

Infusionstherapie und Ernährung von Risikogruppen

- 8.1 **Perioperative Infusionstherapie und Ernährung** – 172
- 8.1.1 Präoperative Ernährung/Infusionstherapie – 172
G. Klaunik
- 8.1.2 Intraoperative Infusionstherapie – 175
M. Hermsen
- 8.1.3 Postoperative Infusionstherapie und Aufbau
der enteralen Ernährung – 181
G. Klaunik
- 8.1.4 Physiologie des Postaggressionsstoffwechsels – 188
M. Hermsen
Exkurs: Postaggressionsstoffwechsel – 191

- 8.2 **Besondere Aspekte der Ernährung Frühgeborener** – 192
F. Jochum
- 8.2.1 Enteraler Nahrungsaufbau bei Früh- und reifen
Neugeborenen – 192
- 8.2.2 Nahrungssupplementation bei VLBW- und ELBW-Früh-
geborenen – 194
- 8.2.3 Prophylaxe der Frühgeborenenosteopenie – 197
- 8.2.4 Eisensupplementation – 206
- 8.2.5 Vitamin- und Spurenelementsupplementation
bei Neu- und Frühgeborenen – 208
S. Colling
- 8.2.6 Frühgeborenenhyperkaliämie – 217
F. Jochum

**8.3 Häufige Ernährungsprobleme des Neugeborenen/
Säuglings – 219**

H. Kalhoff

- 8.3.1 Dyspepsie – 219
- 8.3.2 Der spuckende Säugling – 221
- 8.3.3 Gedeihstörungen – 223
- 8.3.4 Akuttherapie von Hypoglykämien – 225

**8.4 Infusionstherapie und Ernährung bei angeborenen
Stoffwechselstörungen – 227**

E. Mönch

- 8.4.1 Biotinidasemangel – 228
- 8.4.2 Galaktosämie – 230
- 8.4.3 Phenylketonurie/Hyperphenylalaninämie und maternale
Phenylketonurie/Phenylalaninembryopathie – 237
- 8.4.4 Ahornsirupkrankheit – 245
- 8.4.5 Mittelketten-CoA-Dehydrogenase-Defekt – 253
- 8.4.6 Glutaracidurie Typ I – 258
- 8.4.7 Isovalerialacidämie – 264
- 8.4.8 Ornithintranscarbamylasemangel – 270
- 8.4.9 Umgang mit komatösen Patienten bei Verdacht
auf Stoffwechselstörungen – 278
- 8.4.10 Medikamente zur Behandlung der beschriebenen
Stoffwechselstörungen – 280

8.5 Adipositas – 280

C. Schröder

8.6 Anorexia nervosa und Bulimie – 290

C. Schröder

**8.7 Ernährungssituation und Ernährungsmöglichkeiten
krebserkrankter Kinder – 298**

J.F.Beck

**8.8 Besonderheiten bei Kindern mit rheumatischen
Erkrankungen – 304**

J.P.Haas

8.8.1 Eliminationsdiäten und Heilfasten – 305

8.8.2 Substitutionsdiäten – 306

8.8.3 Diätetische Prävention von Sekundärschäden – 306

**8.9 Besonderheiten bei Kindern mit atopischen
Erkrankungen – 308**

C.Binder, K.Beyer, B.Niggemann

8.9.1 Diätformen – 308

8.9.2 Diätfolgen – 320

8.10 Ernährung und (Leistungs-)Sport – 320

S.Kluge, G.Strobel

8.10.1 Ernährung und Sport – 320

8.10.2 Energiebedarf und -bereitstellung – 321

8.10.3 Praktische Hinweise – 326

Literatur – 332



Besondere Situationen erfordern ein besonderes Vorgehen. Während bisher das »Standardvorgehen« bezüglich der Ernährung von pädiatrischen Patienten dargestellt wurde, beschäftigt sich das vorliegende Kapitel mit »Sondersituationen« der pädiatrischen Infusionstherapie und Ernährung. Behandlungssituationen, die ein besonderes Vorgehen bei der Therapie oder spezielle Aufmerksamkeit bei der Anpassung der Ernährung erfordern, entstehen in der Regel durch 4 mögliche Situationen:

- spezifische Physiologie von Patientengruppen (z. B. Früh- oder Neugeborene),
- Auswirkungen von therapeutischen Maßnahmen (z. B. Operationen),
- Pathophysiologie von Erkrankungen (z. B. angeborene Stoffwechselerkrankungen, Erkrankungen des onkologischen, rheumatischen oder atopischen Formenkreises, Anorexia nervosa, Bulimie oder Adipositas) oder
- besondere körperliche Belastungen [z. B. (Leistungs-)Sport].

Bekannte Strategien werden systematisch und prägnant dargestellt und diskutiert.

Die Beschäftigung mit der Ernährung von »Risikogruppen« übt das Erkennen und den Umgang von potenziellen Gefahrensituationen bei der Verordnung von balanzierter Ernährung. So sollte auch derjenige von dem Kapitel profitieren, der sich mit den behandelten Patientengruppen, Situationen, Erkrankungen üblicherweise nicht beschäftigen muss.

8.1 Perioperative Infusionstherapie und Ernährung

8.1.1 Präoperative Ernährung/Infusionstherapie

G. Klaunik

Während die Angst des Kindes vor einer Operation durch eine einfühlsame präoperative Aufklärung sowie eine suffiziente Prämedikation aufgefangen werden kann, bedingen Hunger und Durst unnötigen körperlichen und psy-

chischen Stress. Je jünger der Patient, um so anfälliger ist er für Volumenverluste bzw. eine übermäßige Volumenbelastung (► Kap. 2). Deshalb sind perioperativ eine genau definierte Karenzzeit bzw. eine frühzeitig einsetzende, kontrollierte parenterale Flüssigkeitssubstitution wichtig, um körperlichen und psychischen Stress zu vermeiden.

Präoperative Nahrungskarenz

Ziel einer präoperativen Nahrungskarenz ist die Minimierung des Mageninhalts und damit des Aspirationsrisikos. Dieses ist bei Kindern von besonderer Bedeutung, da hier die riskante Zeit der Aspirationsgefahr aufgrund der bei Kindern häufig angewandten inhalativen Narkoseeinleitung deutlich länger ist als bei einer total intravenös induzierten Anästhesie (TIVA).

Die präoperative Karenzzeit gesunder Kinder vor elektiven Eingriffen ist in **■** Tabelle 8.1 zusammengefasst.

Bei der perioperativen Flüssigkeitssubstitution muss beachtet werden, dass besonders Frühgeborene, Säuglinge und Kleinkinder im Vergleich zu Erwachsenen einen erhöhten Flüssigkeitsbedarf und -umsatz haben (► Kap. 2). Die perioperative Flüssigkeits- und Volumenersatztherapie erfordert daher um so mehr Erfahrung und Genauigkeit, je kleiner ein Kind ist.

! Ein kleines Kind ist wie ein kleiner Topf: Er läuft schnell über, ist aber auch schnell leer.

Klare Flüssigkeiten passieren den Magen innerhalb von 2 h erfahrungsgemäß fast vollständig. Durch Fette (Muttermilch) wird dagegen die Magenentleerung deutlich verzögert. (Genauere Passagezeiten des Magen-Darm-Trakts, nach Altersgruppen getrennt, wurden bisher nicht publiziert.) Für gesunde Kinder müssen daher Karenzzeiten für klare Flüssigkeiten (z. B. Tee) bzw. Milch und feste Nahrung festgelegt werden. Besondere Festlegungen sollten für Kinder getroffen werden, die bedingt durch eine Grunderkrankung ein

■ Tabelle 8.1. Präoperative Karenzzeit gesunder Kinder vor elektiven Eingriffen

Alter	Feste Nahrung/Milch	Klare Flüssigkeit
<3 Jahre	4 h	2 h
>3 Jahre	6 h	3 h

deutlich höheres Aspirationsrisiko haben. Hier muss über die Karenzzeit in Absprache mit dem Anästhesisten individuell nach der Grunderkrankung entschieden werden.

Nach einem Trauma kommt es stressbedingt zu einer massiven Verzögerung der Darmmotilität.

- **Somit ist zur Beurteilung des Aspirationsrisikos die Zeit zwischen Nahrungsaufnahme und Unfallereignis und nicht zwischen Unfall und Operationsbeginn entscheidend.**

Die geforderte Karenzdauer ist im Zusammenhang mit der Dringlichkeit des Eingriffs zu sehen und wird individuell und interdisziplinär festgelegt.

Präoperative Flüssigkeits- und Volumenersatztherapie

Neugeborene und Säuglinge unter 6 Monaten ohne iv-Zugang sollten, wenn organisatorisch möglich, gezielt 4 h präoperativ nochmals gefüttert werden. Auf diese Weise wird die Karenzzeit so kurz wie möglich gehalten, die Gefahr einer präoperativen Hypoglykämie gesenkt und die Patientenzufriedenheit gesteigert. Gesunde Kinder ab dem 6. Monat schlafen nachts 10–12 h, ohne eine Exsikkose oder Hypoglykämie zu entwickeln, und gleichen ihr Flüssigkeitsdefizit durch morgendliches Trinken problemlos aus. Daher ist ab diesem Alter bei chirurgischen Eingriffen mit minimalem bis mittlerem Gewebetrauma (► Kap. 8.1.2) keine präoperative intravenöse Flüssigkeitstherapie erforderlich. Bei größeren Eingriffen mit zu erwartenden höheren Flüssigkeitsverlusten und metabolisch instabilen Kindern ist jedoch eine optimale präoperative Hydratation sinnvoll. Kommt es zu Verzögerungen des Operationsprogramms von über 2–4 h, sollte bei Neugeborenen und Säuglingen rechtzeitig mit einer intravenösen Flüssigkeitssubstitution begonnen werden. Größeren Kindern kann ca. 3 h präoperativ nochmals Tee oder Wasser angeboten werden. Ansonsten ist bei Routineeingriffen eine präoperative intravenöse Flüssigkeitszufuhr nicht erforderlich.

Die präoperative Hydratation vor größeren Eingriffen kann mit altersadaptierten Elektrolyt-Fertiglösungen (1/3-, 2/3- bzw. Vollelektrolyt-Lösungen bei älteren Kinder) entsprechend des Grundbedarfes (► Abschn. 4.1, 7.4) erfolgen. Grunderkrankungen mit einem deutlich höheren Aspirationsrisiko sind z. B. gastroösophagealer Reflux (GÖR), Magenentleerungsstörungen, Herz- oder Niereninsuffizienz, Zentralnervensystem- (ZNS-) und Muskelkrankungen, Gastroenteritis und Adipositas permagna. Die individuelle

Festlegung der Karenzzeit sollte in Rücksprache mit dem Anästhesisten erfolgen.

Präoperativer Beginn einer intravenösen Flüssigkeitstherapie

- Bei Kindern mit erhöhtem Aspirationsrisiko, da hier die Karenzzeit verlängert werden muss
- Bei Kindern, die im Zustand der Dehydratation oder der metabolischen Entgleisung zur Operation kommen
- Bei Eingriffen mit einem absehbaren hohen Flüssigkeitsverlust

8.1.2 Intraoperative Infusionstherapie

M. Hermsen

Intraoperative Infusionsmenge

Um die intraoperative Infusionsmenge zu berechnen, müssen folgende Komponenten berücksichtigt werden:

- Grundbedarf:
Diejenige Menge an Wasser und Elektrolyten, die notwendig ist, um den täglichen Grundbedarf zu decken.
- Präoperatives Defizit:
Summe aus dem Flüssigkeitsdefizit durch präoperative Nüchternheit und ggf. präoperativ bestehendem Volumenmangel oder Elektrolytverschiebungen.
- Intraoperativer Korrekturbedarf:

Extrazelluläre Flüssigkeitsverluste durch Evaporation über offene Körperhöhlen, Gewebstrauma, Verschiebungen in den dritten Raum und chirurgisch bedingte Blutverluste.

Grundbedarf

Der Grundbedarf ersetzt die »normalen« Verluste und ist abhängig vom Körpergewicht. Er lässt sich nach dem in  Tabelle 8.2 dargestellten Schema berechnen.

■ Tabelle 8.2. Erhaltungsbedarf in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Körpergewicht	Flüssigkeitsbedarf
<10 kg KG	4 ml/h
10–20 kg KG	40 ml/h + 2 ml/h (pro kg KG >10 kg KG)
>20 kg KG	60 ml/h + 1 ml/h (pro kg KG >20 kg KG)

! Diese Regel gilt nicht für:

- Frühgeborene (Basisbedarf >8 ml/kg KG/h),
- untergewichtige Neugeborene (Basisbedarf 5–7 ml/kg KG/h),
- Neugeborene in den ersten 2–3 Lebenstagen (Basisbedarf 2–3 ml/kg KG/h).

Der Basisbedarf wird intraoperativ mit isotonen Vollelektrolyt- oder Salzlösungen und geringem Glukoseanteil (1- bis 2,5%ig) gedeckt. Reine Glukoselösungen oder natriumarme Pädiatrielösungen sind kontraindiziert. Zu hohe Glukosezufuhr führt zu Hyperglykämie und damit zu osmotischer Diurese. Aufgrund des Operationsstresses kommt es zu einer vermehrten Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH), die bei einer exzessiven Zufuhr von freiem Wasser das Risiko einer Wasserintoxikation mit schwerer Hyponatriämie und evtl. bleibenden neurologischen Schäden erhöht.

Präoperatives Defizit

Das präoperative Defizit wegen der Nahrungskarenz errechnet sich aus der Anzahl der Nüchtern-Stunden multipliziert mit dem Basisbedarf/h. Die Hälfte der errechneten Menge wird in der ersten und jeweils ein Viertel in der zweiten und dritten Stunde mit isotoner Kochsalzlösung oder Vollelektrolytlösung ersetzt.

Intraoperativer Korrekturbedarf

Der intraoperative Korrekturbedarf deckt die operationsbedingten Verluste. Hierzu zählen sowohl die offensichtlichen Verluste, wie Blut im Operationssauger, Urin, und Verluste über die Magensonde, als auch die versteckten Verluste in Operationstüchern und -tupfern, Drittraumverschiebungen, Verdunstung und Fieber.

■ **Tabelle 8.3.** Intraoperativer Korrekturbedarf in Abhängigkeit von Operationsdauer und -invasivität

Art des Eingriffs	Operationsdauer und -invasivität	Üsatzbedarf [ml/kg KGh]
Kleiner Eingriff	Operationsdauer <1 h Minimales Gewebstrauma, z. B. Zirkumzision, Herniotomie	2
Mittlerer Eingriff	Operationsdauer >1 h Mittleres oder geringes Gewebstrauma, z. B. kutane Ureterostomie, Klumpfußoperation	4–10
Großer Eingriff	Lange Operationszeit Großes Gewebstrauma Große Flüssigkeitsverschiebungen und Volumenverluste, z. B. Thorakotomien (offene Pleura), Laparotomien (offenes Peritoneum), Eingriffe an der Wirbelsäule	10–15

In Abhängigkeit von der Operationsdauer und Invasivität des chirurgischen Eingriffs kann man die Eingriffe in 3 Kategorien einteilen und danach einfacher das Infusionsregime planen (■ Tabelle 8.3).

