitamin D gibt Aufschluss über die Versorgung mit Vitamin D. In der vorliegenden Studie wiesen 37% der Patienten einen 25-Hydroxy-Vitamin D Wert unterhalb der Norm auf. Daraus kann man schließen, dass trotz parenteraler Vitamin D - Substitution 37% der Patienten nicht ausreichend mit Vitamin D versorgt wurden. In einer Studie von Wozniak et al. zum Vitamin D Mangel bei Kindern mit CDV und TPN konnte in 41% der Patienten eine nicht ausreichende 25-Hydroxy- Vitamin D Versorgung nachgewiesen werden. Gleichzeitig konnte die Studie zeigen, dass bei einem erniedrigten 25-Hydroxy- Vitamin D ein erhöhtes Risiko für eine Osteopenie besteht [73]. In einer Studie von Demehri et al. hatten sogar 63,8% der Patienten einen 25- Hydroxy -Vitamin D Mangel (25-Hydroxy-Vitamin D < 30ng/ml), allerdings waren zum Zeitpunkt der Studie nicht alle Patienten auf eine PN angewiesen [72].

Auch in der Studie von Mutanen et al. zeigte sich ein 25-Hydroxy-Vitamin D - Mangel [71], hier war ebenso bei einem Teil der Studienteilnehmer die PN bereits abgesetzt. In einer weiteren Studie hatten 39,8% der Patienten mit CDV einen 25- Hydroxy-Vitamin D- Mangel [74] (Patienten mit CDV, aber nicht alle auf TPN angewiesen). Bei Appleman et al. wurden in der Patientengruppe mit CDV höhere 25- Hydroxy-Vitamin D - Werte gemessen als in der Kontrollgruppe [70].

1,25 Dihydroxy-Vitamin D lag bei 35% der Patienten in vorliegender Studie unterhalb der Norm. In einer Studie von Klein et al. kam es zu einer Verringerung des 1,25 Dihydroxy- Vitamin D unter TPN; die PTH und 25-Hydroxy-Vitamin D Werte blieben normal [75].

In einer Studie von Koo et al. konnte kein Unterschied zwischen einer hohen oder einer niedrigen Calcium - Phosphat- Gabe in der parenteralen Ernährung bezüglich PTH oder 25-Hydroxy- Vitamin D gesehen werden, allerdings zeigte sich bei der Gruppe mit niedrigerer Calcium- und Phosphatzufuhr höhere Serumwerte des 1,25-Dihydroxy- Vitamin D als in der Gruppe mit hoher Calcium-Phosphat-Zufuhr [76].

In dieser Studie lag die Vitamin D Zufuhr bei 66% der Kinder über einem Jahr unterhalb der Empfehlungen. Ebenfalls zeigte sich jeweils bei einem Drittel der Kinder ein erniedrigter 25-Hydroxy-Vitamin D Spiegel sowie ein erniedrigter 1,25-

Dihydroxy-Vitamin D Spiegel. Was darauf schließen lässt, dass die in vorliegender Studie untersuchten Patienten nicht ausreichend mit Vitamin D versorgt waren.

Bei den Retentionsparametern zeigten sich trotz einer erhöhten Aminosäurezufuhr und einer teilweise eingeschränkten Niereninsuffizienz keine erhöhten Harnstoffwerte.

Die Kreatinin-Werte lagen zu einem Teil unterhalb der Normbereiche. Dies lässt sich durch die geringe Muskelmasse der Patienten erklären.

Erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase lassen sich grundsätzlich entweder auf eine cholestatische Hepatopathie oder auf einen gesteigerten ossären Stoffwechsel zurückführen. So zeigte eine Studie mit 15 Kleinkindern mit PN assoziierter Lebererkrankung von Nandivada et al., dass eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase eher auf die MBD zurückzuführen ist als auf die Lebererkrankung im Rahmen des CDV [77]. Diese Studie betrachtet jedoch ausschließlich Kinder mit einer PN- assoziierten Lebererkrankung, während sich in der vorliegenden Studie 26 Kinder mit und 24 Kinder ohne Lebererkrankung fanden. Daher war in der vorliegenden Studie ein Vergleich von Patienten mit und ohne Hepatopathie bezüglich einer erhöhten alkalischen Phosphatase möglich. Hier zeigte sich, dass der relative Anteil der Kinder, die eine erhöhte alkalische Phosphatase hatten, in der Patientengruppe mit Hepatopathie erhöht war (54 % vs. 42%). In der Studie von Nandivada et al. wurden hingegen Patienten mit Hepatopathie dahin gehend verglichen, ob die MBD oder die Hepatopathie ursächlich für die Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist [77].

5.1.3 Interpretation der Urinausscheidung

5.1.3.1 Interpretation der Calciumausscheidung

Sehr deutlich zu erkennen war eine Hypercalciurie bei der Hälfte der Kinder (zehn von 20 entspricht 50%) in der vorliegenden Studie, sowie eine erhöhte Calcium/Kreatinin-Ausscheidung bei 25 von 45 (56%). In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse: in einer Studie von Pichler et al. konnte eine Hypercalciurie bei 3,2 % der Kinder festgestellt werden [78]. In der Studie von Vernejoule et al. wurde bei 4 von 7 Erwachsenen (57%) unter TPN eine erhöhte

Calcium/Kreatinin-Ausscheidung gemessen [79]. Auffällig war der hohe Anteil der Kinder in der vorliegenden Studie, die eine Hypercalciurie hatten. Verschiedene Ursachen wären hier denkbar: Eine zu hohe Calciumzufuhr, eine zu niedrige Phosphatzufuhr, eine zu geringe oder eine zu hohe Vitamin D -Zufuhr.

Schlussfolgern lässt sich aus diesen Beobachtungen, dass es im Hinblick auf eine Nephrokalzinose als auch in Bezug auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel, es von essentieller Bedeutung ist, diese Kinder gut zu monitoren.

Zur Bestimmung der Calciumaufnahme wurden verschiedene Methoden angewandt. Vergleichbare Studien zur Berechnung der Calcium-, Phosphat- und Natriumaufnahme gab es nicht. Es zeigte sich in den Berechnungen eine Calciumaufnahme. Im Gegensatz dazu ergab sich bei der Calciumretention als Abweichung vom Normwert, in Prozent berechnet, ein Mittelwert von – 67 %.

Es kann nicht abschließend gesagt werden, welche Methode am repräsentativsten ist, weil ein Goldstandard fehlt. Möglich wäre auch, dass die Ausprägung der Aufnahme oder des Verlustes relevanter sind, als die Einteilung in negativ und positiv. Dies heraus zu finden bleibt prospektiven Studien vorbehalten.

In einer Studie mit 5 Erwachsenen, die TPN erhielten, konnte durch die Gabe von Aminosäuren eine erhöhte Urin-Calcium-Ausscheidung nachgewiesen werden [80]. Dieser Zusammenhang zeigte sich in der vorliegenden Studie nicht.

5.1.3.2 Interpretation der Phosphatausscheidung

Es zeigte sich bei einem Großteil der Patienten sowohl bei der Bilanz als auch bei dem Calcium-Phosphat-Quotienten eine Aufnahme des Phosphats. Aktuell gibt es keine Studien zu diesem Thema.

Die TMP/GFR nach Payne [45] war bei 35 Kindern normal (76%), bei acht erniedrigt (17%) und bei drei erhöht (7%). Die erniedrigte TMP/GFR könnte auf einen Tubulusschaden hindeuten.

5.1.3.3 Interpretation Natriumausscheidung

Bei 38 von 45 Patienten (84%) lag die Natriumausscheidung im Normbereich, daraus ließe sich schließen, dass diese 38 Patienten ausreichend mit Natrium versorgt waren. Bei den sieben Patienten mit Natriummangel zeigte sich bei sechs Patienten- also bei den meisten Patienten eine positive Bilanz (86%) und bei einem Kind eine leicht negative (14%). Bei den 38 Patienten, die ausreichend mit Natrium versorgt waren, konnte bei 15 Patienten (40%) eine positive und bei 23 (60%) eine negative Bilanz nachgewiesen werden. Es könnte somit geschlossen werden, dass eine erniedrigte Natriumausfuhr mit dem Urin Ausdruck eines Natriummangels ist und daher die Natriumbilanz eher positiv ausfällt. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab hinsichtlich der Korrelation von Bilanz und Urinausscheidung keine Signifikanz (Cramer V). Trotzdem kann nicht ohne weiteres daraus geschlossen werden, dass die Natriumbilanz nicht repräsentativ für den Natriumhaushalt ist. Dieses Ergebnis könnte durch einen erheblichen systematischen Fehler in der Natriumbilanzberechnung bedingt sein, da hier nur die Betrachtung intravenöser Natriumzufuhr und der Natriumurinverlustes berücksichtigt wurden, der Verlust über den Darm und Schweiß aber unberücksichtigt blieben. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv klein. Es wäre durchaus denkbar, dass eine kontrollierte prospektive Studie zu einem anderen Ergebnis kommt. Dennoch kann die hier verwendete Bilanzierung einen Hinweis auf den Natriumstoffwechsel geben. Die vorliegenden Daten bestätigen, dass der Natriumhaushalt bei diesen Patienten besonders gut überwacht werden muss, da es in Folge der Grunderkrankung zu einem erhöhten Natriumverlust kommen kann. Dies geht mit einem erhöhten Risiko für eine metabolische Azidose und fehlende Gewichtszunahme einher [46].

