

Daniel Sebastian Wenning
Dr. med.

Somatische Entwicklung, Komplikationen und die Bedeutung der Lipidperoxidation für die Cholestase bei langzeitparenteral ernährten Kindern

Geboren am 01.12.1973 in Reutlingen
Reifeprüfung am 11.05.1993 in Villingen-Schwenningen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 95 bis WS 01/02
Physikum am 24.03.97 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg (Cuenca/ Ecuador, Sevilla/ Spanien)
Staatsexamen am 27.06.02 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Humanmedizin, Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Walter Nützenadel

Die langzeitparenterale Ernährung ist als Organersatz-Therapie lebensrettend für Patienten mit gestörter und unzureichender intestinaler Nahrungsaufnahme. Die Risiken sind katheterbedingte Infektionen und Thrombosen, mechanische Schäden am Katheter, Hepatopathie und Cholestase neben Mineralisationsstörungen des Knochens und metabolischen Störungen. Wesentliches Ziel der Therapie ist die normale somatische Entwicklung der betroffenen Säuglinge und Kinder. In Deutschland erfolgt die Betreuung der Patienten vorwiegend dezentral.

Ziel dieser Arbeit war die prospektive Erhebung von Daten zur somatischen Entwicklung, zu katheterbedingten Komplikationen und hepatozellulären Schädigungen. Außerdem wurden Untersuchungen zur Quantifizierung des oxidativen Stress und der Lipidperoxidation mit gleichzeitiger Bestimmung wichtiger Antioxidantien durchgeführt, um einen möglichen kausalen Einfluss auf die Leberzellschädigung zu erfassen.

25 Patienten, davon 8 Mädchen (Alter 1-187 Monate) aus 14 Zentren wurden in die Studie aufgenommen und in 12 Monaten jeweils dreimal untersucht. Dabei wurden klinische Daten und Blutproben gewonnen. Aus den somatischen Daten wurden *z-scores* für Länge, *Bodymass-Index* und Wachstumsgeschwindigkeit berechnet. Patienten mit Hepatopathie wurden durch erhöhte Transaminasen (GOT>26 U/l GPT>35 U/l), solche mit Cholestase durch erhöhtes indirektes Bilirubin (>0,4 mg/dl) definiert. Bei jeder der drei Vorstellung (V1, V2 und V3) wurden die Patienten den Gruppen N (normale Leberfunktion), H (Hepatopathie) oder C (Cholestase) zugeordnet. 4 Patienten konnten im Verlauf von der LPE entwöhnt werden.

Die Analysen zu oxidativem Stress und Lipidperoxidation umfassten die Messung von Malondialdehyd (MDA), α -Tocopherol, γ -Tocopherol, Glutathion (aus Plasma und Erythrozyten), Retinol, Gesamtlipide und der Ratio aus α -Tocopherol und Gesamtlipiden. Außerdem wurde für jeden Patienten einmal TSH, T3, T4 und freies T4 bestimmt.

Somatische Entwicklung: Bei 20 der 24 Patienten, die in die Auswertung eingingen wurde mindestens einmal eine Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile gemessen. Nur die Patienten der Gruppe C zeigte im Beobachtungszeitraum eine signifikante Verbesserung der Messwerte. Für 10 der 24 Patienten fand sich mindestens einmal ein BMI-Wert unter der 3. Perzentile,

damit zeigte aber die Mehrheit der Patienten Werte im Normbereich. Die altersbezogene Wachstumsgeschwindigkeit zeigte in allen Gruppen eine große Streubreite (*z-scores* zwischen -5,8 und + 3,9) und zwischen den nach der Leberfunktion eingeteilten Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Abweichung für das Längenwachstum war deutlich größer, als die des BMI (*z-scores* am Studienbeginn im Median für Körpergröße -3,1 und BMI -0,75).

Es fanden sich bei 8 der 25 Patienten Hinweise auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung mit erhöhtem TSH (<4mU/l) und/oder erniedrigtem freiem T4 ($\leq 10\text{ng/l}$). 17 Patienten ohne jodidhaltige Spurenelementsubstitution zeigten eine signifikant niedrigere Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber den mit Jodid substituierten Patienten (*z-scores* im Median -2.75 gegenüber +1.6; $p < 0,005$).

Hepatopathie und Cholestase: 7 der 25 Patienten zeigten im Beobachtungszeitraum keine Leberfunktionsstörung und 8 Patienten hatten mindestens einmal Zeichen einer Cholestase. Die Patienten der Gruppe C waren mit 25 Monaten im Median halb so alt wie die Patienten der Gruppe N (Median 50 Monate; n.s.). Gleichzeitig erhielten die Patienten der Gruppe C einen signifikant höheren Anteil ihres Energiebedarfes als parenterale Ernährung bei signifikant niedrigerem Anteil der Lipide an der parenteralen Energiezufuhr.

Katheterassoziierte Komplikationen: Mechanische Komplikationen und Sepsis waren die häufigsten katheterassoziierten Komplikationen mit 12 beziehungsweise 10 Ereignissen in den 316 überblickten Patientenmonaten. Es traten 4 katheterassoziierte Thrombosen auf. Zehnmal wurden Katheterneuanlagen nötig.

Lipidperoxidation: Es fanden sich bei Patienten mit Cholestase signifikant höhere Werte für MDA gegenüber Gruppe N (Median und Interquartilen: Gruppe C (n=18): 819 (517/ 1229) gegenüber Gruppe N (n=36): 591 (475/ 791) [$\mu\text{mol/l}$]). Gleichzeitig war die Konzentration von Glutathion im Plasma signifikant erniedrigt. Die niedrigeren Werte für das intraerythrozytäre Glutathion und für die Ratio-E erreichten nicht das Signifikanzniveau ($p=0,06$ und $p=0,12$). Außerdem fanden sich in Gruppe C deutlich erhöhte Plasmalipide und erhöhte Werte für γ -Tocopherol.

Die Häufigkeiten von katheterassoziierten Komplikationen und hepatozellulären Störungen liegen im Rahmen bereits publizierter Daten. Die Störung der somatischen Entwicklung, besonders die Wachstumsretardierung wird in der Literatur nicht berichtet. Nicht bewiesen, aber wahrscheinlich ist eine unzureichende Nährstoffzufuhr, möglicherweise kompliziert durch einen Jodmangel mit konsekutiver Hypothyreose. Erhöhte MDA-Werte und erniedrigtes Glutathion im Plasma bei Patienten mit Cholestase weisen auf eine vermehrte Lipidperoxidation und oxidativen Stress hin. Die Bedeutung des oxidativen Stress für die Entwicklung einer Cholestase wird dadurch wahrscheinlich, bei der Vielzahl bekannter Risikofaktoren ist der Anteil an der Pathogenese jedoch schwierig abzuschätzen.