Bei kurzen chirurgischen Eingriffen mit geringem Trauma kann bei gesunden Kindern auf eine intraoperative Flüssigkeitstherapie verzichtet werden. Moderne Narkoseverfahren erlauben es, dass die Kinder durch Nahrungskarenz bedingte Defizite direkt postoperativ durch Trinken problemlos selbst korrigieren.

Eingriffe ab 1-h-Länge erfordern eine genaue Kalkulation der Flüssigkeitstherapie. Je komplexer ein chirurgischer Eingriff ist, desto häufiger ist er mit schnellen und ausgeprägten Volumenverschiebungen assoziiert. Kurzfristige Änderungen im Flüssigkeitsbedarf durch Gewebstrauma, Blutverluste und Oberflächenexposition in Koinkidenz mit Anästhetikawirkungen, Temperaturwechseln und Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb der Kompartimente müssen adäquat ausgeglichen werden. Anästhetika dämpfen Reaktionen und Reflexe des Organismus zur Aufrechterhaltung einer normalen Homöostase und steigern den Flüssigkeitsbedarf. Sie senken den peripheren Gefäßwiderstand durch Vasodilatation, und es kommt so zu einer Erhöhung der totalen vaskulären Kapazität um bis zu 25%.

Intraoperative Infusionslösungen

Da zum einen größere Mengen hypotoner Infusionslösungen rapide die Serumosmolarität vermindern und unvorhersehbare Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen verursachen und zum anderen intraoperative Verluste hauptsächlich aus Blut und interstitieller Flüssigkeit bestehen, werden intraoperativ isotone Infusionslösungen verwendet. Dabei kommen sowohl Kristalloide als auch Kolloide zum Einsatz (■ Tabelle 8.4).

Kristalloide sind Elektrolytlösungen (Ringer-Lösung, isotone Kochsalzlösung) oder niedermolekulare Kohlenhydratlösungen (G 5%), die frei durch Kapillarmembranen diffundieren können.

Plasmaersatzmittel werden in künstliche [Hydroxyethylstärke (HES), Gelatine, Dextran] und natürliche [Humanalbumin, gefrorenes Frischplasma (FFP)] **Kolloide** unterschieden. Ihre Volumenwirksamkeit und Verweildauer sind abhängig von der Molekülgröße, der Dispersion der Lösung, dem kolloidosmotischen Druck, der Eigenviskosität, dem Abbau und der Ausscheidung.

Intraoperativ erfolgt der Volumenersatz in erster Linie mit kristallinen Lösungen. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von isotoner Kochsalzlösung zur Therapie der Hypotonie bei Frühgeborenen genauso effektiv wie die

■ **Tabelle 8.4.** Zusammensetzung intraoperativ gebräuchlicher Infusionslösungen

	Isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9%ig)	Ringer-Laktat-Lösung	Sterofundin 1/1	HES 6%ig (130/0,4)	E 77
Na ⁺ [mmol/l]	154	130	140	154	70
K ⁺ [mmol/l]	–	5	4	–	3
Ca ⁺⁺ [mmol/l]	–	1,8	2,5	–	1,25
Mg ⁺⁺ [mmol/l]	–	–	1	–	0,75
Cl ⁻ [mmol/l]	154	111	106	154	52
Glukose [g/l]	–	–	–	–	50
Osmolalität [mosmol/l]	308	276	300	308	430
Volumeneffekt	0,2–0,25	0,2–0,25	0,2–0,25	1,0	0,2

HES Hydroxyethylstärke

gleiche Menge 5%iges Humanalbumin mit dem Vorteil einer geringeren Flüssigkeitsretention in den folgenden 48 h ist. Wegen der knapperen Verfügbarkeit und den hohen Kosten hat Humanalbumin in der Therapie des Volumenmangels keine Bedeutung mehr. Künstliche Kolloide wurden lange wegen möglicher Nebenwirkungen (Beeinflussung der noch unreifen Gerinnung, Belastung der Lebermetabolisierungsfunktion, unreifes retikuloendotheliales System) in der Pädiatrie nicht angewandt. Bisher gibt es leider keine evidenzbasierten Daten darüber, ob die Gabe von künstlichen Kolloiden gegenüber Kristalloiden in Bezug auf Morbidität, Nebenwirkungen und Krankheitsverlauf Vorteile bringt. Weiterführende Studien müssen Subgruppen von Patienten spezifizieren, die von einer Therapie mit Kolloiden mehr als von der Gabe von Kristalloiden profitieren. Der rasche Volumenersatz bei größeren Blutverlusten ist mit Kolloiden einfacher und bei Kindern ab 10 kg KG (maximal 30 ml/kg KG) problemlos möglich.

- **Volumen- und Blutersatz erfolgen bis zum maximal akzeptablen Blutverlust (»maximum allowable blood loss«, MABL) mit Kristalloiden im Verhältnis 3:1 oder Kolloiden im Verhältnis 1:1.**

Akuter Volumenmangel: 20 ml/kg KG als Volumengabe.

Transfusion

Die Entscheidung zur Bluttransfusion erfolgt individuell und ist abhängig vom präoperativen Zustand und Hämatokrit (HKT) des Kindes, der Art des Eingriffs und den postoperativen Überwachungsmöglichkeiten. Präoperativ lässt sich der MABL leicht berechnen:

$$\text{MABL} = \frac{\text{Blutvolumen} \times (\text{HKT des Patienten} - \text{minimal akzeptierter HKT})}{\text{HKT des Patienten}}$$

Der aktuelle HKT ist direkt abhängig von der Geschwindigkeit und der Höhe des Blutverlustes und des Ersatzes mit Kristalloiden und Kolloiden. Obligat ist die dauernde Abschätzung des intraoperativen Blutverlustes durch Wiegen von Tupfern und Tüchern, Saugerfüllung und die häufige bettseitige Messung von HKT und Hämoglobin (Hb). Wichtig ist v. a. die Aufrechterhaltung einer Normovolämie, unter der auch niedrige HKT-Werte toleriert werden.

- ▶ Beim Erreichen des kritischen HKT werden 10–20 ml/kg KG frisches Erythrozytenkonzentrat transfundiert und der Erfolg durch regelmäßige HKT-Messungen kontrolliert.

Wenn die Entscheidung zur Transfusion gefällt wurde und das Blut aus einer Konserve stammt, sollte großzügig transfundiert werden, um zu verhindern, dass postoperativ neue Konserven gebraucht werden. Blutverluste, die das 1- bis 1,5fache des Blutvolumens überschreiten, erfordern in der Regel die Gabe von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Dazu werden initial 10 ml/kg KG FFP und 10 ml/kg KG Thrombozytenkonzentrat transfundiert. (1 ml Konzentrat enthält 2×10^{11} Thrombozyten.)

Bei hohen Transfusionsgeschwindigkeiten von Zitratblut kann es bei unzureichender Metabolisierung des Zitrats in der Leber zum Absinken des ionisierten Kalziums kommen und daraus eine relevante Hypokalzämie resultieren. In diesem Fall werden 0,1–0,2 ml/kg KG Kalziumglukonat verabreicht.

Kontrolle des Infusionsmanagements

Zur Kontrolle der Infusionstherapie werden kardiovaskuläre Parameter (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck) und die Urinproduktion (mindestens 1 ml/kg KG und Stunde) kontinuierlich überwacht. Bei großen Eingriffen wird zusätzlich der arterielle und zentralvenöse Druck gemessen. Ergänzend zu diesen Messwerten erlauben auch Form und Verlauf der Druckkurven sowie die Qualität des Pulsoxymetersignals und die Rekapillarierungszeit Rückschlüsse auf den Volumenstatus des kleinen Patienten. In regelmäßigen Abständen, bei komplexen Eingriffen und kranken Kindern stündlich, sollten Laborkontrollen [Blutgasanalyse (BGA), Blutzucker (BZ) und bei Bedarf Blutbild (BB), Elektrolyte, Gerinnung] durchgeführt werden.

Kurzanleitung

Infusionsregime

Ein 9 Monate alter und sonst gesunder Säugling (Gewicht 8 kg) soll wegen Megaureters bei vesikoureteralem Reflux eine kutane Ureterostomie erhalten. Die geplante Operationszeit beträgt 2 h. Bis 3 h vor Ankunft im Operationssaal hat das Kind noch Flüssigkeit zu sich genommen. Das Infusionsregime wird wie folgt berechnet:



	Infusionsmenge		
	1. h	2. h	3. h
Basisbedarf			
4 ml*8 kg KG=32 ml/h	32 ml	32 ml	32 ml
Präoperatives Defizit			
3 h*32 ml=96 ml	48 ml	24 ml	24 ml
Intraoperativer Korrekturbedarf			
10 ml/kg KG/h=120 ml	80 ml	80 ml	80 ml
Glukose 1%ig in NaCl 0,9%ig	32 ml	32 ml	32 ml
Ringer-Laktat-Lösung	128 ml	104 ml	104 ml
<p>Nach Narkoseeinleitung kann es durch die Wirkung der Anästhetika und die damit verbundene periphere Vasodilatation zu einem relativen Volumemangel kommen, der sich in einem Abfall des systolischen Blutdrucks und einem Anstieg der Herzfrequenz zeigen würde. In diesem Fall werden 10 ml/kg KG, d. h. 80 ml isotone Kochsalzlösung, als Bolus verabreicht. Bei Blutdruck- und Herzfrequenzwerten im Normbereich und einer Urinproduktion von mindestens 8 ml/h ist das Kind ausreichend hydriert.</p>			

8.1.3 Postoperative Infusionstherapie und Aufbau der enteralen Ernährung

G. Klaunik

Postoperative Infusionstherapie

Der Operationsstress bedingt einen metabolischen Katabolismus, der zur Mobilisation endogener Proteine, Fette und Kohlenhydrate führt (► Kap. 8.1.4). Aufgabe der postoperativen Ernährung ist es, in diesem Zustand exogene Substrate zur Energiegewinnung zur Verfügung zu stellen, um dadurch die endogenen Nährstoffspeicher zu entlasten.

Postoperativ soll rasch auch im Sinne der Zufriedenheit des Kindes wieder eine enterale Ernährung angestrebt werden. Durch dieses Vorge-

hen werden auch die Komplikationen einer parenteralen Ernährung minimiert.

Gründe für eine länger dauernde postoperative Nahrungskarenz können sein:

- umfangreichere Operationen am Verdauungstrakt mit konsekutiver postoperativer Darmatonie,
- Darmparalyse,
- Pankreatitis,
- Peritonitis,
- nekrotisierende Enterokolitis (NEC),
- unstillbares Erbrechen,
- aktive gastrointestinale Blutung.

Kostaufbau

In Bezug auf den Beginn der postoperativen enteralen Ernährung können grundsätzlich verschiedene Situationen unterschieden werden:

- keine Grunderkrankungen, kleine extraabdominelle Eingriffe: rascher Kostaufbau,
- keine Grunderkrankungen, kleine abdominelle Eingriffe: verzögerter Kostaufbau,
- relevante Grunderkrankungen, größere operative Eingriffe: totalparenterale Ernährung (TPN).

Keine Grunderkrankungen, kleine extraabdominelle Eingriffe: rascher Kostaufbau

Nach kleineren operativen Eingriffen ohne Beteiligung des Gastrointestinaltrakts und ansonsten gesunden Kindern ist eine postoperative parenterale Flüssigkeitssubstitution nicht zwingend erforderlich. Es kann rasch schluckweise Tee angeboten werden. Wird dieser vertragen, erfolgt ein rascher Kostaufbau. Besonders bei Neugeborenen und Säuglingen ist das Risiko postoperativen Erbrechens gering, so dass frühzeitig mit einem enteralen Nahrungsaufbau begonnen werden kann.

Keine Grunderkrankungen, kleine abdominelle Eingriffe: verzögerter Kostaufbau

Nach kleineren abdominellen Eingriffen sowie Eingriffen ab ca. 60- bis 90-min-Dauer führt man die intraoperativ begonnene Flüssigkeits- und Elektro-

lytsubstitution über einen peripheren Zugang mit dem Erhaltungsbedarf fort. Bei auskultatorisch lebhaften Darmgeräuschen kann nach ca. 12 h schluckweise Tee gegeben werden. Wird dieser vertragen, wird die parenterale Flüssigkeitszufuhr beendet. Nach ca. 24 h wird beim Fehlen von Ileussymp-tomatik oder Nausea Suppe oder Brei gegeben. Bis zum 5. postoperativen Tag sollte Schonkost eingehalten werden.

Relevante Grunderkrankungen, größere operative Eingriffe: totalparenterale Ernährung

Nach größeren abdominellen Eingriffen sowie bei kritisch kranken oder dystrophen Patienten kann eine längere postoperative Nahrungskarenz (>3 Tage) erforderlich werden. Es muss daher mit einer kalorisch adäquaten totalparenteralen Ernährung (»total parenteral nutrition«, TPN nach den Vorgaben aus ► Kap. 4, 8.1 und 8.2) unter Anpassung an den klinischen Zustand des Patienten begonnen werden (Glukose nach BZ, Lipide und Aminosäuren nach Serumspiegel). Bei kritisch kranken Patienten, die postoperativ eine langfristige TPN erhalten, muss in Abhängigkeit vom Serum-BZ evtl. die Indikation zur Insulinsubstitution erwogen werden.

Bei präoperativ »gesunden« Patienten mit größeren operativen Eingriffen ist davon auszugehen, dass bereits im Rahmen der intraoperativen Flüssigkeitstherapie präoperative Defizite ausgeglichen wurden und sich das Kind im Zustand der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase befindet. Es müssen nun der Erhaltungsbedarf und weitere Verluste ersetzt werden. Bei Kindern mit bereits länger bestehender Beeinträchtigung des Flüssigkeits- und Nährstoffhaushalts müssen postoperativ zusätzliche ggf. präexistente Defizite ausgeglichen werden. Nach größeren operativen Eingriffen (z. B. Herzchirurgie) können die kolloidalen Verluste so groß sein, dass eine getrennte Bilanzierung der kristalloiden und kolloidalen Verluste notwendig ist. Bezüglich der Substitution ist nach dem oben beschriebenen Schema vorzugehen (► Kap. 8.1.2).

Postoperative Flüssigkeits- und Elektrolytverluste

Postoperative Flüssigkeits- und Elektrolytverluste lassen sich unterscheiden in:

- Kristalloide Verluste:
 - Urin,
 - Perspiratio insensibilis,
 - Schweiß,
 - Atemluft.

- Kolloidale Verluste:
 - Stuhlgang,
 - Drainagen und Sonden,
 - Erbrechen, Speichelverlust,
 - Diagnostik: Blut- und Liquorabnahmen.

