



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Klinische Studie zu Pathogenese und Therapie der hepatobiliären  
Dysfunktion unter totaler parenteraler Ernährung bei Früh- und  
Neugeborenen sowie tierexperimentelle Untersuchungen zu  
Di(ethylhexyl)phthalat (DEHP) als mögliche Ursache für diese  
Erkrankung**

Autor: Manuela Langbein  
Institut / Klinik: Kinderchirurgische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. K.–L. Waag

Die TPN(= Total Parenteral Nutrition)-induzierte hepatobiliäre Dysfunktion ist eine seit 30 Jahren bekannte Komplikation bei Früh- und Neugeborenen mit langfristiger parenteraler Ernährung. Bei unklarer Ätiologie besteht die einzig wirksame Therapie in einer möglichst frühzeitigen Beendigung der TPN.

In der klinischen Studie untersuchten wir retrospektiv 14 Kinder, die 1992 – 1998 an der Kinderklinik Mannheim behandelt wurden. Die bekannten Risikofaktoren zeigten sich durchweg bestätigt. Eine Haupttheorie in der Pathogenese ist das Fehlen eines enteralen Stimulus während TPN. Wir fanden keinen Unterschied zwischen 100%iger und teilparenteraler Ernährung in Bezug auf die Krankheitsentwicklung. Die Erkrankung ist gut durch Anstieg des direkten Bilirubins nach 4 Wochen TPN detektierbar, ebenso erfolgt regelhaft ein Abfall 4 - 8 Wochen nach TPN-Ende. Unsere klinische Studie zeigt deutlich, dass die hepatobiliäre Dysfunktion unmittelbar an Anfang und Ende der TPN geknüpft ist. Während die Literatur den Transaminasen kaum Bedeutung schenkt, zeigen GOT/GPT in unserer Studie eine gute Korrelation zum Bilirubin und unterstreichen den aktuellen Leberparenchymschaden. Die Leberhistologien der Kinder stimmten weitgehend mit den vorbeschriebenen Veränderungen überein. Bei unklaren Cholestasen ist eine Leberbiopsie unverzichtbar, deren einzelne Veränderungen zwar unspezifisch, aber in der Gesamtkonstellation doch typisch für die TPN-induzierte hepatobiliäre Dysfunktion sind. Wir überprüften die Wirkung der eingesetzten Therapien: Luminal®, Takus®, Ursofalk® sowie Gallenblasenspülung. Keine konnte die Erkrankung wirksam beeinflussen!

Im tierexperimentellen Studienteil untersuchten wir das Leberschädigungspotential von Di(ethylhexyl)phthalat (= DEHP) am Kaninchenmodell. DEHP, der am häufigsten eingesetzte Weichmacher in PVC-Produkten, ist nur durch Van der Waalsche Kräfte an das Plastikpolymer gebunden. Durch seinen lipophilen Charakter ist er leicht durch fetthaltige Stoffe herauslösbar und kann so in Umwelt und Organismus gelangen.

Während die DEHP-Extraktion aus PVC-Produkten bei Dialysesystemen schon länger bekannt ist, zeigte eine parallel durchgeführte Studie jetzt eine unerwartet hohe Ausschwemmung durch lipophile Lösungen aus PVC-Infusionssystemen. Bei geringem akut toxischem Potential sind unter chronischer Belastung ausgeprägte Einflüsse, u. a. vielfältig modulierende Wirkungen auf Leberenzymssysteme bekannt. Die vermutete Schädigung durch DEHP erfolgt indirekt über Hemmung oder Stimulation von Enzymen der Biotransformation. Dies mündet in einer letztendlich erhöhten Toxizität der Abbauprodukte auf die Leber.

Wir führten am Kaninchenmodell eine 4-wöchige TPN mit PVC- sowie Polyethylen(PE)-Infusionssystemen durch. Nur die Tiere mit PVC-Systemen zeigten nach einer Woche TPN eine hydropische Degeneration der Leber! Diese histologische Veränderung ist typisch für eine toxische Schädigung, wie sie auch bei den Leberhistologien unserer Kinder mit TPN-induzierter hepatobiliärer Dysfunktion zu finden ist. Eine hydropische Degeneration trat bei den parenteral ernährten Tieren mit PE-Systemen nicht auf! Dieses gefundene Merkmal der hydropischen Degeneration nach einwöchiger TPN über PVC-Infusionssysteme konnte sowohl in früher durchgeführten Versuchsgruppen bestätigt als auch bei späteren Kontrollen reproduziert werden. Damit war für uns klar, dass zumindest im Tiermodell die gefundene Veränderung einer toxischen Schädigung mit der Verwendung von PVC-Infusionssystemen für die TPN in ursächlichem Zusammenhang steht. In der klinischen Studie fielen 2

Kinder auf, deren Bilirubinabfall mit 4-wöchiger Latenz auf die vorzeitige Beendigung der Lipidfraktion der TPN gekoppelt war. Hier zeigt sich ein starkes Indiz für die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf den menschlichen Organismus.

Aufgrund dieser Ergebnisse sehen wir einen ursächlichen Zusammenhang zwischen kontinuierlicher DEHP-Belastung durch PVC-Infusionssysteme während TPN und der Entwicklung einer TPN-induzierten hepatobiliären Dysfunktion.

Als praktische Konsequenz werden seit 1999 in der Kinderklinik Mannheim ausschließlich Infusionssysteme aus PVC-reduziertem Material verwendet. Im März 2002 erfolgte in einer offiziellen Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin die Empfehlung, die DEHP-Zufuhr aus Infusionssystemen so weit als möglich zu vermeiden und bei der TPN ausschließlich PVC-freie Systeme zu verwenden.