5.1.4 Interpretation der Nierenparameter

5.1.4.1 Interpretation der Nierenfunktion

Bei 15 der 50 Kinder (30%) wurde eine eingeschränkte GFR nachgewiesen. Auf welche Ursache diese Nierenfunktionseinschränkung zurückzuführen ist, konnte hier nicht weiter untersucht werden. In der Studie von Pichler et al. ergab sich eine chronische Nierenfunktionseinschränkung bei 7 % der Kinder mit einer GFR

<60/min, im Vergleich hierzu ist der Anteil der Kinder mit einer Nierenfunktionseinschränkung <60ml/min mit 12% in dem vorliegenden Patientenkollektiv höher [78].

Es konnte in vorliegender Studie keine Beziehung zwischen der Dauer der TPN-Gabe und der Nierenfunktionseinschränkung gefunden werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Studie von Moukarzel et al. eine negative Korrelation zwischen Dauer der TPN und GFR. Es fand sich bei der Studie von Moukarzel et al. keine Korrelation zwischen GFR nephrotoxischen Medikamenten und zu Grunde liegender Erkrankung [31]. In die vorliegende retrospektive Studie wurden nephrotoxische Medikamente nicht in die Analyse aufgenommen.

Wie auch in der vorliegenden Studie, konnte auch bei Colomb et al. bei jungen Patienten im Alter von vier bis 24 Jahren eine Nierenfunktionseinschränkung unter dauerhafter totaler parenteraler Ernährung nachgewiesen, aber kein Zusammenhang zwischen der Dauer der TPN und der Nierenfunktionseinschränkung gefunden werden [32]. Auch bei einer Studie mit Erwachsenen konnte eine Verringerung der GFR unter Langzeit-TPN gefunden, aber kein Zusammenhang mit der Dauer der TPN hergestellt werden, was auch den Daten des vorliegenden Patientenkollektivs entspricht [6].

In der Studie von Lauerjat et al. konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Dauer der TPN und der Nierenfunktionseinschränkung gefunden werden. Hier wurde eine chronische Hypovolämie in der Pathogenese der Nierenfunktionseinschränkung diskutiert [33].

Zusammenfassend konnten wir eine Nierenfunktionseinschränkung in 30% der Patienten des Kollektivs nachweisen.

5.1.4.2 Interpretation der Proteinurie

Interessant ist, dass bei 37 von 50 Patienten (74%) eine pathologische Ausscheidung des Gesamteiweißes ($\geq 0,096$ g/m²/24h) auftrat. Pichler et al. beschrieb eine Proteinurie in 5,1 % der Patienten [78]. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten auf die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive zurückzuführen sein, in der Studie von Pichler et al. wiesen 28% der Patienten ein KDS

auf und die übrigen ein funktionelles chronisches Darmversagen, während im vorliegenden Kollektiv 50% ein KDS aufwiesen. Der große Anteil der Kinder mit Proteinurie in der vorliegenden Studie erfordert wegen der potentiell daraus entstehenden Nierenerkrankung [81] besondere therapeutische Aufmerksamkeit. Da durch die verbesserte medizinische Versorgung die Lebenserwartung der Kinder steigt, darf das Problem einer Nierenerkrankung nicht ungeachtet bleiben. So zeigte sich in zwei Studien, dass ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Blocker die Proteinurie reduzieren können und so das Voranschreiten einer chronischen Nierenerkrankung verlangsamen können [82, 83].

Bei 18 Patienten des vorliegenden Kollektivs (53%) konnte eine isolierte glomeruläre Proteinurie nachgewiesen werden. Bei neun trat eine isolierte tubuläre (26%) und bei sieben (21%) trat eine gemischte Proteinurie auf, also mit glomerulären und tubulären Anteilen. Die Ursache der Proteinurie kann mit bakteriellen Infektionen, Frühgeburtlichkeit oder durch Infektionen des zentralen Venenkatheters verursachten Glomerulonephritiden im Zusammenhang stehen [84, 85]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus bleibt unklar, ist vermutlich aber multifaktoriell. Die Proteinurie ist jedoch von großer Bedeutung, da ein negativer Einfluss auf die Nierenfunktion möglich ist, wie zum Beispiel bei einer diabetischen Nephropathie. Die Ursache der Proteinurie sollte in prospektiven Studien untersucht werden, eventuell auch mit der Durchführung von Nierenbiopsien.

5.1.4.3 Interpretation der Nephrokalzinose

Im Zusammenhang mit dem chronischen Darmversagen, parenteraler Ernährung und einem eventuell gestörten Calcium-Phosphat-Stoffwechsel ist die Frage nach den Entstehungsfaktoren und der Häufigkeit einer Nephrokalzinose wesentlich.

In einer Studie von Kosar et al. über 54 Kinder mit CDV konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer der TPN und der Entwicklung einer Nephrokalzinose gefunden werden [86]. Gleichzeitig konnte in der Studie bei einem Gruppenvergleich zwischen Kindern mit und ohne einer Nephrokalzinose herausgefunden werden, dass in der Gruppe mit Nephrokalzinose die Calcium/Kreatinin-Ausscheidung erhöht war [86]. Insgesamt bleibt der genaue Pathomechanismus der

Nephrokalzinose unklar, ist aber offensichtlich multifaktoriell bedingt. Die Calci-
umausscheidung bei Kindern mit CDV soll besonders gut gemonitort werden,
einschließlich einer regelmäßigen Nierensonographie.

Die Häufigkeit einer Nephrokalzinose lag in der vorliegenden Studie bei ca. 18%
(neun von 50 Patienten) und damit deutlich unter der Häufigkeit in der Studie von
Kosar et al. mit 41%. In der Studie von Pichler et al. zeigte sich in 11% eine
erhöhte Echogenität oder Nephrokalzinose in der Sonografie [78]. Andere ver-
gleichbare Untersuchungen zur Frage der Häufigkeit einer Nephrokalzinose bei
chronischem Darmversagen beziehungsweise unter parenteraler Ernährung lie-
gen nicht vor.

5.1.5 Interpretation der Knochenparameter

81% der Kinder zeigte eine Knochenalterretardierung. Unklar bleibt durch wel-
chen Mechanismus diese Knochenretardierung entsteht. Folgende Mechanis-
men wären denkbar: Nicht ausreichend in der TPN vorhandene Nährstoffe wie
zum Beispiel Calcium; die TPN beinhaltet einen für den Knochen toxischen Zu-
satz oder es besteht ein Zusammenhang zu der zu Grunde liegenden Erkran-
kung. Gleichzeitig kann bereits eine chronische Diarrhoe im Kindesalter Ursache
für eine Knochenalterretardierung sein [87].

Der SDS der aBMD lag bei acht von 13 Patienten (62%) im Normbereich, wäh-
rend fünf (38%) einen pathologischen Wert aufwiesen. In der Berechnung der
größenaltersabhängigen aBMD befanden sich neun von zehn Kindern (90%) in-
nerhalb des Normbereiches und ein Kind (10%) im pathologischen Bereich. Pich-
ler et al. zeigte bei 42% der Patienten eine erniedrigte BMD [22]. In einer Studie
von Dehmeri et al. zeigte sich eine Reduktion der BMD bei 50% der Kinder. In
dieser Studie wurde allerdings der SDS-Wert kleiner als -1 bereits als Reduktion
betrachtet [72], während in der vorliegenden Studie der cutoff mit SDS kleiner als
-2 gesetzt wurde, wie in den International Society for Clinical Densitometry Posi-
tion Papers empfohlen [88]. Bei Dehmeri et al. waren zum Zeitpunkt der Studie
bereits 69,4 % von der TPN nicht mehr abhängig und es wurde im Gegensatz zu
der vorliegenden Studie keine Korrektur der Messwerte in Bezug auf die Größe
vorgenommen.

Der SDS des BMC lag bei zwei von 14 Kindern (14%) innerhalb des Normbereichs, zwölf (86%) im pathologischen Bereich. Der SDS des größenaltersabhängigen BMC war bei zehn von elf (91%) Messwerten normal und einer (9%) pathologisch. In einer ähnlichen Studie von Poinso et al. zeigte sich eine Verringerung des BMC bei 45% der untersuchten Kinder unter TPN [89]. Poinso et al. setzten ein „Weight for height“ ein um die optimale Größe des Kindes für sein Gewicht zu berechnen, aus diesem Grund können die Ergebnisse von Poinso et al. nicht direkt mit den vorliegenden verglichen werden. Es zeigt aber auch, dass eine Lösung im Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit Kindern, die ein physiologisches Wachstum aufweisen, gefunden werden muss, da viele Kinder mit CDV, die TPN abhängig sind, zu klein für ihr Alter sind.