Daher ist ein exaktes postoperatives Monitoring des Flüssigkeits-/Ernährungszustands erforderlich. Die Monitoringintervalle richten sich dabei nach dem Grundzustand, dem Schweregrad des Eingriffs und dem postoperativen Zustand des Patienten. Nach kleinen und mittelschweren Eingriffen bei gesunden Kindern kann sich das engmaschige Monitoring der Kreislaufparameter (alle 15 min) auf die ersten 2 postoperativen Stunden beschränken. Danach wird über insgesamt 24 h Puls und S_aO_2 stündlich sowie alle 4 h der Blutdruck kontrolliert. Blutungsgefährdete Patienten bekommen 2 h und 6 h postoperativ eine BB-Kontrolle. Bei stark beeinträchtigten Patienten müssen weitere Parameter in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (■ Tabelle 8.5). Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich der Zustand des Patienten postoperativ rasch ändern kann. Die initial engmaschigen Kontrollen können in Abhängigkeit von der Gesamtsituation mit zunehmendem Abstand zur Operation reduziert werden.

■ **Tabelle 8.5.** Monitoring des postoperativen Flüssigkeits- und Ernährungshaushalts bei kritisch kranken Patienten

Parameter	Bestimmungsintervall
Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Sättigung)	Kontinuierlich bzw. in kurzem Intervall
Flüssigkeitsein- und ausfuhr	Stündlich
Verluste über Drainagen und Sonden	Stündlich
Klinisches Bild (Exsikkose, Ödeme)	Mehrmals täglich
Serumglukose	Mehrmals täglich
Blutbild	Mehrmals täglich
Urin: Glukose, spezifisches Gewicht, Aceton, Kreatinin	Mehrmals täglich
Serumelektrolyte	Mehrmals täglich
Bei länger dauernder TPN	► Kap. 11

TPN totalparenterale Ernährung

Klinisch relevante Flüssigkeitsverluste außerhalb der normalen Exkretion (z. B. über Drainagen, durch Fieber oder postoperatives Erbrechen) sollten substituiert werden. Die innerhalb einer Stunde im Einfuhr-Ausfuhr-Protokoll dokumentierte negative Flüssigkeitsbilanz wird dabei in der darauffolgenden Stunde mit 0,9%iger NaCl-Lösung ersetzt. Das Zeitintervall richtet sich nach dem Volumen des Flüssigkeitsverlustes in Relation zum Patienten. Eventuell muss auch ein Ausgleich des Elektrolytverlustes erfolgen. Dieser kann abgeschätzt oder in der entsprechenden Flüssigkeit bestimmt werden (■ Tabelle 8.6; **Cave:** mit der Kaliumsubstitution erst nach der ersten Miktion beginnen!). Neben den sichtbaren Flüssigkeitsverlusten muss beachtet werden, dass durch die Gewebetraumatisierung Flüssigkeit dem Intravasalraum entzogen und im dritten Kompartiment eingelagert wird. Dieser Volumenverlust durch Volumenverschiebung taucht in der Bilanz nicht auf und kann nur anhand von Kreislauf- und Laborparametern nachvollzogen und ausgeglichen werden. Daher sollte postoperativ das klinische Gesamtbild des Patienten kritisch beobachtet werden.

Verschiedene chirurgische Erkrankungen erfordern eine spezifische postoperative TPN. Diese kann in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, von der abdominalen (Menge und Farbe des refluierenden Mageninhalts, Qualität der

■ **Tabelle 8.6.** Durchschnittlicher Elektrolytgehalt verschiedener Körperflüssigkeiten. (Nach Berry 1997; Sitzmann 1986)

Körperflüssigkeit	Na ⁺ [mmol/l]	K ⁺ [mmol/l]	Cl ⁻ [mmol/l]	HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	pH	Osmolalität [mosmol/l]
Speichel	50	20	5–44		5,8–7,1	
Magensaft	60±30	9,1±4	150	0	1	300
Pankreassekret	140	5	50–100	100	9	300
Galle	145±15	5,1±1,2	80–120	40	8	300
Ileostoma	125±20	5,0±2,1	20–115	25–30	8	300
Diarrhö	60±30	30±15	10–110	50	alkalisch	
Liquor	140±5	4,5±1,0	53–130		7,35–7,4	<300
Schweiß	30±10	5	55	0	4,0–6,8	
Blut	140	4–5	100	25	7,4	285–295
Urin ^a	0–100	20–100	70–100	0	4,5–8,5	50–1400

^a Abhängig von der Flüssigkeitsaufnahme

Darmperistaltik, Stuhlgang) und der pulmonalen Situation schrittweise in eine enterale Ernährung überführt werden. Wenn eine parenterale Substitutionsdauer von mehr als 3 Tagen abzusehen ist, kann eine minimale parenterale Ernährung durchgeführt werden. Sobald die Peristaltik einsetzt und die aspirierten Magenreste abnehmen, wird mit dem enteralen Nahrungsaufbau begonnen.

Kurzanleitung

Postoperative totalparenterale Ernährung in speziellen Situationen

- Omphalozele und Laparochisis: TPN über mindestens 1 Woche. Bei guter Peristaltik und regelmäßigen Hungerstühlen Ernährungsaufbau mit Tee oder 10%iger Glukose, dann 12-mal 1–3 ml Muttermilch (MM) und langsame Volumensteigerung in Abhängigkeit von der Darmperistaltik.
- Nekrotisierende Enterokolitis: TPN über ca. 10–14 Tage, danach wie bei Omphalozele.
- Ösophagusatresie: Bei unkomplizierten Formen kann nach ca. 24 h mit der 2-stündlichen Ernährung über die Magensonde begonnen werden, danach z. B. 12-mal 3 ml 10%ige Glukose oder MM.
- Dünndarmanastomose: Nahrungsaufbau nach ca. 48 h, mehreren Stühlen und reger Darmperistaltik, ggf. über eine liegende transanastomotische Sonde, z. B. 12-mal 3 ml 10%ige Glukose oder MM. Sondierung des refluerenden Magensaftes.
- Dickdarmanastomose: TPN über ca. 3–4 Tage. Sonst wie bei Dünndarm.
- Bei länger dauernder Ileussympomatik: Nahrungsaufbau nach mehreren Stühlen und reger Darmperistaltik (klarer Magensaft über Magensonde) in kleinen Mengen (relative Darmstenose).
- Pankreatitis: langfristige TPN, bis die Amylasewerte über mehrere Tage konstant bleiben. Danach vorsichtiger Kostaufbau über Tee, flüssig-breiige Kost. Danach fettarme Schonkost und Fermentsubstitution.

Stellt sich nach den beschriebenen Intervallen keine Peristaltik ein, so sollten sorgfältig etwaige Komplikationen ausgeschlossen werden.

Wenn abzusehen ist, dass postoperativ über einen Zeitraum von mehr als 3 Tagen eine teil- oder vollparenterale Ernährung erfolgen muss, sollten zusätzlich zu den Kohlenhydraten Proteine und Lipide supplementiert werden (► Kap. 7.2).

Kohlenhydratzufuhr

Die parenterale Substitution von Kohlenhydraten folgt den Regeln, die unter den Bedingungen des Postaggressionsstoffwechsels üblicherweise zu beachten sind (► Kap. 8.1.4).

Proteinzufuhr

Nach der Akutphase (► Kap. 8.1.4) kommt es in der Phase des Postaggressionsstoffwechsels zu einer katabolen Stoffwechsellaage mit einer gesteigerten Energiegewinnung aus Proteinen und Fetten. Pädiatrische Aminosäurelösungen sollten daher ab dem 1. postoperativen Tag TPN gegeben werden. Es wird mit 0,5–1 g/kg KG und Tag begonnen und pro Tag um 0,5–1 g/kg KG gesteigert, bis die altersentsprechende Tagesmenge erreicht ist (► Kap. 4.3). Parallel zur TPN durchgeführte minimale enterale Nahrungszufuhr (bis zu 10 ml/kg KG und Tag) oral oder über eine nasogastrische, nasoduodenale, nasojejunale Sonde bzw. über eine Jejunostomie hat einen protektiven Effekt.

Lipidzufuhr

Mit der Substitution von Fetten kann im Rahmen der TPN am 1.–3. postoperativen Tag mit 0,5–1 g/kg KG und Tag begonnen werden. Alle 1–2 Tage wird um 0,5–1 g/kg KG und Tag bis zum Erreichen der altersentsprechenden Tagesmenge, ggf. unter Monitoring der altersentsprechenden Triglyzeridkonzentration im Serum gesteigert (► Kap. 4.3, 7, 11). Nach postoperativen Lipidinfusionen ist eine verschlechterte Oxygenierung des Patienten aufgrund einer Schädigung der pulmonalen Kapillaren mit nachfolgendem »acute respiratory distress syndrome« (ARDS) beobachtet worden. Dieser Effekt kann möglicherweise auf eine durch freie Radikale induzierte Schädigung des Kapillarendothels zurückgeführt werden. Daher sollte bei Intensivpatienten (mit potenziell hohem Radikalmetabolismus) bei der Lipidzufuhr auf die Einhaltung physiologischer Lipid-Plasma-Spiegel geachtet werden.

Besonderheiten bei Früh- und Neugeborenen

Bei Neonaten kann es postoperativ leichter als bei älteren Patienten zu einer vermehrten Flüssigkeitstranssudation in das Interstitium mit der Gefahr von verstärkten Wundödemen und resultierend Wund- und Anastomoseninsuffizienzen kommen (► Kap. 2). Darum haben bei diesen Patienten exakte Flüssigkeitsbilanzierung und Monitoring einen besonderen Stellenwert.

8.1.4 Physiologie des Postaggressionsstoffwechsels

M. Hermsen

Verschiedenartige Belastungen und schwere Schädigungen des Organismus, wie Stress, Trauma, Verbrennungen, Sepsis und große operative Eingriffe, werden über bestimmte Regulationsmechanismen auf charakteristische Weise beantwortet. Dabei können die auslösenden Ursachen unterschiedlicher Natur sein; der Reaktionsablauf und die Umstellungen des Stoffwechsels jedoch sind relativ einheitlich und führen zum Bild des sog. Postaggressionsstoffwechsels bzw. Postaggressionssyndroms. Eine wesentliche Funktion des Postaggressionsstoffwechsels war urzeitlich die Bereitstellung von Stoffwechselsubstraten in lebensbedrohlichen Situationen, ohne dass exogene Nahrung zugeführt werden musste (Autarkie, »fit for fight«). Durch eine in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas ausgelöste Stressreaktion kommt es zu interindividuell unterschiedlichen Veränderungen des Vegetativums, des Neuroendokrins und der peripheren Hormondrüsen. Aufgrund der Klinik und der hormonellen und metabolischen Veränderungen mit Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel, die Proteinhomöostase, den Lipidstoffwechsel, den Wasser- und Elektrolythaushalt, die Mediatorfreisetzung und die Immunreaktion werden 3 Phasen unterschieden:

- Akutphase (Aggressions- oder Schockphase),
- Postaggressionsphase (katabole Phase),
- Reparationsphase (anabole Phase).

Akutphase

Die Aggressions- oder Schockphase dauert je nach Schwere der Schädigung und Erfolg einer frühzeitigen Behandlung bis zu 24 h an und wird initiiert durch neurale Faktoren, Schmerzen und humorale Mediatoren aus dem Verletzungsgebiet, z. B. bei Verbrennungen, ausgedehnten Knochen- und Weichteilverletzungen (Polytrauma), großen Operationen mit hohen Blutverlusten oder anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen. Ziel dieser Phase ist dabei das Überleben durch vermehrte Bereitstellung von Substraten an lebenswichtige Organe (ZNS, Herz, Muskulatur) zu Ungunsten untergeordneter Organe (Darm, Haut) zu gewährleisten und Flüssigkeitsverluste möglichst gering zu halten. Der Organismus reagiert mit einem erhöhten Sympathikotonus und einer massiven Ausschüttung von Katecho-

laminen (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin), Kortisol, Vasopressin (ADH), Glukagon, HGH (»human growth hormone«, Wachstumshormon) und Endorphinen. Die Insulinausschüttung aus den Pankreaszellen wird supprimiert und gleichzeitig die Insulinwirkung an den Zellen herabgesetzt. Durch Stimulation der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber und Muskulatur kommt es zu einem weiteren Anstieg des BZ-Spiegels, und es entsteht ein sog. Pseudo- oder Stressdiabetes. Außerdem werden durch Lipolyse freie Fettsäuren aus dem Fettgewebe mobilisiert, die Proteinsynthese gehemmt, der Cori-Zyklus aktiviert sowie die Laktat- und Pyruvatproduktion gesteigert. Im frühen Kindesalter kann es besonders bei nichtausreichender Leberperfusion und daraus resultierender unzureichender Glukoneogenese nach Erschöpfung der Glykogenreserven zu bedrohlichen Hypoglykämien kommen.

Postaggressionsphase

Die Postaggressionsphase schließt sich der Akutphase an und kann Tage bis Wochen anhalten. Sie ist gekennzeichnet durch eine katabole Stoffwechsellage, die sich in einem Hypermetabolismus, verminderter Glukoseverwertung, gestörter Glukoseregulation und einer gesteigerten Energiegewinnung aus Proteinen und Fetten zeigt. Obwohl die Veränderungen mit der Schwere der Erkrankung korrelieren, bildet sich kein einheitliches Hormonmuster in dieser Phase aus. Die Katecholaminspiegel fallen im Vergleich zur Akutphase wieder ab, während die Kortisol- und Glukagonspiegel weiter ansteigen. Dies führt zu einer erhöhten intrazellulären Lipolyse, hemmt den Glykogenaufbau aus Glukose und steigert die Glukoneogenese v. a. aus glukoplastischen Aminosäuren. Die BZ-Werte sind im hyperglykämischen Bereich. Darunter ist die Insulinsekretion zwar wieder stimulierbar, jedoch ist die Insulinwirkung an den Zellen abgeschwächt, bzw. es besteht eine Insulinresistenz durch Störungen der Insulinrezeptoren. Im Vordergrund steht außerdem der ausgeprägte Proteinkatabolismus mit negativer Stickstoffbilanz. Die Proteinhydrolyse überwiegt die Proteinneusynthese. Als Proteinpool der Proteolyse dient in erster Linie die quergestreifte Muskulatur, aber auch die Herz- und Zwerchfellmuskulatur sowie die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltrakts. Trotzdem findet eine vermehrte Neusynthese von »Akut-Phase-Proteinen«, wie α_1 -Antitrypsin, C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen und Haptoglobin, statt. Andere Transportproteine und Enzyme, wie Albumin, Transferrin oder Cholinesterase, fallen jedoch stetig ab.

Reparationsphase

Die Reparationsphase ist durch eine anabole Stoffwechsellage gekennzeichnet und kann sich über Wochen bis Monate hinziehen. Der Hypermetabolismus und die hormonelle Stressantwort bilden sich allmählich zurück, und in erster Linie werden Proteine zur Stärkung der Immunabwehr und zur Reparatation von geschädigten Geweben synthetisiert.

Therapie

Bislang gibt es keine Möglichkeiten, das Postaggressionssyndrom kausal zu behandeln. In erster Linie gilt es, die Stressoren rasch zu beheben, die Vitalfunktionen zu sichern und den Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt auszugleichen. Im Vordergrund steht eine Senkung des Stoffwechsels durch ausreichende Analgosedierung und ggf. Intubation und Beatmung. Eventuell kann eine medikamentöse Dämpfung des erhöhten Sympathikotonus notwendig sein. Eine weitere Therapiegrundlage ist die Überwachung des Energiestoffwechsels, um die Effektivität der Ernährung zu kontrollieren und zu optimieren sowie Komplikationen aufzudecken. Wichtig ist der langsame Nahrungsaufbau mit einem phasenadaptierten Konzept. Hypo- und Hyperglykämien sowie Hypertriglyzeridämien müssen vermieden werden. Hyperglykämien werden mit ggf. extrem hohen Insulindosen behandelt. Eine Kohlenhydratzufuhr ist in der Regel nicht sinnvoll. Lediglich bei BZ-Spiegeln < 60 mg/dl werden 3–5 mg/kg KG und Stunde Glukose unter engmaschiger BZ-Kontrolle infundiert. In der Postaggressionsphase müssen, um die Proteolyse auszugleichen und eine Positivierung der Stickstoffbilanz zu erreichen, Aminosäuren in ausreichender Menge zugeführt werden. Dabei wird über ein geeignetes und stoffwechselgerechtes Verteilungsmuster für die einzelnen Aminosäuren noch heftig diskutiert. Obwohl Wachstumshormon das potenteste Mittel zur Stimulation der Proteinsynthese mit dem Effekt einer verbesserten Wundheilung, verringerten Infektionsrate und entsprechender Verkürzung der Behandlungsdauer ist, zeigten Studien bisher jedoch eine erhöhte Mortalität nach Behandlung mit r-HGH bei akuter Katabolie, so dass sich dieser zunächst viel versprechende Therapieansatz zur Unterdrückung der Eiweißkatabolie nicht durchsetzen wird.

Exkurs

Postaggressionsstoffwechsel

Durch eine in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas ausgelöste Stressreaktion kommt es zu interindividuell unterschiedlichen Veränderungen des Vegetativums, des Neuroendokrins und der peripheren Hormondrüsen. Aufgrund der Klinik sowie der hormonellen und metabolischen Veränderungen mit Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel, die Proteinhomöostase, den Lipidstoffwechsel, den Wasser- und Elektrolythaushalt, die Mediatorfreisetzung und die Immunreaktion werden 3 Phasen unterschieden.

Ziel der Ernährungstherapie ist die Verminderung einer negativen Stickstoffbilanz durch parenterale/enterale Ernährung, um die Katabolie zu begrenzen.

Phasen der Stressreaktion

Akutphase (Aggressions- oder Schockphase)

- Behebung der auslösenden Stressoren
- Stabilisierung von Respiration und Hämodynamik
- Adäquate Volumensubstitution
- Senkung des Stoffwechsels durch ausreichende Analgosedierung
- Zufuhr von exogenen Substraten (Kohlenhydrate, Proteine, Fette) nicht sinnvoll (Ausnahme: Hypoglykämien)

Postaggressionsphase (katabole Phase)

- Überwachung des Energiestoffwechsels
- Phasenadaptiertes Ernährungskonzept, das Hypo- und Hyperglykämie sowie Hypertriglyzeridämien vermeidet
- Enterale Ernährung so früh wie möglich

Reparationsphase (anabole Phase)

- Ausgewogenes Ernährungskonzept unter Berücksichtigung des vermehrten Energie- und Substratbedarfes (Eiweiß, Spurenelemente, Vitamine)

8.2 Besondere Aspekte der Ernährung Frühgeborener

F. Jochum

Die physiologische Ernährung von Reifgeborenen wurde in ► Abschn. 6.1 beschrieben. Auch und gerade für Frühgeborene ist Muttermilch wegen ihrer supranutritiven Effekte (z. B. Infektionsprophylaxe) die bevorzugte Nahrung. Wegen des höheren Nährstoffbedarfes von Frühgeborenen sollte die Mutter- bzw. Frauenmilch mit Nährstoffen angereichert werden. Steht keine Frauenmilch zur Verfügung, sollte Frühgeborenspezialformula mit einer höheren Energiedichte verwendet werden. Für die Aminosäure- und Kohlenhydratanreicherung der Frauenmilch stehen spezielle industriell gefertigte Supplemente zur Verfügung (► Abschn. 8.2.1). Zusätzlich hat sich die enterale Supplementation mit Multivitaminpräparaten, Eisen, Kalzium/Phosphat bei Frühgeborenen unabhängig von Frauenmilch- oder Formulaernährung bewährt:

- Wenn **keine Muttermilch verfügbar** ist, bei Frühgeborenen <1.000 g Geburtsgewicht (<1.500 g Geburtsgewicht) »Spendermuttermilch« (Frauenmilch) erwägen. Wenn möglich, Gabe von Frauenmilch nach Testung der Spenderin (»human immunodeficiency virus«, Hepatitis B, C usw.; diese Befunde liegen bei den meisten Frauenmilchspenderinnen bereits vor, wenn bevorzugt Mütter von Früh- bzw. Reifgeborenen gefragt werden, deren Kinder ebenfalls auf der Station behandelt werden müssen). Kontrovers diskutiert wird die Pasteurisierung der Frauen- bzw. Muttermilch (Senkung des Infektionsrisikos vs. Denaturierung/Inaktivierung protektiver Inhaltsstoffe).
- Wenn **keine Frauenmilch verfügbar** ist, Nahrungsaufbau mit Formulaernährung nach Reife.

8.2.1 Enteraler Nahrungsaufbau bei Früh- und reifen Neugeborenen

Zum Beginn der enteralen Ernährung werden in vielen Kliniken als erste der Mahlzeiten 1–2 Gaben Maltoselösung oder Tee (oder destilliertes Wasser) angeboten. Hintergrund ist die Verminderung des Risikos für eine chemische Pneumonie nach Aspiration, wenn der Nahrungsaufbau bzw. die Anregung der »Peristaltik« des Gastrointestinaltrakts fehlschlägt. Diese Maßnahmen

sind nicht evidenzbasiert, wie auch die Karenzzeiten vor der ersten angebotenen enteralen Nahrung. Auch die Anzahl der Mahlzeiten/Tag ist Erfahrungsmedizin. Hintergrund sind hier die kleinen Nährstoffspeicher, die mit der Unreife der Frühgeborenen korrelieren. Bei längeren Pausen zwischen den Mahlzeiten könnten sie ggf. zur Vermeidung einer Hypoglykämie nicht ausreichen. Des Weiteren kommt die Verabreichung von 12 Mahlzeiten/Tag der gleichmäßigen Nährstoffzufuhr der Plazenta näher als größere Intervalle. Außerdem existiert die experimentell nichtüberprüfte Vorstellung, dass ein kleineres Nährstoffvolumen pro Mahlzeit mechanisch einfacher zu halten ist und so einen gastroösophagealen Reflux zu vermeiden hilft.

Folgende Maßnahmen werden vorgeschlagen:

Beginn des Nahrungsaufbaus

Frühgeborene <1.000 g Geburtsgewicht	Als erste der 12 Mahlzeiten/Tag 1–2 Gaben von Maltoselösung (oder Tee) Beginn nach 12–24 Lebensstunden Menge der tägliche Steigerung: 5–15 g/kg KG und Tag Anzahl Mahlzeiten 12/Tag Beginn unter parenteraler Ernährung
Frühgeborene 1.000– 1.500 g Geburtsgewicht	Beginn nach 8–24 Lebensstunden Menge der tägliche Steigerung: 10–20 g/kg KG und Tag Anzahl Mahlzeiten 12/Tag Beginn unter parenteraler Ernährung
Frühgeborene >1.500 g und reife Neugeborene »krank«	Beginn nach 0–48 Lebensstunden Menge der tägliche Steigerung: 15–30 g/kg KG und Tag Anzahl Mahlzeiten 8/Tag, bei eutrophen Reifgeborenen 6/Tag Beginn unter parenteraler Ernährung
Reife Neugeborene »zur Diagnostik«	Beginn nach 0–6 Lebensstunden Menge der tägliche Steigerung ad libidum (Voraussetzung Kind trinkt selbst angegebene Mindestmenge) Anzahl Mahlzeiten 6/Tag

8.2.2 Nahrungssupplementation bei VLBW- und ELBW-Frühgeborenen

Frühgeborene, insbesondere mit VLBW (»very low birth weight«; Geburtsgewicht <1.500 g) und mit ELBW (»extremely low birth weight«; Geburtsgewicht <1.000 g) haben wegen ihres schnelleren Wachstums einen höheren Nährstoffbedarf. Die Notwendigkeit der Anreicherung der Nahrung für besonders unreife Frühgeborene mit Energiebausteinen, Vitaminen, Eisen, Kalzium/Phosphat und weiteren Nährstoffen ist allgemein akzeptiert. Die Frage ist aber, welche Substrate in welcher Dosierung bei welchen Frühgeborenen für wie lange supplementiert werden sollen. Im Folgenden wird ein Supplementationschema beschrieben, das mit den auf dem Markt verfügbaren Supplementen (■ Tabelle 8.7) angepasst durchgeführt werden kann.

■ **Tabelle 8.7.** Frauenmilchsupplemente

		FM85, 5%ig ^a	Eoprotin 3% ^b	FMS 3,4% ^c
Eiweiß	[g]	0,8	0,6	0,8
Kohlenhydrate	[g]	3,6	2,1	2,2
<i>Elektrolyte</i>				
Natrium	[mg]	27	20	6,9
Kalium	[mg]	12	2,4	4,5
Kalzium	[mg]	51	38	69
Phosphor	[mg]	34	26	46
<i>Vitamine</i>				
Vitamin A	[mg]		0,03	0,15
Vitamin E	[mg]		0,3	2,9
Vitamin K	[µg]		0,2	7,1
Vitamin C	[mg]		15	13,6
Eisen	[µg]		15	
Zink	[mg]			0,35
Energie	[kcal]	18	11	12

Handelsnamen mit vom Hersteller empfohlener Anfangsdosierung

^a Molkehydrolysat; ^b Molkeeiweiß; ^c Molke- und Kaseinhydrolysat

Kurzanleitung**Supplementationsschema für VLBW- und ELBW-Frühgeborene**

— Muttermilchfortifier:

Wer	Alle Frühgeborene <1.500 g Geburtsgewicht mit Muttermilchernährung
Inhalt	Protein bzw. Aminosäuren, Kohlenhydrate, Mineralstoffe und z.T Vitamine
Beginn	Ab einem enteralen Nahrungsanteil von >75% und einem Alter von >7 Lebenstagen
Dosierung	Beachte die Herstellerangaben
Dauer	Ende der Supplementation bei Entlassung oder einem Gewicht von 3.500 g
Bemerkung	Bei schlechtem Gedeihen (nach Ausschluss von pathologischen Ursachen, wie z. B. Zink- (Zn-)Mangel) und v. a. hohem Kalorienverbrauch (ggf. Kalorimetrie durchführen) nochmalige Erhöhung der Fortifier erwägen

— Enterale Vitaminsupplementation:

Bemerkung	Bei (teil-) parenteraler Ernährung ► Abschn. 8.2.5
Wer	Alle Frühgeborenen <2.500 g
Beginn	Ab dem 14. Lebenstag bei einem enteralen Nahrungsanteil >50% und Ende der parenteralen Vitaminsupplementation
Dosierung	Ergänzende Zufuhr von 20–40% zum Vitamingehalt der Muttermilch bzw. Formula nach verwendetem Multivitamin-supplement dosieren (Abteilungsfestlegung z. B. 1 Trpf./kg KG und Tag von Vitaminsupplement X verteilt auf 3 Gaben/Tag)
Dauer	Weiterführung der Vitaminsupplementation bis zum korrigierten dritten Lebensmonat
Cave	Hyperosmolar



— Kalzium-/Phosphatsupplementation (zur Prophylaxe der Frühgeborenenosteopenie):

Bemerkung	► Abschn. 8.2.3
Wer	Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1.500 g
Beginn	Frühestens nach komplettem enteralen Nahrungsaufbau
Dosierung	Beginn mit 1 Einheit/Mahlzeit [1 Einheit=1 Kaps. entspricht: Ca: 10 mg (0,25 mmol); P: 7,5 mg (0,25 mmol)/Einheit]. Adjustierung nach Kalzium/Kreatinin-Quotienten und alkalischer Phosphatase (AP; Zielbereich 20–35 E)
Dauer	Korrigierter dritter Lebensmonat

— Eisensupplementation (Prophylaxe der Frühgeborenenanämie):

Bemerkung	► Abschn. 8.2.4
Wer	Alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <2.500 g
Beginn	Nach Vollendung des enteralen Nahrungsaufbaus
Dosierung	Mit einer initialen Zufuhr von ca. 5 mg/kg KG und Tag verteilt auf 3 Gaben/Tag beginnen. Steigerung zur Therapie einer Eisenmangelanämie bis auf 9(–12) mg/kg KG und Tag unter Kontrolle von Retikulozyten und Transferrinsättigung (► Abschn. 8.2.4, 11 »Monitoring«)
Dauer	Bis zur Entlassung, längstens bis zum korrigierten dritten Lebensmonat
Cave	Reizt die Magenschleimhaut. (Erythropoetinbehandlung ohne adäquate Eisenzufuhr ist sinnlos)

8.2.3 Prophylaxe der Frühgeborenenosteopenie

Physiologie und Pathomechanismen der Frühgeborenenosteopenie

Die höhere Wachstumsgeschwindigkeit von Frühgeborenen bedingt den im Vergleich zu Reifgeborenen höheren Bedarf an Energie, Nährstoffen, Vitaminen, Spurenelementen und Mineralstoffen. Das gilt auch für ihren Bedarf an Ca und P (American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition 1985; Trotter u. Pohlandt 2002). Wegen der kleinen Körperspeicher und dem hohen Bedarf zur Mineralisierung der wachsenden Knochen kann un-supplementierte Muttermilch- oder Formulaernährung schnell zu einer Osteopenie mit je nach Reifegrad und Wachstumsgeschwindigkeit unterschiedlicher Ausprägung führen.

Andererseits können Frühgeborene bei unkompliziertem Verlauf nach Verlassen des »Schnellwachstumsalters« und der Auffüllung ihrer Körperspeicher ab ca. dem 3. korrigierten Lebensmonat auch ohne Supplementation eine »normale« Knochenmineralisation aufweisen (Congdon et al. 1990). Eine reversible Frühgeborenenosteopenie sollte trotzdem immer vermieden werden, da sie mit typischen Komplikationen verbunden ist. So wurde eine erhöhte Inzidenz von Frakturen und Knochendeformitäten (Dolichocephalie) bei Frühgeborenenosteopenie beobachtet (Koo et al. 1995; Pohlandt 1994a). Ein Zusammenhang mit der Entwicklung der bei Frühgeborenen überzufällig häufig beobachteten Myopie (Pohlandt 1994a,b) wird vermutet. Ursache könnten die unphysiologisch weichen Orbitaknochen bei einer Osteopenie sein, die dem sich entwickelnden Augapfel ein im Vergleich zum mineralisierten Knochen weiches Gegenlager bieten. Hierdurch kann die Entwicklung eines geringfügig zu »langen« Augapfels begünstigt werden, der zur Kurzsichtigkeit führt. Des Weiteren sind bei osteopenischen Frühgeborenen längere Respiratortherapie und Atemhilfe notwendig.