Die SDS-Werte der trabekulären Dichte waren im Normbereich, dies ist sehr interessant, denn die trabekuläre Dichte ist der erste Parameter der bei Knochenveränderungen pathologisch wird [54]. Darüber hinaus ist die trabekuläre Dichte nicht vom Alter abhängig [54]. Hingegen zeigten sich bei der kortikalen Dichte und dem SSI pathologische Werte. Bei den SDS-Werten der kortikalen Dichte wiesen vier von 15 Kindern (27%) pathologische Werte auf. Bei den größenaltersabhängigen SDS-Werten der kortikalen Dichte lagen nur bei zwei Patienten von 15 (13%) die Werte im pathologischen Bereich. Die SDS-Werte des SSI waren bei sieben von 15 Patienten (47%) pathologisch, auf das Größenalter bezogen nur noch bei zwei von 15 (13%).

Da die trabekuläre Dichte im Normbereich lag, könnte dies bedeuten, dass bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Messung eine gute Versorgung des Knochens vorlag. Gleichzeitig zeigten sich aber pathologische Werten bei der kortikalen Dichte, dem SSI, dem BMC und der aBMD. Dies könnte darauf hindeuten, dass es zuvor zu einer nicht optimalen Versorgung des Knochens gekommen war, zum Messzeitpunkt allerdings eine gute Versorgung vorlag.

5.1.6 Interpretation der Korrelationen

Calcium/Kreatinin im Urin korrelierte weder mit dem Serum-Calcium noch mit dem ionisierten Calcium und bestätigt damit die klinische Erfahrung, dass das

Serum-Calcium nicht aussagekräftig hinsichtlich der Calciumversorgung im Körper ist. Das Serum-Calcium lag bei 86% der Patienten im Normbereich, 14% der Patienten zeigten erniedrigte Calcium-Serum-Werte. Das ionisierte Calcium lag bei allen Patienten im Normbereich.

Die parenterale Vitamin D Zufuhr korrelierte nicht mit der Calcium/Kreatinin- Ausscheidung, obwohl man erwarten würde, dass durch eine erhöhte parenterale Vitamin D Zufuhr weniger Calcium ausgeschieden wird, da dieses wieder rückresorbiert wird.

Insgesamt zeigte sich bei 24 von 50 Patienten (48%) eine erhöhte alkalische Phosphatase. Hinsichtlich einer Interpretation ist zu bedenken, dass die alkalische Phosphatase nicht knochenspezifisch ist, sondern auch bei hepatischen, insbesondere cholestatischen Erkrankungen ansteigt. 26 von 50 (52%) der Patienten des vorliegenden Kollektivs hatten eine cholestatische Hepatopathie: Der relative Anteil der Kinder, die eine erhöhte alkalische Phosphatase hatte, war bei der Patientengruppe mit cholestatische Hepatopathie erhöht. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass als Ursache für die Erhöhung der alkalischen Phosphatase eher eine cholestatische Lebererkrankung verantwortlich ist.

Innerhalb der Patientengruppe mit normaler Calcium/Kreatinin-Ausscheidung lag jedoch prozentual gesehen häufiger eine erhöhte alkalische Phosphatase vor, was darauf hinweisen könnte, dass bei diesen Patienten ein Knochenumbau im Sinne eines Knocheneinbaues stattgefunden hat.

Normalerweise steigert das PTH die Phosphatausscheidung im Urin. Bei den meisten Patienten des vorliegenden Kollektivs lag eine normale Phosphatausscheidung vor. Aber auch bei den Patienten mit erhöhtem PTH konnte keine erhöhte Phosphatausscheidung gemessen werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass im Körper Phosphat benötigt und deswegen auch bei erhöhtem PTH nicht vermehrt Phosphat ausgeschieden wird.

Die Natriumeinfuhr korrelierte mit der Natriumausfuhr, das könnte darauf hindeuten, dass die Kinder ausreichend mit Natrium versorgt waren. Ebenso zeigte sich eine Korrelation zwischen Phosphatein- und ausfuhr. Eine Korrelation konnte ebenfalls bei der Calciumein- und ausfuhr nachgewiesen werden; es kann darauf

hinweisen, dass wenn Calcium im Urin ausgeschieden wird, der Körper ausreichend mit Calcium versorgt ist.

Eine hohe Phosphat- bzw. Calciumzufuhr des Calcium-Phosphat-Quotienten korrelierte nicht mit der Calcium-Ausscheidung. Bei einer hohen Phosphatzufuhr des Calcium-Phosphat-Quotienten blieb die Phosphatausscheidung normal, was möglicherweise auf eine hohe Phosphatretention hindeutet oder durch renale Regulationsmechanismen bedingt sein kann.

Die Vitamin D Zufuhr spiegelte sich nicht im Serumparameter 25-Hydroxy-Vitamin D wider, eine unter den Empfehlungen liegende Vitamin D Zufuhr zeigte trotzdem zum Großteil normale 1,25-Dihydroxy-Vitamin D Spiegel. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Serumparameter 25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D im vorliegenden Patientenkollektiv nicht repräsentativ für die Vitamin D Zufuhr über die parenterale Ernährung mit Calcium sein könnten.

5.1.7 Interpretation und Analyse der Knochenparameter

Der SDS für die trabekuläre Dichte korrelierte negativ mit dem PTH und dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D. Statistisch heißt dies, dass in der hier untersuchten Patientengruppe bei hoher trabekulärer Dichte ein niedriger Parathormon-Spiegel und niedriges aktiviertes Vitamin D zu finden waren. Darüber hinaus war die trabekuläre Dichte im Normbereich. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Calciumversorgung des Knochens und des Körpers gewährleistet war, da nicht vermehrt PTH ausgeschüttet wurde, um das Calcium aus dem Knochen abzubauen oder das 25-Hydroxy-Vitamin D in 1,25-Dihydroxy-Vitamin D umzuwandeln. Vergleichbare Studien, die das PTH und das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D in Bezug zur trabekulären Dichte bei Kindern unter TPN setzen, existieren nicht.

Das PTH korrelierte zusätzlich negativ mit der Calciumausfuhr und dem 25-Hydroxy-Vitamin D [63]. Bei einem nicht erhöhten PTH wird weniger Calcium in der Niere rückresorbiert; die negative Korrelation mit der Calciumausfuhr könnte ein weiterer Hinweis für eine gute Versorgung des Knochens mit Calcium sein.

Calcium- und Phosphatbilanz korrelierten positiv miteinander [63]. Dies weist darauf hin, dass bei einer guten Calcium- auch eine gute Phosphatversorgung vorlag.

Der größenaltersabhängige SSI-SDS korrelierte positiv mit der Natriumurinausscheidung [63]. Eine ausreichend hohe Natriumurinausscheidung könnte somit auf eine gute Natriumversorgung hinweisen. Auch könnte geschlossen werden, dass eine ausreichend hohe Natriumversorgung zu einem höheren Knochenfestigkeitsindex führt, was im Umkehrschluss bedeuten könnte, dass für einen hohen SSI eine ausreichende Natriumversorgung gewährleistet sein muss. Der SDS der größenaltersabhängigen aBMD korrelierte positiv mit der Phosphatbilanz [63]. Dieser Zusammenhang erscheint logisch, da ein mit ausreichend Phosphat versorgter Knochen eine höhere Dichte aufweist. So weist auch die Studienlage in der Literatur daraufhin, dass eine ausreichende Phosphatversorgung für den Knochen essentiell ist [3].

Die obige Analyse der verschiedenen Parameter zeigt, dass die TPN einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel hat. Die genauen Mechanismen bleiben allerdings unklar. Dies liegt auch daran, dass die Knochenparameter (DEXA, pQCT) nur in einem kleinen Kollektiv gemessen wurden.

5.2 Beantwortung der Fragestellung

Fragestellung der vorliegenden Studie war, welche Parameter für das Monitoring des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels bei Kindern mit Darmversagen und TPN geeignet sind.

Die Serumparameter Natrium, Calcium und Phosphat lagen zu einem überwiegenden Anteil im Normbereich, unabhängig davon, wie die Calcium-Phosphat-Versorgung zu diesem Zeitpunkt war und unabhängig von anderen Messgrößen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels. Sie eignen sich somit nur sehr eingeschränkt als Monitoring-Parameter. Zusätzlich zeigen Serumparameter eher kurzzeitige Veränderungen an und spiegeln langzeitige Veränderungen nicht wider.

Das Parathormon unterliegt grundsätzlich starken Schwankungen im Tagesverlauf, die Konzentrationsmessung ist damit sehr abhängig vom Bestimmungspunkt. Die Halbwertszeit des Parathormon beträgt 20 Minuten. Eine Standardisierung des Bestimmungszeitpunktes könnte verlässlichere Daten für weitere Studien liefern.