Kalzium und Phosphatbedarf

Anhalt für den Ca-/P-Bedarf kann die intrauterine Nährstoffzufuhr für den Feten bei korrespondierendem Gestationsalter geben (Koo 1993; Ziegler et al. 1976). Im 3. Trimenon der Schwangerschaft baut der wachsende Fetus im Durchschnitt täglich **ca. 120–160 mg Ca/kg KG und Tag** sowie **65–80 mg P/kg KG und Tag** in das wachsende Skelett ein (Greer 1989; Ziegler et al. 1976). Der Gehalt von Ca und P in der Muttermilch, aber auch in Anfangsformulanahrung, kann den hohen Bedarf dieser Patientengruppe mit den üblichen Trinkvolumina nicht decken (Butte et al. 1984; Lemons et al. 1982; ■ Tabelle 8.8).

■ Tabelle 8.8. Kalzium-/Phosphatgehalt verschiedener Nahrungen^a

	Kalzium (Ca) [mg (mmol) /100 ml]	Phosphat (P) [mg (mmol) /100 ml]
<i>Frauenmilch</i> ^b	30 (0,8) ^b	15 (0,5) ^b
<i>Anfangsnahrungen</i>		
Aletemil Pre	45 (1,1)	22 (0,7)
Aponti Pre	45 (1,1)	22 (0,7)
Beba Pre	45 (1,1)	22 (0,7)
Pre Aptamil (LCP/M)	66 (1,7)	42 (1,3)
Pre Hipp	85 (2,1)	46 (1,5)
Pre Humana:	53 (1,3)	31 (1,0)
Pre Lactana A	54 (1,4)	32 (1,0)
Pre Milasan	55 (1,4)	35 (1,1)
Pre Milumil	44 (1,1)	49 (1,6)
<i>Mittelwert</i>	55 (1,4)	33 (1,1)
<i>Frühgeborenenahrungen</i>		
Aletemil FG (+LC-PUFA)	99 (2,5)	54 (1,7)
Aptamil Prematil (LCP)	100 (2,5)	50 (1,6)
Beba FG	99 (2,5)	54 (1,7)
Humana-0	100 (2,5)	56 (1,8)
Humana-0 VLBW	100 (2,5)	57 (1,8)
<i>Mittelwert</i>	100 (2,5)	54 (1,7)
<i>(Teil-)Hydrolysat-Nahrungen</i>		
Alfare (13,6%)	54 (1,4)	34 (1,1)
Aptamil Prematil HA (LCP)	90 (2,3)	47 (1,5)
Humana-0 HA	100 (2,5)	56 (1,8)
Pregomin	51 (1,3)	32 (1,0)

^a Herstellerangaben bei Formulanahrung bei Zubereitung nach Herstellerempfehlung

^b Der Gehalt der Frauenmilch ist starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterworfen. Zahlen hier nach Wharton 1987

■ **Tabelle 8.9.** Kalzium-/Phosphatgehalt supplementierter Frauenmilch^a

Nahrung	Supplement	Kalzium (Ca) [mg/100 ml]	Phosphat (P) [mg/100 ml]
Frauenmilch 1 ^a		30 (0,8) ^a	15 (0,5) ^a
Frauenmilch 2 ^a		36 (0,9) ^a	15 (0,5) ^a
Frauenmilch	Eoprotin, 1%ig	43 (1,0)	24 (0,8)
Frauenmilch	Eoprotin, 3%ig	68 (1,7)	41 (1,3)
Frauenmilch	Eoprotin, 5%ig	93 (2,3)	58 (1,9)
Frauenmilch	FMS, 2,1%ig	59 (1,5)	37 (1,2)
Frauenmilch	FMS, 4,2%ig	87 (2,2)	59 (1,9)
Frauenmilch	FMS, 6,3%ig	116 (2,9)	81 (2,6)
Frauenmilch	FM 85, 2,5%ig	55 (1,4)	32 (1,0)
Frauenmilch	FM 85, 5,0%ig	81 (2,0)	49 (1,6)
Frauenmilch	FM 85, 7,5%ig	107 (2,7)	66 (2,1)

Angaben in Klammern Wert in mmol/100ml

^a Errechnet nach Herstellerangaben. Der Gehalt der Frauenmilch ist starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterworfen. Für die Berechnung wurden die Messungen von Wharton 1987 zugrunde gelegt

Frühgeborenenformula (■ Tabelle 8.8) oder supplementierte Muttermilch (■ Tabelle 8.9) haben zwar einen höheren Ca-/P-Gehalt als Anfangsnahrung (■ Tabelle 8.8), trotzdem bleibt die Zufuhr unterhalb der intrauterinen Versorgung (■ Tabelle 8.10).

Kalkulation der Zufuhr

Kalzium hat eine Resorptionsrate von ca. 50%, P von ca. 80% bei Muttermilchernahrung. Wird eine mittlere Wachstumsgeschwindigkeit angenommen, so kann (auf der Grundlage der Daten der intrauterinen Zufuhr; Greer u. McCormick 1988; Ziegler et al. 1976) eine Zufuhr von **240–320 mg Ca/kg KG und Tag** sowie **130–160 mg P/kg KG und Tag** geschätzt werden. Auch diese Werte können wegen der großen intra- und interindividuellen Schwankungen (35–80%) nur als grober Anhalt dienen (Ehrenkranz et al. 1985; Liu et al. 1989). Bei Formulaernahrung ist die Bioverfügbarkeit geringer.

In der Literatur sind vielfach niedrigere Werte publiziert, die z. T. auf Konferenzkonferenzen festgelegt wurden. Hierbei ist zu bedenken, dass auch

■ **Tabelle 8.10.** Beispiele für die Kalzium-/Phosphatzufuhr bei unterschiedlicher enteraler Ernährung

	Kalzium (Ca) Ca-/P-Zufuhr in mg bei Ernährung mit 160 ml/kg KG und Tag	Phosphat (P)
Frauenmilch ^a	48 ^a	24 ^a
Anfangsnahrung (MW)	88	53
Frühgeborenenformula (MW)	160	86
Frauenmilch + Eoprotin, 3%ig	109	38
Frauenmilch + FMS, 4,2%ig	139	94
Frauenmilch + FM85, 5%ig	130	78

Bei einer Nahrungszufuhr von 160 ml der genannten Nahrung/kg KG und Tag ergibt sich rechnerisch die angegebene Zufuhr an Ca. Angaben jeweils bezogen auf mg/kg KG und Tag
MW Mittelwert

^a Für die Berechnung wurden die Messungen von Wharton 1987 zugrunde gelegt.

heute noch wenig experimentelle Daten über den wirklichen Bedarf vorliegen, und dass die Empfehlungen auf Basis der Daten vor 1990 mit Sicherheitsabschlüssen erfolgten. Unter Einbeziehung der in der Literatur verfügbaren Angaben empfiehlt Koo (1993) eine **Zufuhr** von 120–230 mg Ca/kg KG und Tag sowie von 60–140 mg P/kg KG und Tag. Diese Angabe deckt sich gut mit den oben unter Berücksichtigung der Resorptionsraten aus der intrauterinen Zufuhr berechneten Werten.

Wichtiger als Spekulationen über die optimale Zufuhr bei einer theoretischen mittleren Wachstumsgeschwindigkeit scheint die individuelle Anpassung an den wechselnden tatsächlichen Bedarf des behandelten Frühgeborenen zu sein (■ Tabelle 8.10).

- **Keine der für Frühgeborene geeigneten Nahrungen (Muttermilch/Formula) führt zu einer wünschenswerten Ca/P-Zufuhr bei Frühgeborenen.**

Einflussgrößen auf den Ca/P-Stoffwechsel Wachstumsgeschwindigkeit

Bei der oben angegebenen intrauterinen Ca-/P-Zufuhr ist ein Mittelwert angegeben, der ein gleichmäßig geradliniges Körperwachstum voraussetzt. Die extrauterine Entwicklung unterliegt jedoch stärkeren Schwankungen als die intrauterine. Solche hohen Tagesschwankungen wurden durch Messungen der tatsächlichen extrauterinen Wachstumsgeschwindigkeit von reifen Neugeborenen, Kleinkindern und Jugendlichen (Bernardi et al. 2003; Walli et al. 1980) bestätigt. Bei Frühgeborenen ist die Wachstumsgeschwindigkeit und die damit einhergehende Schwankungsbreite (z. B. langsames Wachstum bei Infektionen, Aufholwachstum) im Vergleich zu anderen pädiatrischen Patienten am höchsten. Das resultiert daraus, dass Frühgeborene besonders empfindlich auf äußere Reize reagieren. Die zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit bewirkt jeweils eine gleichgerichtete Veränderung des Ca-/P-Bedarfes. Die angegebenen intrauterinen Bedarfswerte können darum nur als grober Anhalt für den durchschnittlichen individuellen Ca/P-Bedarf bei intrauterinen Wachstumsraten dienen.

Resorption und Bioverfügbarkeit

Neben dem absoluten Ca-/P-Gehalt wird die Resorption durch die Komposition der verabreichten Nahrung beeinflusst (Bronner et al. 1992; Carnielli et al. 1996). Bei einer starken Schwankungsbreite wird für klinische Belange i. Allg. von einer 50%igen enteralen Ca-Resorption und einer 80%igen P-Resorption ausgegangen, auch wenn die Aufnahme aus Formulanahrung niedriger liegt.

Vitamin D

Bei VLBW-Frühgeborenen mit Osteopenie oder/und Frakturen (Geburtsgewicht <1.500 g) wurden bei einer Vitamin-D-Zufuhr von 400 IE/Tag bei enteraler Ernährung (20 IE/kg KG und Tag Vitamin D bei parenteraler Ernährung) physiologische 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel gemessen (kein Unterschied zur altersgleichen Kontrollgruppe ohne Osteopenie oder/und Frakturen; Koo et al. 1989). Bei der in Mitteleuropa üblichen Supplementation von 1.000 IE Vitamin D/Tag bei Frühgeborenen kann von einer überschießenden Vitamin-D-Zufuhr ausgegangen werden. Daher ist die Vitamin-D-Versorgung nicht der limitierende Faktor für die Knochenmineralisation.

Ca/P-Relation

Kalzium und Phosphat mineralisieren den Knochen in einem festen Verhältnis von 5:3 (Apatit). Ist die Ca-Zufuhr zu gering, so wird renal vermehrt P ausgeschieden und umgekehrt. Kalzium-Phosphat-Imbalancen lassen sich bei der Berücksichtigung des physiologischen Bedarfes vermeiden. Bei ausgeglichenem Ca/P-Verhältnis sollte eine feste Mischung zur Supplementation verwendet werden.

Risikogruppen

Je unreifer ein Frühgeborenes, desto höher ist die Gefahr der Entwicklung einer klinisch relevanten Osteopenie.

Aus praktischen Gründen eignet sich das Geburtsgewicht besser als das Gestationsalter zur individuellen Risikoabschätzung, da hier auch »Small-for-gestational-age- (SGA-)Frühgeborene« mit Aufholwachstum der richtigen Risikogruppe zugeordnet werden können. Es empfiehlt sich 2 Risikogruppen zu unterscheiden:

1. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht >1.500 g:
Hier bildet sich bei unkompliziertem Nahrungsaufbau in der Regel lediglich eine milde Osteopenie. Eine routinemäßige Supplementation mit Ca/P ist nicht erforderlich. Der Ca-/P-Stoffwechsel dieser Patientengruppe sollte bis zu einem Geburtsgewicht von 1.800 g überwacht werden.
2. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1.500 g:
Sind gefährdet, regelmäßig eine Frühgeborenenosteopenie zu entwickeln. Diese Gruppe sollte mit Ca/P supplementiert werden.

Supplementation

Die Entstehung einer Frühgeborenenosteopenie kann durch eine individuell angepasste Ca-/P-Supplementation am sichersten verhindert werden (Greer u. McCormick 1988; Pohlandt 1994c; Trotter u. Pohlandt 2002). Hierbei muss die Zufuhr dem tatsächlichen Bedarf, der von Tag zu Tag mit der Wachstumsgeschwindigkeit variiert, angepasst werden. So können auch eine Überdosierung und deren Folgen minimiert werden.

Um die Vorteile der individuellen Prophylaxe nicht durch Nachteile der Überwachung aufzuheben, ist eine wenig invasive Kontrollmethode notwendig. Des Weiteren darf das Supplementationsschema nicht kompliziert sein, um es im klinischen Alltag sicher und ohne Fehldosierungen anwenden zu können.

Individuelle Bedarfsabschätzung

Zur Abschätzung des aktuellen Bedarfes kann die renale Ca-/P-Elimination genutzt werden (Karlen et al. 1985). Im Urin kann hierzu eine Vielzahl von Quotienten errechnet werden (Koo 1993). Bei Supplementation mit einer festen Ca/P-Relation reicht die Bestimmung des Ca/Kreatinin- (Crea-)Quotienten jedoch aus. Er wirkt sich stabilisierend auf die Ergebnisse der Ca-Urin-Messung aus und bietet eine Möglichkeit zur unkomplizierten individuellen Steuerung (Matos et al. 1997; Pohlandt 1994c; Sargent et al. 1993). Bei einer Therapie mit Diuretika kann die renale Ca-Ausscheidung erhöht sein (Hufnagle et al. 1982) und einen falsch-hohen Ca/Crea-Quotienten verursachen.

Die AP im Plasma (Erhöhung bei zunehmender Aktivierung von Osteoklasten bei niedriger Ca-/P-Zufuhr und Mobilisation von Ca/P aus den Knochenspeichern) kann neben der Knochendichtemessung als Langzeitgröße zur Beurteilung der Knochenmineralisation herangezogen werden. Eine Isoenzymbestimmung der AP kann bei unklarem Befund die Genese der erhöhten AP-Aktivität klären.

- ! Die Urinmessungen werden durch Medikamente, die auf die Niere wirken (z. B. Diuretika), beeinflusst. Daher sind in regelmäßigen Abständen die Ca-/P-Spiegel zu kontrollieren.

Risiken bei Kalziumsupplementation

Nephrokalziosen unter Ca-Supplementation sind beschrieben. Sie scheinen aber unter überwachter Supplementation ein seltenes Ereignis zu sein (Saarela et al. 1999). Bei individueller Dosisanpassung der Ca-/P-Supplementation wurden Nephrokalziosen noch seltener beobachtet als bei gleichmäßiger Supplementation (Trotter u. Pohlandt 2002). Eine besondere Gefahr stellt die gleichzeitige Therapie mit Diuretika für die Entwicklung einer Nephrokalzinose dar (Trotter u. Pohlandt 2002).

Des Weiteren sind gastrointestinale Symptome denkbar, wurden aber bei dem angegebenen Vorgehen der individuellen Ca-/P-Supplementation nicht beobachtet.

- Die Veränderung der Nahrungszusammensetzung (z. B. bei Ca-/P-Supplementation) kann die Resorption anderer Nahrungsbestandteile verändern.

Der Zusatz von Ca und P zur enteralen/parenteralen Nahrung führt zu einer Erhöhung der Osmolarität.

Vor- und Nachteile verschiedener Darreichungsformen

Zur Ca-/P-Supplementation stehen verschiedene Darreichungsformen zur Verfügung:

- Pulver: Kalziumglycerophosphat, Kalziumglukonat.
- Flüssigkeiten: Kalziumglukonat 10%ig/20%ig: 1 ml enthält 0,25/0,5 mmol Ca. Glycerophosphat-Na-Konzentrat: 1 ml enthält 1 mmol P, 2 mmol Na!

Flüssige Supplemente lassen sich einfach auflösen und mischen als pulverisierte Präparate. Auch die Verluste durch Anlagerung an Flasche und Sauger/Magensonde sind geringer. Pulver dagegen bietet den Vorteil einer geringeren Volumenbelastung der Frühgeborenen. Moyer-Mileur et al. (1992) verglichen die Wirksamkeit von flüssigen und pulverisierten Ca-/P-Supplementen. Die mit Pulver supplementierten Frühgeborenen zeigten eine geringfügig höhere Knochenmineralisation im Vergleich zur Kontrollgruppe.

8

Kurzanleitung

Ca/P-Supplementation

Wer?	Alle Frühgeborenen <1.500 g Geburtsgewicht
Beginn	Nach komplettem enteralen Nahrungsaufbau
Ende	Nach Vollendung des korrigierten dritten Lebensmonats (wenn keine Osteopenie vorliegt)
Supplement	Ca-/P-Pulver + Füllstoff portioniert auf 52,5 mg/ Einheit (=1 Kaps.) Herstellung durch (Krankenhaus-)Apotheke
Zusammensetzung	1 Einheit enthält ca: 10 mg (0,25 mmol); P: 7,5 mg (0,25 mmol)/Einheit
Inhaltsstoffe	Mannit 99,5 Teile, Silizium-TDF-Oxid 0,5 Teile
Steuerung	Nach Ca/Crea-Quotienten im Spontanurin (Ca/Crea×8,8)=mmol/g. Ziel 20–35 mmol/g (Sargent et al. 1993)
Dosissteigerung	Wenn Ca/Crea-Quotient <20
Dosisreduktion	Wenn Ca/Crea-Quotient >35
Keine Dosisänderung	Wenn Ca/Crea-Quotient zwischen 20–35



<i>Empfohlene maximale Supplementation bei AP >7 mmol und Ca/Crea-Quotienten <20</i>	Maximaldosierung, 4 Einheiten/Mahlzeit. (Entspricht bei 12 Mahlzeiten 12-mal 40 mg Ca/Tag bzw. 30 mg P/Tag)
<i>Empfohlene maximale Supplementation bei AP <7 mmol und Ca/Crea-Quotienten <20</i>	12-mal 30 mg Ca/Tag bzw. 22,5 mg P/Tag (entspricht 3 Einheiten/Mahlzeit bei 12 Mahlzeiten/Tag)
Durchführung	Beginn nach komplettem Nahrungsaufbau Bei Ca/Crea-Urinquotient unter 20 mmol/g, Beginn mit max. 6(-8)×52,5 mg (60 mg Ca/45 mg P), unabhängig vom Gehalt der enteralen Ernährung Dosisanpassung nach erneuter Messung eine Woche nach Beginn der Supplementation Änderung jeweils maximal um 1 Einheit/Mahlzeit/Tag
Überwachung	
Alle 14 Tage	Ca/Crea-Quotienten in Spontanurin Nach Dosisänderung der Ca-/P-Zufuhr Kontrolle nach 7 Tagen. Zielquotient 20–35 mmol/g Cave: Diuretika steigern die Elektrolytausscheidung und führen zu einem falsch-hohen Ca/Crea-Quotienten (Hufnagle et al. 1982) Alkalische Phosphatase (Normalbereich <7 mmol/l) Plasma-Ca- (Normalbereich) und Phosphatspiegel alle 14 Tage
Alle 4 Wochen	Sonographie der Nieren (Ausschluss Nephrokalzinose)

- — Dosisanpassung nach Ca/Crea-Quotient. Bei »aus der Reihe« fallenden Ca/Crea-Spiegeln vor einer Dosissteigerung zunächst Kontrollbestimmung durchführen.



- Bei auffälligen Plasma-Ca- oder -P-Spiegeln zunächst diese durch Dosisanpassung in den Normalbereich bringen. Unphysiologische Ca-/P-Plasma-Spiegel sind als Spätzeichen einer inadäquaten Zufuhr nach Überschreiten der Regulationsmöglichkeiten des Organismus zu interpretieren (unabhängig vom Ca/Crea-Quotienten im Urin).
- Wird die Ca/P-Relation bei der Zufuhr nicht berücksichtigt, so führt ein relativer P-Mangel zu einer überschießenden renalen Ca-Ausscheidung und umgekehrt. (Bei der Supplementation mit Ca-/P-Kapseln in fester Relation kann dies ohne zusätzliche Zufuhr aber nicht passieren.)

! Bei ungewöhnlich niedrigen AP-Spiegeln Zn-Mangel als Ursache in Erwägung ziehen. (Alkalische Phosphatase ist ein Zn-abhängiges Metalloenzym.)

! Die im eigenen Labor bestimmten Normalwerte beachten. Der Testergebnis sind labor- und methodenabhängig. Einheiten der Ergebnisangabe des eigenen Labors vor Anwendung der Anleitung beachten.

8.2.4 Eisensupplementation

Frühgeborene haben einen höheren Eisen- (Fe-)Bedarf im Vergleich zu anderen Patientengruppen. Die Fe-Supplementation ist bei Frühgeborenen auch bei enteraler Ernährung akzeptiert. Es konnte gezeigt werden, dass durch prophylaktische Fe-Supplementation die Inzidenz von Frühgeborenenanämien vermindert werden kann (wie auch durch eine Minimierung der Blutentnahmen auf das Notwendigste). Es hat sich die enterale Supplementation aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <2.500 g in einer Dosierung zwischen 4 mg Fe²⁺/kg KG und Tag sowie 6 mg Fe²⁺/kg KG und Tag, verteilt auf 3 Gaben, bewährt. Die Dosis kann individuell nach Ferritinspiegel (► Abschn. »Monitoring«) oder nach Transferrinsättigung (Zielbereich 30–80%) kontrolliert werden. Die Fe-Supplementation kann bis auf 9(–12) mg Fe²⁺/kg KG und Tag, angepasst an den individuellen Bedarf, gesteigert werden. Das weitere Monitoring umfasst die Kontrolle des BB und der Retikulozyten.

- ! Eisen reizt den Gastrointestinaltrakt und hat das Potenzial zur Erhöhung des Radikalmetabolismus. Eine Fe-Supplementation sollte erst nach komplettem enteralem Nahrungsaufbau begonnen werden. Bei Verdacht auf nekrotisierende Enterokolitis (NEC) oder systemische Infektionen sollte die enterale Fe-Supplementation darum ausgesetzt werden.

Dosis

Zur Prophylaxe einer Frühgeborenenanämie kann mit einer Supplementation zwischen **4–6 mg Fe²⁺/kg KG und Tag verteilt auf 3 Gaben** begonnen werden. Die maximale Dosierung wird in verschiedenen Kliniken sehr unterschiedlich gewählt. Es liegen keine evidenzbasierten Daten über die Inzidenz von (gastrointestinalen) Nebenwirkungen mit steigender enteraler Fe-Zufuhr vor. Häufig ist eine **maximale Zufuhr bis 9(–12) mg Fe²⁺/kg KG und Tag** verteilt auf 3 Gaben.

Dauer

Die Wachstumsgeschwindigkeit im korrigierten dritten Lebensmonat nähert sich (bei unkompliziertem Verlauf) der Wachstumsgeschwindigkeit eines Termingeborenen. Der Fe-Bedarf sollte nun mit der üblichen enteralen Nahrung (Muttermilch/Formula) gedeckt sein.

Beispiel für die praktische Umsetzung

- Tabelle im Anhang.

Monitoring

Die enteral supplementierte Fe-Dosis sollte dem individuellen Bedarf angepasst werden. Zur Anpassungskontrolle kann neben dem HKT-Wert oder dem BB (Anämie) und der Retikulozytenzahl (Verwertung des Fe zur Erythropoese) der Ferritinspiegel oder die Transferrinsättigung bestimmt werden, um eine Fe-Überladung oder -depletion zu vermeiden. Bei unkompliziertem Verlauf genügt eine Bestimmung alle 14 Tage.

- Nach Ferritinspiegel: Ferritin <100 ng/ml Fe-Supplementation ↑; Ferritin >500 ng/ml Fe-Supplementation ↓.
- Nach Transferrinsättigung: Zielbereich 30–80%. Berechnung Transferrinsättigung: Serumeisen [$\mu\text{mol/l}$] $\times 5,58$: Transferrin [g/l] $\times 1,25$.

- Die Höhe der Fe-Supplementation ist abhängig von der weiteren supportiven Therapie (**Behandlung mit Erythropoetin**) zur Prophylaxe der Frühgeborenenanämie. Zwar konnte gezeigt werden, dass durch frühzeitigen Einsatz von Erythropoetin (250 IE s.c. 3-mal/Woche) die Transfusionsfrequenz bei Frühgeborenen (<1.000 g Geburtsgewicht) gesenkt werden konnte (Maier et al. 2002). Der Einsatz von Erythropoetin wird aber zunehmend kritisch hinterfragt, da die Entwicklung von Antikörpern, getriggert durch Erythropoetinmedikation, beobachtet wurde (Casadevall 2003; Macdougall 2004).

8.2.5 Vitamin- und Spurenelementsupplementation bei Neu- und Frühgeborenen

8
S. Colling

Vitamine Bedarf

Bei Neugeborenen ist die Vitaminkonzentration im Plasma abhängig

- von der Ernährung der Schwangeren (Baker et al. 1975),
- vom placentaren Transport und dem Geburtszeitpunkt (Tsang 1985).

Der Vitaminbedarf bei **reifen Neugeborenen** wird zusätzlich bestimmt durch

- die Wachstumsgeschwindigkeit,
- die intestinale Absorption.

Bei reifen Säuglingen und Frühgeborenen kann aufgrund der unzureichenden Datenlage der Vitaminbedarf nur geschätzt werden. Als Maßstab für die tägliche Vitaminszufuhr bei gesunden Neugeborenen und Säuglingen wird der Vitamingehalt in Muttermilch zugrunde gelegt (Food and Drug Administration 1985), da darunter [mit Ausnahme der Vitamine D (Daaboul et al. 1997; Kreiter et al. 2000) und K (Greer 2000)] kein Vitaminmangel beobachtet wird.

! Der Vitamingehalt in Muttermilch schwankt tageszeitlich und interindividuell stark. In Formulanahrung wird der Gehalt bewusst höher als in Muttermilch eingestellt, da die Vitaminkonzentration durch Lagerungszeit, Licht- und Hitzeeinfluss beeinträchtigt wird. Außerdem ist die Resorption im Vergleich zu Muttermilch oft niedriger, und ein Teil der Vitamine wird an Flasche und Schnuller adsorbiert.

Ein erhöhter Vitaminbedarf bei **Frühgeborenen** ist bedingt durch:

- die Unreife der Organsysteme zur Speicherung und Verstoffwechselung von Vitaminen (Greene u. Smith 1993),
- niedrige Körperspeicher (Baydas et al. 2002; Orzalesi 1987; Wu u. Chou 2001),
- die erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit.

Orale Vitaminsupplementation

Der Gehalt an Vitaminen in Muttermilch ist an den Bedarf von Termingeborenen adaptiert und reicht an den geschätzten Bedarf bzw. die gängigen Empfehlungen von Frühgeborenen nicht immer heran (Tsang et al. 1993). Darum wird bei den besonders leichten Frühgeborenen (<1.500 g Geburtsgewicht) eine orale Vitaminsupplementation empfohlen. Es gibt jedoch keine einheitliche Meinung über die Dauer der oralen Supplementation.

Kurzanleitung

Vitaminsupplementation

- Wir beginnen mit der enteralen Supplementation, wenn der Nahrungsaufbau zu 50% abgeschlossen ist, und empfehlen die Fortführung bis zum 3. Lebensmonat.
- Bei Neugeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung (SGA) empfehlen wir ebenfalls eine Vitaminsupplementation bis zum 3. Lebensmonat.
- Zur Supplementation empfehlen wir die Verwendung einer Multivitaminpräparation; ■ Tabelle 8.11, 8.12)

Vitamin-K-Prophylaxe.

- Die Supplementation von Vitamin K sollte bei allen Frühgeborenen <35 Schwangerschaftswoche (SSW) und kranken Reifgeborenen wegen der unklaren enteralen Resorption bei den ersten beiden Gaben als subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Gabe erfolgen (Greer 1995).

Tabelle 8.11. Fettlösliche Vitamine

Vitamine	Einheiten	Parenteral		Enteral		
		Empfohlene parenterale Zufuhr für Früh- und Reifgeborene <3 kg KG pro kg KG und Tag ^a	Empfohlene parenterale Zufuhr für Reifgeborene und Kinder bis 11 Jahre. (Tagesdosis) ^a	Gehalt in Vitalipid Infant (pro ml)	Empfohlene enterale Zufuhr für Reifgeborene und Kinder bis 11 Jahre. (Tagesdosis)	Gehalt in Multibionta pro 0,5 ml (=15 Trpf.)
Vitamin A	IE	500	700	230	1.000	2.500
Vitamin D	IE	160	400	40	100	500
Vitamin E (α -Tocopherol)	mg	2,8	7	0,64	3,0	2
Vitamin K	μ g	80	200	20	50	k.A.

^a Empfehlungen für die parenterale Tagesdosis an Vitaminen (American Society for Clinical Nutrition 1988).

Dosierung: Vitalipid Infant: 1 ml/kg KG und Tag i.v., maximal 10 ml/Tag (Herstellerngabe).

Multibionta: 3-mal/Tag 4–8 Trpf. pro kg KG und Tag p.o Säuglinge / Kleinkinder; 3-mal 8 Trpf. pro Tag bei älteren Patienten (Herstellerngabe). Als Supplement für Frühgeborene hat sich eine Dosierung von 1 Trpf. pro 500 g KG am Tag verteilt auf 3 Gaben bewährt.

Caution: Multibionta ist hyperosmolar. Zusatz frühstens ab einer Nahrungsmenge von 5–7 ml Muttermilch/Formula pro Mahlzeit.

k.A. keine Angabe.

■ **Tabelle 8.12.** Wasserlösliche Vitamine

Vitamine	Parenteral		Enteral			
	Einheiten	Empfohlene parenterale Zufuhr für Frühgeborene <3 kg KG pro kg KG und Tag ^a	Empfohlene parenterale Zufuhr für Reifgeborene und Kinder bis 11 Jahre. (Tagesdosis) ^a	Gehalt in Soluvit N (pro ml)	Empfohlene enterale Zufuhr für Reifgeborene und Kinder bis 11 Jahre. (Tagesdosis)	Gehalt in Multibionta pro 0,5 ml (=15 Trpf.)
Vitamin B ₁	µg	350	1.200	250	300	1.000
Vitamin B ₂	µg	150	1.400	360	180	400
Vitamin B ₆	µg	180	1.000	400	180	2.000
Vitamin B ₁₂	µg	0,3	1	0,5	0,3	k.A.
Biotin	µg	6	20	6	6	k.A.
Vitamin C	mg	25	80	10	20	50
Folsäure	µg	56	140	40	50	k.A.
Niacin	mg	6,8	17	4	5	15
Pantothenensäure	mg	2	5	1,5	1,5	5

^a Empfehlungen für die parenterale Tagesdosis an Vitaminen (Greene et al.1988).