Allerdings korrelierte das PTH negativ mit der Calciumausfuhr, dem SDS der trabekulären Dichte und dem 25-Hydroxy-Vitamin D [63]. Auch wenn die Patientengruppe, in der die Knochenparameter erhoben wurden, mit einer Gruppenstärke von 13-15 Patienten relativ klein ist, deuten diese plausibel erscheinenden Korrelationen daraufhin, dass das PTH dennoch als repräsentativ für einige Aspekte des Knochenstoffwechsels angesehen werden kann.

Die Serum-25-Hydroxy-Vitamin D und 1,25-Dihydroxy- Vitamin D Werte waren zu einem Drittel erniedrigt. In einer prospektiven Studie könnte zum Beispiel eine Bestimmung der Vitamin D Werte unter laufender PN und eine im PN freien Intervall durchgeführt werden, um die genaueren Auswirkungen der parenteralen Vitamin D Zufuhr, der Calcium- und Phosphatzufuhr zu zeigen.

Bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase muss beachtet werden, dass diese nicht knochenspezifisch ist und durch eine bestehende Hepatopathie verfälscht sein könnte. Eine situationsadaptierte Alternative hierfür könnte die Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase sein.

Es erscheint sinnvoll, die Calciumausscheidung im Urin zu messen, da eine lineare Korrelation zwischen Calciumeinfuhr und -ausfuhr besteht. So kann davon ausgegangen werden, dass -wenn genügend Calcium im Urin ausgeschieden wird- der Körper ausreichend mit Calcium versorgt ist. Gleichzeitig trat bei einem Großteil der untersuchten Kinder eine Hypercalciurie auf. Auch wenn die im vorliegenden Kollektiv oft erhöhte Calcium/Kreatinin- Ausscheidung nicht alleine ursächlich für eine Nephrokalzinose ist, zeigt sich jedoch eine Koinzidenz im Hinblick auf eine Nephrokalzinose. Somit erscheint die Messung der Calcium/Kreatinin- Ausscheidung zum Erkennen eines erhöhten Nephrokalzinoserisikos sinnvoll.

Aufgrund der Beobachtung, dass die Phosphateinfuhr mit der -ausfuhr korrelierte, könnte davon ausgegangen werden, dass bei einer guten Phosphatversorgung überschüssiges Phosphat ausgeschieden wird und ein ausreichendes Phosphatangebot vorhanden ist. Somit erscheint die Berechnung der Phosphatbilanz sinnvoll.

Basierend auf der Korrelation von Natriumein- und ausfuhr kann über die Messung der Natriumausscheidung ein Rückschluss auf die Natriumversorgung gezogen werden. Die Natriumbilanz erschien im vorliegenden Patientenkollektiv jedoch nicht repräsentativ für die Natriumversorgung zu sein.

Eine Berechnung des Größenalters erscheint gerade im Hinblick auf die Elektrolytausscheidung im Urin und auf die Knochenparameter sinnvoll, um eine Verfälschung der Messwerte durch eine Berechnung auf eine zu kleine Körpergröße zu vermeiden.

Der 24h-Urin ist für zur Bestimmung der Ausscheidung besonders in Hinblick auf Calcium, Phosphat und Natrium notwendig.

Die Nierenfunktion sollte besonders gut beobachtet werden, da sich in der vorliegenden Studie bei 30% der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion zeigte. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung lag weit aus höher als in vergleichbaren Studien. Der genaue Mechanismus, der hier zu einer Nierenfunktionseinschränkung geführt hatte, bleibt unklar.

Ebenso konnte bei 74% der Patienten eine Proteinurie nachgewiesen werden. Folge einer Proteinurie ist das Voranschreiten einer chronischen Nierenerkrankung. Daher sollte die Eiweißausscheidung im Urin genau beobachtet werden und in prospektiven Studien weiter nach der Ursache und darüber hinaus nach Therapieoptionen geforscht werden. Auch konnte bei 18% eine Nephrokalzinose festgestellt werden, bei 6% der Patienten war dies schon aus Vorbefunden bekannt. Im Hinblick auf die Nephrokalzinose sollte routinemäßig eine Nierensonographie durchgeführt werden.

Bei 81 % der Kinder fand sich eine Knochenalterretardierung. Dies zeigt, wie essentiell eine gute Versorgung des Knochens im Rahmen der TPN ist und dass die verschiedenen Parameter wie Calcium, Phosphat und Natrium der aktuellen

Wachstumsphase des Kindes angepasst werden müssen. Darüber hinaus zeigten sich auch bei der kortikalen Dichte, des SSI, der aBMD und des BMC pathologische Werte. Im Gegensatz dazu zeigte die trabekuläre Dichte normale Werte, woraus man schließen könnte, dass zum Zeitpunkt der Studie eine gute Versorgung des Knochens vorlag, es aber in der Vergangenheit zu Defiziten in der Versorgung des Knochens gekommen ist. Der größenalterabhängige SDS des SSI zeigte plausible Korrelationen mit der Natriumausscheidung und dem 1,25 Dihydroxy-Vitamin D und erscheint somit als valider Parameter zur Bestimmung des Knochenstoffwechsels. Des Weiteren korrelierte die trabekuläre Dichte negativ mit dem PTH und dem 1,25 Dihydroxy-Vitamin D. Zudem korrelierte die größenaltersabhängige aBMD positiv mit der Phosphatbilanz.

In der Gesamtschau erscheint die Bestimmung des Knochenalters sowie der verschiedenen Knochenanalyse-Methoden (DEXA, pQCT) und deren Parameter (aBMD, BMC, SSI, kortikale Dichte, trabekuläre Dichte) zur Beschreibung der MBD bei Patienten mit CDV unter TPN und zur Beschreibung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels notwendig, um ein gutes Monitoring zu gewährleisten.

5.3 Kritische Bewertung der Studie

Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Studie können Einflussfaktoren der erhobenen Parameter auf den Knochenstoffwechsel und die Nierenfunktion nicht immer korrekt interpretiert werden (wie zum Beispiel genaue Bestimmungszeitpunkte), fehlende Angaben in der Dokumentation oder nicht durchgeführte Messungen zum Messzeitpunkt führten zum Beispiel zu einer Reduktion der Untergruppengröße und damit zur Reduktion der Aussagekraft. Wie bei jeder retrospektiven Erhebung fanden sich methodische Standardisierungen nur bei einem Teil der Untersuchungen (zum Beispiel beim 24h-Urin, bei pQCT, DEXA und bestimmten Laborparametern).

Da mehrere der hier gemessenen Parameter von sehr vielen Variablen und Einflussgrößen sowie Regelkreisen abhängen, war es zumeist schwierig, die beobachteten Veränderungen eindeutig einem bestimmten Einflussfaktor

zuzuweisen. So ließ sich beispielsweise nicht eindeutig erkennen, welche Veränderungen der Grunderkrankung und welche dem Einfluss der TPN zuzuordnen waren.

Die Daten entstammen dem jährlichen Checkup der Kinder in der Klinik. Allerdings waren die Kinder zum Zeitpunkt der Datenerhebung unterschiedlich alt und unterschiedlich lang von der TPN abhängig, was die Variationsbreite erhöht und die Vergleichbarkeit einschränkt, wenngleich ein Teil der Parameter auf altersentsprechende Normwerte (Laborwerte) und Perzentilenkurven bezogen wurde und durch die Umrechnung in SDS-Werte adaptiert werden konnte.

Zusätzlich wurden die Normwerte zum Ausgleich bei vorliegendem Kleinwuchs auf das Größenalter bezogen.

Vor dem Hintergrund, dass sich im untersuchten Patientenkollektiv ein inhomogenes Grunderkrankungsspektrum mit vielen seltenen Erkrankungen findet, ist die Gesamtpatientenzahl von 50 Kindern – auch im Vergleich mit anderen Studien zu dieser Thematik – beachtlich.

Dennoch waren die jeweils zu untersuchenden Patientenuntergruppen relativ klein. Beispielsweise wurden nur bei einem Drittel der Kinder gleichzeitig pQCT und DEXA-Messungen durchgeführt. Dadurch verkleinerte sich wiederum die Patientenzahl, bei denen eine Korrelation von Knochenparametern mit den Serumparametern und der Urinausscheidung möglich waren.

5.4 Prospektive Studie

Schlussfolgerungen aus den hier erhobenen Parametern für eine prospektive Studie könnten sein:

- Eine Standardisierung der Methodik und des Entnahmezeitpunktes von Serumparametern.
- Eine wiederholte Bestimmung der Serum- und Knochenparameter, und deren Robustheit bezüglich der vermuteten Korrelationen zu untersuchen und damit deren Zuverlässigkeit und Repräsentanz abzuschätzen.

- Durch eine mehrfache, konsekutive Bestimmung der Parameter die Dynamik und Schwankungsbreite im Langzeitverlauf zu beschreiben.
- Neue und weitere Parameter in die Analyse des Knochen- und des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels einzuführen, wie zum Beispiel das Desoxypyridinolin oder Fibroblast Growth Factor 23.
- Die Rolle der Nierenfunktion auf den Knochen- und den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel zu beschreiben, insbesondere den Verlauf der Nephropathie detaillierter zu untersuchen, wie zum Beispiel die Bestimmung des Oxalats und Citrats im Urin.