Dosierung: Soluvit N: 1–2 ml/kg KG und Tag i.v., maximal 10 ml/Tag (Herstellerangabe).

Multibionta: 3-mal/Tag 4–8 Trpf. pro kg KG und Tag p.o Säuglinge/Kleinkinder; 3-mal 8 Trpf. pro Tag bei älteren Patienten (Herstellerangabe). Als Supplement für Frühgeborene hat sich eine Dosierung von 1 Trpf. pro 500 g KG am Tag verteilt auf 3 Gaben bewährt.

Cave: Multibionta ist hyperosmolar. Zusatz frühstens ab einer Nahrungsmenge von 5–7 ml Muttermilch/Formula pro Mahlzeit. k.A. keine Angabe.

- Bei gesunden reifen Neugeborenen bringt eine intramuskuläre Gabe keine Vorteile gegenüber einer oralen Supplementation (Baker et al. 1975).
- Verabreichung von 1 mg Vitamin K i.v. oder i.m. am 1., 7. und 28. Lebenstag an alle kranke Neugeborenen (Hanawa 1992; Sutor et al. 1990).
- Verabreichung von 2 mg Vitamin K p.o. bei gesunden Termingeborenen.

Die Dosis der intravenösen Vitamin-K-Prophylaxe ist Gegenstand der Diskussion. Die Vitamin-K-Spiegel bei Frühgeborenen nach einmaliger Gabe am 1. Lebenstag (1 mg Vitamin K i.m.) waren höher als bei Reifgeborenen (Kumar et al. 2001).

Vitamin D/Rachitishprophylaxe. Die Vitamin-D-Prophylaxe mit 500 IE Vitamin D/Tag p.o. ab dem 7. Lebenstag scheint auch zur Vorbeugung bei sehr unreifen Frühgeborenen (<1.500 g) auszureichen (Koo et al. 1989). Bei reifen Neugeborenen reicht eine orale Vitamin-D-Prophylaxe von 200 IE/Tag aus (Gartner u. Greer 2003).

Vitamin E. Ob eine Mangelversorgung von Vitamin E bei Säuglingen (v. a. bei Frühgeborenen) zur Peroxidation der Erythrozytenmembran durch O₂-Radikale (Koo et al. 1989) führen und eine verstärkte Hämolyse zur Folge haben kann, wird diskutiert. Der Bedarf an Vitamin E wird stark beeinflusst von der Menge an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, da Vitamin E deren Peroxidation hemmt. Die empfohlene Ratio von α -Tocopherol/»polyunsaturated fatty acids« (PUFA) beträgt 0,7–1 bei Frühgeborenen (Gross 1993).

Vitamin A. Vitamin A kann nach Zufuhr hoher Dosen (25.000 IE/Tag chronisch oder 100.000 IE einmalig; Food and Drug Administration 1985; Perrotta et al. 2002) eine Intoxikation hervorrufen. Symptome sind intrakranielle Drucksteigerung, Hepatomegalie, mukokutane Läsionen, Anämie und Thrombozytopenie.

Spurenelemente

Bedarf

- Bedarf nur bei einigen »klinisch relevanten« Spurenelementen untersucht [z. B. Zink (Zn)]; in der Regel reichen die Daten nur zur groben Orientierung.

- Bisher gibt es wenig Daten zur Änderung des Bedarfes an Spurenelementen bei Erkrankungen (antioxidativer Stoffwechsel/Förderung der Immunkompetenz?).
- Wichtig ist nicht nur die absolut zugeführte Menge, sondern auch die Bindungsform (Speziation; organische/anorganische Verbindung) → andere Kinetik und andere Verteilung auf die Körperkompartimente (z. B. Selen; Tinggi 2003).

Für Früh- und Neugeborene gilt im Besonderen:

- Bei gesunden reifen Neugeborenen ist die Zufuhr über Muttermilch bzw. Formulanahrung ausreichend (Kersting u. Alexy 2000).
- Probleme bei Frühgeborenen:
 - Niedrige Körperspeicher bei Geburt. (Auffüllen der Körperspeicher beginnt erst im letzten Schwangerschaftstrimenon.)
 - Wahrscheinlich höherer Bedarf als reife Neugeborene wegen schnellem postnatalen Wachstum; jedoch ungenügender Kenntnisstand über genaue Bedarfsmenge an Spurenelementen.
 - Resorption über den Darm sehr variabel → Änderung der Resorption durch Eingriff in die Zusammensetzung der Nahrung. (Bei Hydrolyse der Eiweiße sinkt z. B. die Bioverfügbarkeit von Selen; Jochum et al. 1995. Bessere Bioverfügbarkeit von Zn aus Muttermilch als aus Formulanahrung auf Kuhmilchprotein- oder Sojaproteinbasis; Lombeck u. Fuchs 1994; Pabon u. Lonnerdal 2000.)

Der häufigste Spurenelementmangel ist im Säuglingsalter der **Zn-Mangel**. Die typischen Symptome werden bei schnell wachsenden Frühgeborenen und/oder Säuglingen nach Verlust von Körperflüssigkeiten beobachtet. Wenn möglich, sollte die Diagnose durch Messung der Plasma-Zn-Spiegel gesichert werden. Die Therapie erfolgt durch enterale Zn-Supplementation, z. B. durch Zinkorotat (Krankenhausapotheke), oder durch enterale Verabreichung der Injektionslösung Unizink.

Orale Spurenelementsupplementation

Eine orale Spurenelementsupplementation wird nur bei einer nachgewiesenen Mangelversorgung an einzelnen Spurenelementen empfohlen.

Der Bedarf an Spurenelementen wird sowohl durch Muttermilch als auch durch Formulanahrung bei reifen und gesunden Neugeborenen gedeckt,

trotz oft unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten in den verschiedenen Produkten (Kersting u. Alexy 2000).

Für Frühgeborene stehen dazu keine ausreichenden Daten zur Verfügung. Untersuchungen zur Resorption von einzelnen Spurenelementen, z. B. Zn, berichten widersprüchliche Aussagen zur Deckung des Bedarfes bei Frühgeborenen (Obladen et al. 1998; Rodriguez-Rodriguez et al. 2000; Wauben et al. 1999).

Eine generelle orale Spurenelementsupplementation ist daher derzeit nicht wissenschaftlich zu untermauern.

Eine orale Fluoridsupplementation wird derzeit kontrovers diskutiert. In den USA, aber auch in Deutschland, wird die zusätzliche orale Zufuhr aufgrund des Fluoroserisikos und des geringen präventiven Effektes auf die Zähne vor dem Zahndurchbruch kritisch betrachtet (Burt 1999; Newbrun 1999). Möglicherweise ist die lokale Anwendung von Fluorid effektiver und weniger von Nebenwirkungen belastet.

Die ■ Tabellen 8.13 und 8.14 fassen den Gehalt der einzelnen Spurenelemente in Muttermilch und Formula zusammen und geben Zufuhrempfehlungen für Früh- und Neugeborene, reife Neugeborene und Kinder.

Richtlinien für die Substitution und Supplementation von Spurenelementen

- Bei ausgewogener mitteleuropäischer Kost und Lebensführung der Mütter wird der Spurenelementbedarf reifer gesunder Neugeborener ausreichend durch die Muttermilch gedeckt
- Dies gilt für muttermilchernährte Frühgeborene (Ausnahme: Zn-Mangel bei muttermilchernährten Frühgeborenen möglicherweise von anderen Faktoren als Zn-Konzentration in Muttermilch abhängig? Schnelleres Wachstum und erhöhter Bedarf?)
- Bei Frühgeborenen empfiehlt sich eine Eisensupplementation von 5 mg/kg KG/Tag bis max. 15 mg/kg KG/Tag bis zum korr. 3. Lebensmonat
- Hinsichtlich langzeitiger parenteraler Ernährung von Früh- und Reifgeborenen ist eine Substitution mit dem kommerziellen Spurenelementgemisch Inzolen-Infantibus sine NaK in der Dosierung 0,5 ml/kg KG für den Bedarf ausreichend. (In der Regel gutes Gedeihen, wenn auch



■ **Tabelle 8.13.** Spurenelemente/Empfehlungen für Früh- und Neugeborene

Spurenelement	Parenteral		Enteral			
	Empfohlene parenterale Zufuhr für Früh- und Reifgeborene <3 kg KG ^a [µg pro kg KG und Tag]	Gehalt in Peditrace [µg/ml]	Gehalt in INZOLEN Infantibus sine NaK [µg/ml]	Empfohlene enterale Zufuhr für Früh- und Reifgeborene ^b [µg/kg KG und Tag]	Gehalt in Muttermilch ^c [µg/100 ml]	Gehalt in einer Frühgeborenen-formula ^e (Beispiel) [µg/100ml]
Zink	400	250	97,4	1.000	153	700
Kupfer	20	20	31,8	120–150	74,5	80
Selen	2–6	6,6	k.A.	1,3–3	3,4	1,9
Chrom	0,2	k.A.	7,8	0,1–0,5	4,2	k.A.
Molybdän	0,25	k.A.	k.A.	0,3	0,2	k.A.
Mangan	1	1	26,9	0,75–7,5	0,7	7,2
Jod	1	1	0,381	30–60	6,5	25
Eisen	k.A.	k.A.	90	k.A.	k.A.	k.A.
Kobalt	k.A.	k.A.	14	k.A.	118	k.A.
Fluor	k.A.	57	0,9	0,1–0,5 mg/Tag ^d	18	k.A.

^a Empfehlung der American Society for Clinical Nutrition 1988.

^b Schätzwerte aus den Kenntnissen über Absorptionsraten nach Ehrenkranz (1989) und der intrauterinen Speicherung nach Widdowson (1988).

^c Nach »Der kleine Souci«, Fachmann, Kraut: Lebensmitteltabellen für die Praxis, deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie (Hrsg), 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

^d Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr (DGE 1991).

^e Prematil.

INZOLEN-Infantibus sine NaK, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH; Alsbach, Peditrace, Fa. Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim. Dosierung 1 ml INZOLEN-Infantibus sine NaK oder Peditrace pro kg KG und Tag bis zu einer Maximalgesamtosis von 10 ml/Tag^e (Herstellernangabe). k.A. keine Angabe.

Tabelle 8.14. Spurenelemente/Empfehlungen für reife Neugeborene und ältere Kinder

Spurenelement	Parenteral		Enteral		Gehalt in einer Anfangsformula ^c (Beispiel) [µg/100ml]
	Empfohlene parenterale Zufuhr für Reifgeborene und Kinder bis 11 Jahre ^b [µg pro kg KG und Tag]	Gehalt in Peditrace [µg/ml]	Gehalt in INZOLEN Infantibus sine NaK [µg pro ml]	Empfohlene enterale Zufuhr für Kinder von 0–4 Monaten ^a . (Tagesdosis)	
Zink	<3 Monate: 250 >3 Monate: 100	250	97,4	5.000 µg/Tag	10–15 mg/Tag 700
Kupfer	20	20	31,8	400–600 µg/Tag	1–2,5 mg/Tag 41
Selen	2	6,6	k.A.	5–15 µg/Tag	15–100 µg/Tag k.A.
Chrom	0,2	k.A.	7,8	k.A.	k.A. k.A.
Molybdän	0,25	k.A.	k.A.	k.A.	k.A. k.A.
Mangan	1	1	26,9	300–600 µg/Tag	1,5–5 mg/Tag 27
Jod	1	1	0,381	50 µg/Tag	120–200 µg/Tag 11
Eisen	>3 Monate: 100	k.A.-	90	6.000 µg/Tag	8–15 mg/Tag 700
Kobalt	k.A.	k.A.	14	k.A.	k.A. k.A.
Fluor	k.A.	57	0,9	0,25 mg/Tag	0,5–2,5 mg/Tag k.A.

^a Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr (DGE 1991).

^b Empfehlung der American Society for Clinical Nutrition 1988.

^c Pre Humana.

INZOLEN-Infantibus sine NaK, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH; Alsibach, Peditrace, Fa. Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim. Dosierung 1 ml INZOLEN-Infantibus sine NaK oder Peditrace pro kg KG und Tag bis zu einer Maximalgesamtosis von 10 ml/Tag^e (Herstellerrangabe). k.A. keine Angabe.

Zufuhr von Spurenelementen nicht ganz den Empfehlungen der American Society for Clinical Nutrition entsprechend.)

- Bei Kindern ist eine Substitution mit Spurenelementen aufgrund ihrer Körperspeicher erst bei langfristiger parenteraler Ernährung (>2 Wochen) erforderlich (mit einem enteralen Nahrungsanteil < 50%; ► Abschn. 4.3.3)
- Parenterale Substitution von Spurenelementen bei Neonaten mit parenteraler und teilparenteraler Ernährung (i.v.-Anteil >50%) ab dem 5. Lebenstag (oder mit dem Beginn der Gewichtszunahme; ► Abschn. 4.3.3)

8.2.6 Frühgeborenenhyperkaliämie

F. Jochum

Die Hyperkaliämie bei Frühgeborenen kann unterschiedliche Ursachen haben. Eine Spezialform im Frühgeborenenalter ist die bislang in ihrer Pathophysiologie nicht geklärte »nonoligurische Hyperkaliämie« (Fusch u. Jochum 2004). Prophylaxe und Therapie sind unabhängig von der Genese gleich.

Definition

Serumkalium >6,0 mmol/l oder typische Elektrokardiogramm- (EKG-)Veränderungen bei niedrigeren Kalium- (K-)Spiegel und Imbalancen anderer Elektrolyte.

Äthiologie

Zu hohe Zufuhr, Niereninsuffizienz, Energiemangel, (Pseudo)hypoaldosteronismus, Hämolyse, schwere Infektion, Gewebsuntergang. Die Genese der »nonoligurischen Hyperkaliämie« des Frühgeborenen ist unbekannt.

Symptome

Adynamie, Ileus, muskuläre Schwäche, Herzrhythmusstörungen (von vermehrten Extrasystolen bis Kammerflimmern).

Im EKG: Zelt T, QRS-Verlängerung, AV-Block. Besondere Vulnerabilität bei Katecholamintherapie.

Diagnostik

Bestimmung der Plasmaelektrolyte, Elektrokardiographie.

Prophylaxe

Frühgeborene

Der frühzeitige Beginn der Aminosäurezufuhr mit der (teil)parenteralen Ernährung von Frühgeborenen (ab Geburt) mit 0,5–1 g/kg KG und Tag führt zu einer Erhöhung der renalen Durchblutung und zu einer Senkung von behandlungsbedürftigen Hyperkaliämien bei Frühgeborenen.

Alle Patienten

Beim Beginn einer parenteraler Ernährung bei Patienten mit unbekannter Anamnese vor einer Kaliumsupplementation zunächst die erste Miktion und die Plasma-K-Spiegel abwarten. Erst bei unauffälliger Urinausscheidung und/oder K-Spiegeln der Infusion bedarfsgerecht K zusetzen.