Eine solche Studie sollte multizentrisch angelegt sein, um die Gruppenstärke in den wesentlichen Untergruppen zu erhöhen, was eine validere Aussage zulassen könnte.

Die vorliegende Studie kann bei der erforderlichen Begrenzung der Parameter auf wenige wichtige Messgrößen helfen, um in der prospektiven Konzeption auch Varianzanalysen und Risikoabschätzungen vornehmen zu können.

Prospektive Studien sollten - wenn möglich - Kontrollgruppen mit einbeziehen und die Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren besser beschreiben. Beispielsweise könnten bezüglich der häufig zu findenden verminderten Knochendichte Kinder mit chronischem Darmversagen mit Kindern anderer Erkrankungsgruppen, die mit einer Verdauungsstörung beziehungsweise Mangelernährung einhergehen (wie zum Beispiel Mukoviszidose), verglichen werden.

6 Zusammenfassung

Das chronische Darmversagen (CDV), das sich aus dem funktionellen chronischen Darmversagen sowie dem Kurzdarmsyndrom zusammensetzt, kann eine dauerhafte totale parenterale Ernährung (TPN) zur Folge haben. Die Steuerung der TPN sollte dem altersabhängigen Flüssigkeits- und Nährstoffbedarf des Kindes angepasst sein. Dabei gilt es, nicht nur den Basisbedarf zu gewährleisten, sondern auch Defizite auszugleichen beziehungsweise diesen vorzubeugen. Von

zentralem Interesse sind dabei der Knochen- und der Calcium-Phosphat-Stoffwechsel, da Kinder wachsen und gedeihen und sich entwickeln müssen. Ziel der Studie war es, geeignete Parameter zur Bestimmung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels zu finden sowie die Auswirkungen auf die Nierenfunktion und den Knochenstoffwechsel zu beschreiben und dadurch eine bessere Steuerung der TPN zu ermöglichen.

In die retrospektive Studie wurden 50 Kinder (27 Mädchen) im Alter von 0 bis 16 Jahren (Mittelwert: 5,75 Jahre; SD: 4,92) mit chronischem Darmversagen (CDV) eingeschlossen (50% Kurzdarmsyndrom), die zur Evaluation stationär in die Kinderklinik des Universitätsklinikums Tübingen aufgenommen worden waren.

Neben der Analyse der TPN-Zusammensetzung und diverser Serumparameter wurden die Elektrolyte und die Kreatinin-Clearance im 24h-Sammelurin gemessen und retrospektiv in die Datentabelle aufgenommen. Außerdem wurde eine Knochenalterbestimmung anhand eines Röntgenbildes der linken Hand sowie pQCT- und DEXA-Untersuchungen zur Bestimmung der Knochenparameter durchgeführt. Da die Kinder im Vergleich zu gleichaltrigen eher klein sind, wurde das Größenalter bestimmt: dafür wurde die Größe auf die 50. Perzentile eingetragen und das der Perzentile entsprechende Alter als Größenalter verwendet. Das Größenalter wurde sodann für die Normwertbeziehung der Elektrolytausscheidung im Urin und der SDS-Berechnungen der Knochenparameter verwendet.

Die vorliegenden Daten konnten zeigen, dass die Serumelektrolyte zu einem großen Teil im Normbereich lagen, was darauf hindeutet, dass die Serumelektrolyte keine gute Monitoring-Parameter im Hinblick auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel sind. Auch das Parathormon lag bei fast allen Patienten im Normbereich. Dies spricht für einen ausgeglichenen Calcium-Phosphat-Stoffwechsel. Die Vitamin D Serumparameter waren zu einem Drittel nicht im Normbereich, so dass eine nicht optimale Versorgung durch Vitamin D vorlag. Gleichzeitig zeigten verschiedene Korrelationen, dass die Serum-Vitamin D-Werte in dieser Studie nicht repräsentativ für die Calciumversorgung sind.

Darüber hinaus wurde bei 48% der Kinder eine erhöhte alkalische Phosphatase gemessen. Diese kann sowohl auf den Knochenstoffwechsel, als auch auf eine

cholestatistische Lebererkrankung zurückgeführt werden, da die gemessene alkalische Phosphatase nicht knochenspezifisch ist und 52% der Patienten nebenbefundlich an einer cholestatischen Hepatopathie litten.

Durch den 24h-Sammelurin ließen sich Rückschlüsse auf die Nierenfunktion und den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel ziehen. Bei den Berechnungen aus der parenteralen Zufuhr und Urinausfuhr zeigte sich zu einem überwiegenden Teil eine Calcium-, Phosphat- und Natriumaufnahme, was einer ausreichenden Versorgung entspricht. Bei 56% der Patienten lag eine Hypercalciurie vor, gleichzeitig zeigte sich auch bei 11% der Kinder eine Nephrokalzinose. Die Pathogenese einer Nephrokalzinose scheint multifaktoriell bedingt zu sein. Bei 30% der Kinder konnten wir eine Nierenfunktionseinschränkung nachweisen und bei 74% eine Proteinurie. Die Nierenfunktionseinschränkung korrelierte nicht mit der Dauer der TPN. Bei einem Teil der Patienten war die TMP/GFR erniedrigt, dies wies auf einen Tubulusschaden hin. Welche Faktoren für die Nierenfunktionseinschränkung und für die Proteinurie verantwortlich sind, kann durch die vorliegende Arbeit nicht abschließend beantwortet werden.

In Bezug auf den Knochen zeigte sich bei 81% der Kinder eine Retardierung des Knochenalters. Sowohl bei der Knochenflächen-Mineraldichte, dem Knochen-Mineralgehalt, der kortikalen Dichte und dem Knochenfestigkeitsindex zeigten sich pathologische Werte, während die Ergebnisse der trabekulären Dichte im Normbereich lagen. Dies könnte dafürsprechen, dass zum Messzeitpunkt eine gute Versorgung des Knochens vorlag, es aber in der Vergangenheit zu Defiziten in der Knochenversorgung gekommen ist. Der SDS der trabekulären Dichte korrelierte negativ mit dem Parathormon und dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D. Gleichzeitig zeigte der größenaltersabhängige SDS des Knochenfestigkeitsindex eine positive Korrelation mit der Natriumurinausscheidung und korrelierte negativ mit dem 1,25 Dihydroxy-Vitamin D. Des Weiteren korrelierte die größenaltersabhängige Knochenflächen-Mineraldichte positiv mit der Phosphatbilanz. Daraus ergibt sich, dass die Knochenalterbestimmung wie auch das pQCT und die DEXA-Messung wichtige Instrumente zum Monitoring des Calcium-Phosphat-Stoffwechsel bei Kindern mit chronischem Darmversagen unter totaler parentaler Ernährung sein könnten.

Insgesamt kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse eine Bewertung einiger - im klinischen Alltag zum Monitoring von Calcium-Phosphat-Stoffwechsels, Knochen- und Nierenparameter zur Verfügung stehenden - Messgrößen vorgenommen werden, was zu einer Konzentration auf weniger und möglicherweise plausibler erscheinenden Untersuchungen beiträgt. Die vorliegende Studie zeigt überdies auf, wie die hier gemachten Beobachtungen überprüft und darüber hinaus weitere sinnvolle Analysen hinsichtlich der Korrelation zwischen Messgröße und klinischem Befund durchgeführt werden sollten.

Damit trägt die Studie zu einer verbesserten Steuerung der parenteralen Ernährung von Kindern mit CDV, sowie einer besseren Beschreibung der Nieren- und Knochenveränderung dieser Kinder bei.

7 Literaturverzeichnis

1. Beattie, L.M., A.R. Barclay, and D.C. Wilson, *Short bowel syndrome and intestinal failure in infants and children*. Paediatrics and Child Health, 2010. **20**(10): p. 485-491.
2. Goulet, O. and F. Ruemmele, *Causes and management of intestinal failure in children*. Gastroenterology, 2006. **130**(2 Suppl 1): p. S16-28.
3. Buchman, A.L. and A. Moukarzel, *Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition*. Clin Nutr, 2000. **19**(4): p. 217-31.
4. Schmidt, R.F. and F. Lang, eds. *Physiologie des Menschen*. 30th ed. 2007, Springer: Heidelberg
5. Wong, T. and G. Gupte, *Intestinal Failure in Children*. Indian J Pediatr, 2016. **83**(12-13): p. 1436-1443.
6. Boncompain-Gerard, M., et al., *Renal function and urinary excretion of electrolytes in patients receiving cyclic parenteral nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2000. **24**(4): p. 234-9.
7. Stanghellini, V., R. Corinaldesi, and L. Barbara, *12 Pseudo-obstruction syndromes*. Bailliere's Clinical Gastroenterology, 1988. **2**(1): p. 225-254.
8. Cogliandro, R.F., et al., *Chronic intestinal pseudo-obstruction*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2007. **21**(4): p. 657-669.
9. Berdon, W.E., et al., *Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: a new cause of intestinal obstruction in the newborn. Report of radiologic findings in five newborn girls*. American Journal of Roentgenology, 1976. **126**(5): p. 957-964.
10. Phillips, A.D. and J. Schmitz, *Familial microvillous atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1992. **14**(4): p. 380-96.
11. Fernández Caamaño, B., et al., *Intestinal failure and transplantation in microvillous inclusion disease*. Anales de Pediatría (English Edition), 2015. **83**(3): p. 160-165.
12. Ehrenpreis, T., *Hirschsprung's disease*. Am J Dig Dis, 1971. **16**(11): p. 1032-52.
13. Moore, S.W., *Total colonic aganglionosis in Hirschsprung disease*. Semin Pediatr Surg, 2012. **21**(4): p. 302-9.
14. Fabre, A., et al., *Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infancy/tricho-hepato-enteric syndrome*. Archives of Disease in Childhood, 2014. **99**(1): p. 35-38.
15. Keller, K.-M., *Kurzdarmsyndrome*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung : mit 139 Tabellen*, B. Rodeck, Editor. 2008, Springer: Heidelberg. p. 249-254.
16. Vanderhoof, J.A. and A.N. Langnas, *Short-bowel syndrome in children and adults*. Gastroenterology, 1997. **113**(5): p. 1767-1778.
17. Krawinkel, M.B., et al., *Chronic intestinal failure in children*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(22-23): p. 409-15.

18. Nightingale, J.M., et al., *Jejunal efflux in short bowel syndrome*. Lancet, 1990. **336**(8718): p. 765-8.
19. Drews, B.B., et al., *Characteristics of catheter-related bloodstream infections in children with intestinal failure: implications for clinical management*. Gastroenterol Nurs, 2009. **32**(6): p. 385-90; quiz 391-2.
20. Brandt, C.F., et al., *Home Parenteral Nutrition in Adult Patients With Chronic Intestinal Failure: Catheter-Related Complications Over 4 Decades at the Main Danish Tertiary Referral Center*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016.
21. Shike, M., et al., *Metabolic bone disease in patients receiving long-term total parenteral nutrition*. Annals of Internal Medicine, 1980. **92**(3): p. 343-350.
22. Pichler, J., et al., *Growth and bone health in pediatric intestinal failure patients receiving long-term parenteral nutrition*. Am J Clin Nutr, 2013. **97**(6): p. 1260-9.
23. Kushner, R.F., *Total parenteral nutrition-associated metabolic acidosis*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1986. **10**(3): p. 306-10.
24. Diamanti, 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): p. 351-8.
25. Klein, G.L., *Metabolic bone disease of total parenteral nutrition*. Nutrition, 1998. **14**(1): p. 149-52.
26. Cohen-Solal, M., et al., *Osteoporosis in patients on long-term home parenteral nutrition: a longitudinal study*. J Bone Miner Res, 2003. **18**(11): p. 1989-94.
27. Heller, R.M., et al., *Skeletal changes of copper deficiency in infants receiving prolonged total parenteral nutrition*. J Pediatr, 1978. **92**(6): p. 947-9.
28. Shike, M., et al., *A possible role of vitamin D in the genesis of parenteral-nutrition-induced metabolic bone disease*. Ann Intern Med, 1981. **95**(5): p. 560-8.
29. Szulc, P., E. Seeman, and P.D. Delmas, *Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents*. Osteoporos Int, 2000. **11**(4): p. 281-94.
30. Schoppet, M., K.T. Preissner, and L.C. Hofbauer, *RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. **22**(4): p. 549-53.
31. Moukarzel, A.A., et al., *Renal function of children receiving long-term parenteral nutrition*. J Pediatr, 1991. **119**(6): p. 864-8.
32. Colomb, V., et al., *Renal function in young patients on long-term cyclic parenteral nutrition*. Transplant Proc, 1996. **28**(5): p. 2785.
33. Lauverjat, M., et al., *Chronic dehydration may impair renal function in patients with chronic intestinal failure on long-term parenteral nutrition*. Clin Nutr, 2006. **25**(1): p. 75-81.
34. Gerok, W., *Die innere Medizin Referenzwerk für den Facharzt; 712 Tabellen*. 11., völlig neu bearb. u. erw. Aufl. ed. 2007, Stuttgart [u.a.]: Schattauer. XVI, 1663 S.

35. Ekiti, M.E., et al., *Chronic kidney disease in sugarcane workers in Cameroon: a cross-sectional study*. BMC Nephrol, 2018. **19**(1): p. 10.
36. Buchman, A.L., et al., *Serious renal impairment is associated with long-term parenteral nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1993. **17**(5): p. 438-44.
37. Bures, J., et al., *Small intestinal bacterial overgrowth syndrome*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(24): p. 2978-90.
38. Koletzko, B., et al., *1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **41 Suppl 2**: p. S1-87.
39. Colomb, V. and O. Corriol, *Guide de prescription de Nutrition Parentérale chez l'enfant*. 2007.
40. Nelson, W.E., R.E. Behrman, and R. Kliegman, *Nelson textbook of pediatrics*. 1992: Saunders.
41. De Santo, N.G., et al., *Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy)*. Pediatr Nephrol, 1992. **6**(2): p. 149-57.
42. Matos, V., et al., *Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population*. J Pediatr, 1997. **131**(2): p. 252-7.
43. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Ö.G.f.E., Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, ed. *Referenzwerte für Nährstoffzufuhr Calcium*. 1th ed. 2013, Neuer Umschau Buchverlag: Neustadt an der Weinstraße.
44. Barth, J.H., R.G. Jones, and R.B. Payne, *Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram*. Ann Clin Biochem, 2000. **37 (Pt 1)**: p. 79-81.
45. Payne, R.B., *Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation*. Ann Clin Biochem, 1998. **35 (Pt 2)**: p. 201-6.
46. Bower, T.R., K.C. Pringle, and R.T. Soper, *Sodium deficit causing decreased weight gain and metabolic acidosis in infants with ileostomy*. J Pediatr Surg, 1988. **23**(6): p. 567-72.
47. O'Neil, M., D.H. Teitelbaum, and M.B. Harris, *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): p. 397-401.
48. Eknoyan, G. and N. Lameire, *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney international supplements, 2013. **3**: p. 136-150.
49. Hogg, R.J., et al., *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification*. Pediatrics, 2003. **111**(6): p. 1416-1421.
50. Hogg, R.J., et al., *Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric*

- nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics, 2000. 105(6): p. 1242-9.*
51. Bergon, E., et al., *Classification of renal proteinuria: a simple algorithm.* Clin Chem Lab Med, 2002. **40**(11): p. 1143-50.
 52. Martin, D.D., et al., *Automatic determination of left- and right-hand bone age in the First Zurich Longitudinal Study.* Horm Res Paediatr, 2010. **74**(1): p. 50-5.
 53. Woodrow, G., *Body composition analysis techniques in adult and pediatric patients: how reliable are they? How useful are they clinically?* Perit Dial Int, 2007. **27 Suppl 2**: p. S245-9.
 54. Ranke, M.B. and E. Schoenau, eds. *Wachstumsstörungen im Kindes- und Jugendalter aus der Perspektive des Knochens.* 2004, Verlag Wissenschaftliche Skripten Zwickau.
 55. Foster, B.J. and M.B. Leonard, *Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease.* Am J Clin Nutr, 2004. **80**(4): p. 801-14.
 56. van der Sluis, I.M., et al., *Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults.* Arch Dis Child, 2002. **87**(4): p. 341-7; discussion 341-7.
 57. Rauch, F. and E. Schoenau, *Peripheral quantitative computed tomography of the distal radius in young subjects - new reference data and interpretation of results.* J Musculoskelet Neuronal Interact, 2005. **5**(2): p. 119-26.
 58. Rauch, F. and E. Schoenau, *Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in young subjects--new reference data and interpretation of results.* J Musculoskelet Neuronal Interact, 2008. **8**(3): p. 217-26.
 59. Prader, A., et al., *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development.* Helv Paediatr Acta Suppl, 1989. **52**: p. 1-125.
 60. Cole, T.J., J.V. Freeman, and M.A. Preece, *British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood.* Stat Med, 1998. **17**(4): p. 407-29.
 61. Kromeyer-Hauschild, K., et al., *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben.* Monatsschrift Kinderheilkunde, 2001. **149**(8): p. 807-818.
 62. Traunspurger, A., et al., *Nierenbeteiligung bei Kindern mit Langzeit-parenteraler Ernährung.* Nieren- und Hochdruckkrankheiten. **46/2**.
 63. Busch, A., et al., *Monitoring Calcium and Phosphate metabolism in children with parenteral nutrition and intestinal failure- what are useful markers?* ESPGHAN2015-1804, 2015. **60**: p. 908.
 64. Kelly, D.A., *Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today?* Gastroenterology, 2006. **130**(2 Suppl 1): p. S70-7.
 65. Kelly, D.A., *Preventing parenteral nutrition liver disease.* Early Hum Dev, 2010. **86**(11): p. 683-7.

66. Pereira-da-Silva, L., et al., *Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. **52**(2): p. 203-9.
67. Larchet, M., et al., *Calcium metabolism in children during long-term total parenteral nutrition: the influence of calcium, phosphorus, and vitamin D intakes*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1991. **13**(4): p. 367-75.
68. Goodman, W.G., et al., *Altered diurnal regulation of blood ionized calcium and serum parathyroid hormone concentrations during parenteral nutrition*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(2): p. 560-8.
69. Ament, M.E., *Bone mineral content in patients with short bowel syndrome: the impact of parenteral nutrition*. J Pediatr, 1998. **132**(3 Pt 1): p. 386-8.
70. Appleman, S.S., et al., *Bone deficits in parenteral nutrition-dependent infants and children with intestinal failure are attenuated when accounting for slower growth*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **57**(1): p. 124-30.
71. Mutanen, A., O. Makitie, and M.P. Pakarinen, *Risk of metabolic bone disease is increased both during and after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure*. Horm Res Paediatr, 2013. **79**(4): p. 227-35.
72. Demehri, F.R., et al., *Pediatric intestinal failure: Predictors of metabolic bone disease*. J Pediatr Surg, 2015. **50**(6): p. 958-62.
73. Wozniak, L.J., et al., *Vitamin D deficiency in children with intestinal failure receiving home parenteral nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015. **39**(4): p. 471-5.
74. Ubesie, A.C., et al., *Vitamin D deficiency and low bone mineral density in pediatric and young adult intestinal failure*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **57**(3): p. 372-6.
75. Klein, G.L., et al., *Reduced serum levels of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D during long-term total parenteral nutrition*. Ann Intern Med, 1981. **94**(5): p. 638-43.
76. Koo, W.W., et al., *Parenteral nutrition for infants: effect of high versus low calcium and phosphorus content*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1987. **6**(1): p. 96-104.
77. Nandivada, P., et al., *Elevated Alkaline Phosphatase in Infants With Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease Reflects Bone Rather Than Liver Disease*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015. **39**(8): p. 973-6.
78. Pichler, J., et al., *Incidence of renal impairment, nephrocalcinosis and kidney stones in children with intestinal failure on long term parenteral nutrition*. Nieren und Hochdruckkrankheiten: 48. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, 2017. **46**: p. 43.
79. de Vernejoul, M.C., et al., *Multifactorial low remodeling bone disease during cyclic total parenteral nutrition*. J Clin Endocrinol Metab, 1985. **60**(1): p. 109-13.
80. Bengoa, J.M., et al., *Amino acid-induced hypercalciuria in patients on total parenteral nutrition*. Am J Clin Nutr, 1983. **38**(2): p. 264-9.

81. Buscher, A.K., et al., *Mutations in podocyte genes are a rare cause of primary FSGS associated with ESRD in adult patients*. Clin Nephrol, 2012. **78**(1): p. 47-53.
82. Tanaka, H., et al., *Combined therapy of enalapril and losartan attenuates histologic progression in immunoglobulin A nephropathy*. Pediatr Int, 2004. **46**(5): p. 576-9.
83. Wuhl, E., et al., *Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children*. N Engl J Med, 2009. **361**(17): p. 1639-50.
84. Okada, M., et al., *Central venous catheter infection-related glomerulonephritis under long-term parenteral nutrition: a report of two cases*. BMC Res Notes, 2016. **9**: p. 196.
85. Koike, K., et al., *Glomerular Density and Volume in Renal Biopsy Specimens of Children with Proteinuria Relative to Preterm Birth and Gestational Age*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(4): p. 585-590.
86. Kosar, C., et al., *Prevalence of renal abnormality in pediatric intestinal failure*. J Pediatr Surg, 2016. **51**(5): p. 794-7.
87. Balli, M.P., et al., *[Growth, skeletal and dental age in chronic diarrhea in childhood]*. Pediatr Med Chir, 1988. **10**(3): p. 277-82.
88. Gordon, C.M., et al., *Special report on the 2007 Pediatric Position Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry*. South Med J, 2008. **101**(7): p. 740-3.
89. Poinso, P., et al., *Longitudinal Bone Mineralization Assessment in Children Treated With Long-Term Parenteral Nutrition for Severe Intestinal Failure*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017: p. 148607117701399.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Urin-Natriumausscheidung über 24 h bei 45 Patienten mit parenteraler Ernährung in Korrelation zu Natriumbilanz (intravenöse Natriumzufuhr minus Urin-Natriumausfuhr)	37
Abbildung 2 Alkalische Phosphatase normal und erhöht in Bezug auf eine vorbestehende cholestatische Hepatopathie	39
Abbildung 3 Alkalische Phosphatase bei normaler und erhöhter Calcium/Kreatinin- Ausscheidung im gesamten Patientenkollektiv	40

Abbildung 4 Alkalische Phosphatase bei normaler und erhöhter Calcium/Kreatinin-Ausscheidung, Patienten mit Hepatopathie wurden in dieser Abbildung ausgeschlossen.....	41
Abbildung 5 Calcium/Kreatinin- Ausscheidung in Korrelation mit dem Auftreten einer Nephrokalzinose.....	46

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz[49]	20
Tabelle 2 Patientencharakteristika	23
Tabelle 3 Vorbefunde in Bezug auf Knochen, Niere und Leber.....	25
Tabelle 4 Intravenöse Aminosäurezufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten	28
Tabelle 5 Intravenöse Glukosezufuhr über parenterale Ernährung, gewichtsabhängig, bei 50 Patienten	28
Tabelle 6 Intravenöse Lipidzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten	29
Tabelle 7 Intravenöse Natriumzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten	29
Tabelle 8 Intravenöse Calciumzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten	30
Tabelle 9 Intravenöse Phosphatzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten	30
Tabelle 10 Intravenöse Magnesiumzufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten	31
Tabelle 11 Intravenöse Vitamin D Zufuhr über parenterale Ernährung, altersabhängig, bei 50 Patienten	31
Tabelle 12 Serumparameter Natrium, bei 50 Patienten	32
Tabelle 13 Serumparameter Calcium, bei 50 Patienten	32
Tabelle 14 ionisiertes Calcium, bei 50 Patienten.....	32
Tabelle 15 Serumparameter Phosphat, bei 50 Patienten.....	33

Tabelle 16 Serumparameter Parathormon, bei 47 Patienten	33
Tabelle 17 Serumparameter 25-Hydroxy-Vitamin-D, bei 49 Patienten.....	33
Tabelle 18 Serumparameter 1,25 Dihydroxy- Vitamin D, bei 49 Patienten	33
Tabelle 19 Serumparameter Magnesium, bei 50 Patienten	34
Tabelle 20 Serumparameter Kreatinin, alters- und geschlechtsabhängig, bei 50 Patienten	34
Tabelle 21 Serumparameter Harnstoff, altersabhängig, bei 50 Patienten	34
Tabelle 22 Serumparameter Cystatin C, bei 23 Patienten	35
Tabelle 23 Serumparameter Alkalische Phosphatase, alters- und geschlechtsabhängig, bei 50 Patienten.....	35
Tabelle 24 Urinausscheidung von Calcium (in Relation zum Urin-Kreatinin) in Abhängigkeit von der Aminosäurezufuhr über die PN bei 45 Patienten	38
Tabelle 25 parenterale Zufuhr der Aminosäuren in Bezug zu Harnstoff im Serum.....	43
Tabelle 26 Parenterale Vitamin D Zufuhr im Vergleich zu im Serum gemessenes 1,25-Dihydroxy-Vitamin D	44
Tabelle 27 Vergleich der glomerulären Filtrationsrate nach verschiedenen Methoden	44
Tabelle 28 Parameter zur Knochenstruktur bei 15 Patienten	48
Tabelle 29 Normwerte der parenteralen Ernährung	79
Tabelle 30 Normwerte der Serumparameter	80
Tabelle 31 Verwendete Labormessmethoden des Universitätsklinikums Tübingen	81

10 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Doktorarbeit wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. 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 May;66(5):751-754
2. Traunspurger A., Busch, A., Sturm E., Billing H., Nierenbeteiligung bei Kindern mit Langzeit-parenteraler Ernährung. Abstract Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Februar 2016, 46/2: p.46
3. Busch, A., Traunspurger A., Schweizer R., Billing H., Sturm E., Monitoring Calcium and Phosphate metabolism in children with parenteral nutrition and intestinal failure- what are useful markers? Abstract ESPGHAN2015-1804, 2015. **60**: p. 908, Poster

11 Anhang

Tabelle 29 Normwerte der parenteralen Ernährung

Parenterale Ernährung	Alter	Normwerte
Kalorienzufuhr	unter 1 Jahr	90 - 100 kcal/kg/d
	1-7 Jahre	75 - 90 kcal/kg/d
	7-12 Jahre	60 - 75 kcal/kg/d
	12-18 Jahre	30 - 60 kcal/kg/d
Aminosäuren	2 Monate - 3 Jahre	1,0 - 2,5 g/kg/d
	3-18 Jahre	1,0 - 2,0 g/kg/d
Glucose	bis 3 kg Körpergewicht	18g/kg/d
	3-10 kg Körpergewicht	16 - 18 g/kg/d
	10-15 kg Körpergewicht	12 - 14 g/kg/d
	15-20 kg Körpergewicht	10 - 12 g/kg/d
	20-30 kg Körpergewicht	<12 g/kg/d
	>30 kg Körpergewicht	<10 g/kg/d
Natrium	Kinder unter einem Jahr	2.0-3.0 mmol/kg/d
	Kinder über einem Jahr	1.0-3,0 mmol/kg/d

Calcium	0-12 Monate	0,8 - 1,0 mmol/kg/d
	1,1-11 Jahre	0,2 - 0,4 mmol/kg/d
	11,1-18 Jahre	0,2 - 0,3 mmol/kg/d
Phosphat	0-12 Monate	0,5 - 1,2 mmol/kg/d
	1,1-11 Jahre	0,2 - 1,0 mmol/kg/d
	11,1-18 Jahre	0,2 - 0,8 mmol/kg/d
Magnesium	0-12 Monate	0,2 - 0,4 mmol/kg/d
	1,1-11 Jahre	0,1 - 0,2 mmol/kg/d
	11,1-18 Jahre	0,1 - 0,2 mmol/kg/d
Lipide	0-12 Monate	2,8 - 3,5 g/kg/d
	1,1-11 Jahre	2,3 - 2,5 g/kg/d
	11,1-18 Jahre	2,0 - 2,2 g/kg/d
Vitamin D	Kinder unter einem Jahr	32IU/kg/d
	Kinder unter einem Jahr	400IU/d

Mit Ausnahme der Vitamin D Zufuhr für Kinder über einem Jahr werden die Zufuhrmengen auf das Körpergewicht des Kindes in kg berechnet.

Die Normwerte wurden erstellt nach Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition [38] und Guide de Prescription de Nutrition Parentérale chez l'enfants [39].

Tabelle 30 Normwerte der Serumparameter

Serumparameter	Alter	Normwerte	Interpretation
Natrium	alle Altersgruppen	136 - 148 mmol/l	
Calcium	bis 31. Lebensstag	1,8 - 2,8 mmol/l	
	32. – 365. Lebensstag	2,2 - 2,7 mmol	
	ab 1. Lebensjahr	2,1 - 2,6 mmol/l	
Ionisiertes Calcium	alle Altersgruppen	1,15 - 1,29 mmol/l	
Anorganisches Phosphat	1.-10. Lebensstag	1,3 - 2,6 mmol/l	
	11.Lebensstag bis 24.Lebensmonat	1,3 - 2,1 mmol/l	
	25.Lebensmonat bis 12. Lebensjahr	1,3 - 1,8 mmol/l	
	ab 12.Lebensjahr	0,8 -1,5 mmol/l	
Parathormon	alle Altersgruppen	1,5 - 7,6 pmol/l	
Magnesium	alle Altersgruppen	0,6 - 1,1 mmol/l	
Kreatinin	bis 12. Lebensjahr	0,2 - 0,6 mg/dl	
	ab 13. Lebensjahr männlich	0,6 - 1,1 mg/dl	
	ab 13. Lebensjahr weiblich	0,5 - 0,8 mg/dl	
Cystatin C	alle Altersgruppen	0,5 - 1,0 mg/l	
Harnstoff	bis 30.Lebensstag	15 - 50 mg/dl	

	31.Lebenstag bis 12.Lebensjahr	10 - 35 mg/dl	
	ab dem 13.Lebensjahr	12 - 46 mg/dl	
Alkalische Phosphatase	bis 6. Lebensjahr	< 250 U/l	
	7.-31. Lebensjahr	< 380 U/l	
	32.- 365. Lebensjahr	< 460 U/l	
	1.-10. Lebensjahr	< 320 U/l	
	1.-14. Lebensjahr	< 400 U/l	
	15.-16. Lebensjahr (männlich)	< 330 U/l	
	15.-16. Lebensjahr (weiblich)	< 140 U/l	
	ab 17. Lebensjahr (männlich)	40 - 130 U/l	
	ab 17. Lebensjahr (weiblich)	35 - 105 U/l	
25-Hydroxy-Vitamin D	alle Altersgruppen	< 40 nmol/l	absoluter Mangel
		40 - 70 nmol/l	relativer Mangel
		70 - 140 nmol/l	normal
		>140 nmol/l	hohe Zufuhr
1,25-Dihydroxy-Vitamin D	alle Altersgruppen	100 - 250pmol/l	

Die verwendeten Normwertbereiche wurden von dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen übernommen. Bei den Normwerten zu 25-Hydroxy-Vitamin D wurde als weitere Quelle das Pädiatriebuch von Nelson herangezogen[40].

Tabelle 31 Verwendete Labormessmethoden des Universitätsklinikums Tübingen

Analyt	Material	Gerät	Methode	Geräte- Hersteller	Assay- Hersteller
Natrium	LP/U	Siemens ADVIA 1800	ionensensitive Elektrodenmessung	1	=
Calcium	LP/U	Siemens ADVIA 1800	CPC (o-Kresolphthalein-Komplexon) / photometrische Endpunktmessung	1	=
ionisiertes Calcium	S	Radiometer ABL725	Potentiometrie / ionensensitive Elektrodenmessung	2	=

anorganisches Phosphat	LP/U	Siemens ADVIA 1800	Phosphomolybdat/photometrische Endpunktmessung	1	=
Parathormon	EP	ADVIA Centaur	CLIA	1	=
Magnesium	LP	Siemens ADVIA 1800	Xylidylblau, photometrische Endpunktmessung	1	=
Kreatinin	LP/U	Siemens ADVIA 1800	enzymatische Creatinin_2-Methode (ECRE_2) / photometrische Endpunktmessung	1	=
Cystatin C	S	BN Prospec	Immunnephelometrie	1	=
Harnstoff	LP	Siemens ADVIA 1800	ADVIA Harnstoff-Test/ photometrische Endpunktmessung	1	=
alkalische Phosphatase	LP	Siemens ADVIA 1800	Alkalische-Phosphatase-Methode (ALPAMP) / photometrische Endpunktmessung	1	=
25-Hydroxy-Vitamin D	S	BEP 2000	25-Hydroxy-Vitamin-D- ELISA-Kit	1	3
1,25-Dihydroxy-Vitamin D	S	LB 211 Multi-Crystal Gamma Counter	1,25-Dihydroxy-Vitamin D RIA Kit	4	3
Albumin	U	BN Prospec	Immunnephelometrie	1	=
Alpha1-Mikroglobulin	U	BN Prospec	Immunnephelometrie	1	=
Gesamteiweiß	U	Siemens ADVIA 1800	Turbidimetrie m H. Benzethoniumchlorid	1	=

LP:Lithiumheparin-Plasma, EP: EDTA-Plasma, S:Serum, U:Urin

- 1 Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Ludwig-Erhard-Straße 12, 65760 Eschborn
 - 2 Fa. Radiometer Deutschland GmbH, Postfach 3, 47862 Willich
 - 3 IDS France S.A., 42 rue Stéphane Mazeau, F-21320 Pouilly-En-Auxois
 - 4 Berthold Technologies GmbH&Co.KG, Calmbacher Str. 22, 75323 Wildbad
- = entspricht dem Gerätehersteller

12 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Pädiatrie, Poliklinik 1 unter Betreuung von Herrn Privatdozent Dr. med. Heiko Billing durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Andreas Busch.

Die gesamte Datenerhebung wurde durch mich durchgeführt.

Die laborchemischen Untersuchungen erfolgten im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Knochenmessungen wurden in der kinderendokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Die Bestimmung des Knochenalters erfolgte durch einen Kinderradiologen des Universitätsklinikums Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen eigenständig durch mich. Berechnungen bisheriger Veröffentlichungen aus meiner Datentabelle wurden durch Privatdozent Dr. med. Heiko Billing oder Dr. med. Andreas Busch durchgeführt.

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

Friedrichshafen, den 16.02.2019

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen sehr herzlichen danken, ohne die diese Studie niemals möglich gewesen wäre.

Herrn Privatdozent Dr.med. Heiko Billing und Herrn Dr.med. Andreas Busch, dass sie mich während meiner Studie als Doktorandin ausgezeichnet betreuten, sehr engagiert alle Fragen und Probleme mit mir diskutierten und in der gesamten Zeit mich großartig unterstützten.

Herrn Privatdozent Dr. med. Roland Schweizer für die wertvolle Unterstützung bei fachlichen Fragen zur Studie und zur Thematik.

Herrn Dr. rer.nat. Nicolas Hübner für die guten Tipps im Umgang mit SPSS.

Kinderkrankenschwester Lisa Fetzner, Kinderkrankenschwester Gertrud Hagenlocher und Diätassistentin Nicole Pöttker für die Beantwortung von Fragen im Hinblick auf die Datenerhebung.

Herrn Benedikt Fuchs und Frau Dr. med. Leonie Frauenfeld für die Durchsicht meiner Arbeit.

Meinen Eltern Angelika und Karl Traunspurger und meinem Lebenspartner Stefan Kaufmann, die mich in all den Jahren immer unterstützten und mir zur Seite standen.