■ ■ ■ Therapie der Frühgeborenenhyperkaliämie

1. K-Zufuhr beenden.
2. Wenn erforderlich, Notfalltherapiemaßnahmen (klinisch relevante Herzrhythmusstörungen).
3. Ursachensuche.
4. Therapie (vgl. unten) ja nach Klinik.

Kurzfristiger Effekt (Notfallmaßnahmen)

- Kalziumglukonatsupplementation 10%ig: 0,5–1 ml/kg KG langsam (5 min) i.v. Hochnormale Kalzium-(Ca-)Spiegel anstreben. Wenn Plasma-Ca-Spiegel >3 mmol, nur noch geringer Effekt. Wirkt sofort. Wirkung hält ca. 10–15 min an. **Cave:** hyperosmolar.
- Salbutamol: 5–10 µg/kg KG als Kurzinfusion 20 min (oder im Notfall inhalativ, wenn kein Zugang vorhanden). Wirkt nach 20–30min. Wirkung hält für 15–60 min an.
- Natriumbikarbonat 8,4%ig [1ml=1 mmol] (bei Neugeborenen auf 4,2% verdünnen): 1–2 mmol/kg KG als Kurzinfusion (über 20 min). Wirkungseintritt nach ca. 20–40min. **Cave:** wirkt nicht bei Niereninsuffizienz; hyperosmolar.
- Infusion mit NaCl 0,9%ig: 10 ml/kg KG in 20 min. i.v. Wirkung prolongiert bei Hyponatriämie.

Langfristige Senkung des Kaliumspiegels

- Glukose-Insulin-Infusion: 0,3–0,6 g Glukose/kg KG (=2–5 ml 10%ige Glukoselösung/kg KG) plus 0,1–0,3 IE Insulin/kg KG über 20 min. Gegebenenfalls als Dauerinfusion weiterführen (1–4 ml/kg KG und Stunde der Glukose-Insulin-Lösung). Wirkungseintritt ab 30-min-Laufzeit. **Cave:** Der Insulineffekt kann durch Anlagerung des Insulins an die Schlauchleitung vermindert werden.
- Diuretikatherapie: Furosemid 1–3 mg/kg KG und Tag i.v. Langsame Senkung der K-Plasma-Spiegel durch vermehrte renale Elimination.
- Resonium-Einlauf: 0,5–1 g/kg KG; mit 2 ml 0,9%iger NaCl-Lösung auf 1 g Resonium verdünnt anwenden. Wirkungseintritt beginnt nach 1 h. Ultima ratio: Peritonealdialyse, Blutaustausch.

8.3 Häufige Ernährungsprobleme des Neugeborenen/Säuglings

H. Kalhoff

8.3.1 Dyspepsie

Defintion

Episodische oder persistierende Beschwerden mit Unwohlsein/Schmerzen im Oberbauch, Völlegefühl (Aufstoßen), Übelkeit.

Pathophysiologie

Im Säuglingsalter häufig Störungen der gastrointestinalen Motilität bzw. beeinträchtigte Digestions- und Resorptionsprozesse; seltener lokale Schleimhautschädigung/Ulkus.

Klinik

Allgemeine Symptome (Unruhe/Irritabilität, Spucken/Aufstoßen, schlechtes Trinken) oder **spezifische Symptome** (u. a. Erbrechen; blutige Stühle/Teerstuhl; Aspirationen; eindeutig epigastrischer Schmerzpunkt); Gedeihstörung.

Ätiologie/Differenzialdiagnosen

Bei Säuglingen oft funktionell (u. a. »Luftschlucken«, Motilitätsstörungen), gastroösophagealer Reflux. **Seltener:** Nahrungsmittelintoleranz, Gastritis/Ulkus (*Helicobacter pylori*), entzündliche Darmerkrankungen, hepatobiliäre Störungen, Infektionen.

Anamnese/Untersuchung

Ausführliche Anamnese (Ernährung, Wachstum); genaues Erfragen der Symptome (bes. Beziehung zur Nahrungsaufnahme). Klinische Untersuchung; möglichst auch Beobachtung der geschilderten Symptomatik.

Diagnostik/Labor

Eventuell orientierend: BB, CRP; Urin- und Stuhluntersuchung, BGA. Bei spezifischen Symptomen (► oben) **Zieldiagnostik:** u. a. Sonographie, Atemtest, pH-Metrie, Endoskopie; ggf. Versuch mit Eliminationsdiät.

Zusammenfassung

Häufig funktionelle Beschwerden, im Säuglingsalter mit hoher Spontanbesserungsrate. Bei Hinweisen auf spezifische Grunderkrankung Zieldiagnostik und kausale Therapie.

■ ■ ■ Therapie

Bei Allgemeinsymptomen: Optimierung der Fütterung bei Muttermilch (entspannte Stillsituation, Mutter sollte »blähende« Nahrung, scharfe Gewürze und Genussmittel meiden) oder bei Formulanahrung (altersgemäße Art und Menge der Nahrung, passender Sauger).

Bei spezifischen Symptomen oder anhaltenden Beschwerden: weitere gehende Diagnostik und kausale Therapie der Grunderkrankung.

Medikamentöse Therapie

Zu Zulassung/Dosierung: Packungsbeilage beachten!

Prokinetika

Domperidon, Metoclopramid [**Cave:** antidopaminerge Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS)] und Erythromycin ohne eindeutige Studien; demgegenüber gute Belege für die Effektivität von Cisaprid (z. B. Propulsin; 0,6–0,8mg/kg KG und Tag, verteilt auf 3–4 Einzeldosen (ED), ca. 15 min vor der Mahlzeit).

❗ **Aber wegen antiarrhythmischer Eigenschaften von Cisaprid seit Juli 2000 ruhende Zulassung in Deutschland.**

Histaminrezeptor-Typ-2-Antagonisten

Ranitidin (z. B. Sostril, Zantic; oral 5–10 mg/kg KG und Tag in 2–4 ED; i.v. bis 8 mg/kg KG und Tag in 4 ED).

Cimetidin (z. B. Tagamet; oral oder i.v. 15–30 mg/kg KG und Tag in 2–4 ED).

Protonenpumpenhemmer

Omeprazol (Antra mups; oral, gastral oder enteral 1–2 mg/kg KG und Tag in 1–2 ED).

8.3.2 Der spuckende Säugling

Definition

Spucken: antiperistaltische Entleerung kleiner Mengen von Mageninhalt aus dem Mund (Erbrechen: Entleerung größerer Mengen; Rumination: Wiederkauen und Aufstoßen).

Pathophysiologie

Geringer gastroösophagealer Reflux (► Kap. 10.4); häufig bei Neugeborenen (bis zu 40%) und Säuglingen (Unreife/Funktionsstörung des unteren Ösophagussphinkters, geringes Fassungsvermögen des Ösophagus).

Klinik

Häufig vorübergehendes, harmloses Symptom; Spucken kann aber (oft in Kombination mit weiteren Symptomen) auch Warnsymptom ernster Erkrankungen sein. **Wichtig** sind: Alter des Kindes, Art des Spuckens (schlaff, schwallartig), Beziehung zu Mahlzeiten, Übergang zu Erbrechen, Grad der allgemeinen Beeinträchtigung.

Ätiologie/Differenzialdiagnosen

Auszuschließen sind:

- **infektiöse Erkrankungen** (Unruhe, vermehrtes Schreien/Wimmern; Trink-, Gedeihstörung),

- Erkrankungen des **Magen-Darm-Trakts** (u. a. Motilitäts-, Digestionsstörung; aber auch Fehlbildungen/Stenosen (Pylorusstenose); ► Kap. 10),
- Erkrankungen des **ZNS** (z. B. bei Bewusstseinsstörung, Krämpfen, Paresen),
- **Stoffwechselerkrankungen/chronische kardiale bzw. renale Erkrankungen** (häufig zunehmend Allgemeinsymptome bzw. Auffälligkeiten; u. a. bei BZ, BGA, Elektrolyten),
- Reaktion auf **exogene Substanzen** (mütterlicher Drogenabusus, Toxine, Medikamente).

Anamnese/Untersuchung

Ausführliche Symptom- und Ernährungsanamnese (Überfütterung?); Perzentilen. Begleitsymptome (► oben) erfragen. Gründliche klinische Untersuchung (u. a. Hydratation, abdominelle u. orientierende rektale Untersuchung).

Diagnostik/Labor

Ohne weitere Symptome: zunächst Beobachtung, Kontrolle im Verlauf notwendig (evtl. Routinediagnostik: z. B. BB, BZ, BGA, Elektrolyte; Urinanalyse).

Bei auffälliger Symptomatik/Begleitsymptomen: gezielt weiter gehende technische (u. a. Sonographie, Röntgen, Endoskopie) bzw. Laboruntersuchungen.

Zusammenfassung

Im Säuglingsalter häufiges, meist harmloses Symptom. Bei Begleitsymptomatik bzw. Gedeihstörung/Allgemeinerkrankung: gezielte Diagnostik und Therapie.

■■■ Therapie

Bei sonst gesundem, gedeihendem Patienten: Aufklärung/Beruhigung der Eltern; ggf. **Allgemeinmaßnahmen:** Schräglagerung (25–30° schräge Ebene im Bett), häufige kleine Mahlzeiten, Andicken der Nahrung mit Johannisbrotkernmehl (z. B. Nestargel; 0,5–1,0 g/100 ml) oder auch Stärke (Mais, Reis, Haferflocken), allg. Ernährungsberatung (► Kap. 6 und 8).

Bei zusätzlichen Symptomen: gezielte Therapie (z. B. Substitution von Flüssigkeit/Elektrolyten); **dann weiter gehende Abklärung.** (Therapie bei gastroösophagealem Reflux: ► Kap. 10.4).

8.3.3 Gedeihstörungen

Defintion

Verzögerung der somatischen (meist auch der motorischen und psychosozialen) Entwicklung; das Körpergewicht (KG; evtl. auch die Körperlänge, KL) fällt unter die 3. Perzentile (bzw. fällt mehr als 2 Hauptperzentilen unter die genetische Zielhöhe).

Pathophysiologie

Störung der Relation zwischen Nahrungsaufnahme bzw. Nährstoffabsorption und Energieumsatz. Weltweit Mangelernährung im Vordergrund; in Industrieländern auch Störungen der Nahrungsabsorption (Maldigestion, Malabsorption) bedeutsam.

- ! Bei schweren Formen der (Protein-)Malnutrition: häufig Imbalancen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes; begleitende Infektionen.

Klinik

Leitsymptome: Unterschreiten der 3. Perzentile für KG (evtl. auch KL) bzw. erniedrigtes Längensollgewicht (LSG; $LSG [\%] = KG / \text{Gewichtsmedian für die } KL \times 100$; Norm 80–100%) oder auch eine Abnahme um 2 Hauptperzentilen im Verlauf.

Ätiologie/Differenzialdiagnosen

Anthropometrie zur orientierenden ätiologischen Zuordnung (KL, KG und Kopfumfang, KU).

- **Typ 1** (vornehmlich KG ↓):
 - Mangel-/Fehlernährung (u. a. Stillprobleme; Fehler bei Art, Zubereitung, Menge kommerzieller Milchnahrung; Fütterungsprobleme; Interaktionsprobleme/Deprivation).
 - Erbrechen (u. a. Pylorusstenose, Reflux; ► Kap. 10.4).
 - Maldigestion/Malabsorption [u. a. Kurzdarm; Enzymmangel bei zystischer Fibrose (CF) bzw. Disaccharidasemangel; Nahrungsmittelintoleranz; Darmerkrankungen].
 - Veränderungen des Energieumsatzes (u. a. bei Hyperthyreose, chronischen Erkrankungen, chronischen Infektionen, CF, malignen Erkrankungen, zerebralen Schädigungen).

- **Typ 2** (KL ↓ und KG ↓, aber KU normal):
 - Endokrine Störungen (u. a. Hypothyreose, Wachstumshormonmangel, Hypopituitarismus, Hypoparathyreoidismus).
 - Konstitutionelle Wachstumsverzögerung, familiärer Minderwuchs.
 - Skelettdysplasien.
- **Typ 3** (KL ↓, KG ↓ und auch KU ↓; häufig psychomotorische Retardierung)
 - Intrauterine Infektionen und Plazentainsuffizienz.
 - Chromosomenanomalien, Syndrome mit Minderwuchs.

Anamnese/Untersuchung

Ausführliche Anamnese (Familien-, Schwangerschafts-, Geburts-), **genaue (!) Ernährungsanamnese**, evtl. Protokoll über 3–7 Tage), **Anthropometrie** (geeignete Perzentilenkurven) sowie klinische Untersuchung [Hydratationsstatus; Zeichen der Malnutrition (Greisengesicht, Tabaksbeutelgesäß), achten auf Haut, Haare, Nägel, Zähne].

Diagnostik/Labor

Zieldiagnostik entsprechend Verdachtsdiagnose (u. a. pH-Metrie, Röntgen; Gliadin-/Endomysiumantikörper; Hämo occult, Dünndarmzottenbiopsie, Gastroduodeno- und Koloskopie; pankreatische Elastase, Iontophorese; H₂-Atemtest, Diät; Stuhl auf Erreger). Eventuell Routinediagnostik, wie: BB; Elektrolyte + anorganisches Phosphat, alkalische Phosphatase; Urinanalyse; BGA).

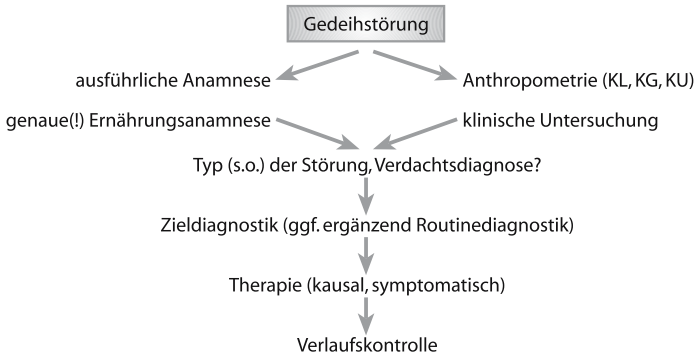
Zusammenfassung

Gedeihstörungen im Säuglingsalter sind häufig. Frühe Diagnose, konsequente Realimentation, kausale Therapie und Erfolgskontrolle minimieren das Risiko für langfristige Entwicklungsstörungen (■ Abb. 8.1).

■ ■ ■ Therapie

Ziel: kausale Therapie der Ernährungsstörung/Grunderkrankung. Behandlung begleitender Symptome durch konsequente Realimentierung [ggf. auch Sondenernährung oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)] und Substitution (u. a. Vitamine, Eisen, Zink, Spurenelemente). Bei Indikation Diät, chirurgische oder medikamentöse Therapie.

➤ **Verlaufskontrolle** (bis Erreichen der altersentsprechenden Perzentile).



■ **Abb. 8.1.** Regime bei Gedeihstörung

8.3.4 Akuttherapie von Hypoglykämien

Die Diskussion um die therapiebedürftige Hypoglykämie ist kontrovers, insbesondere im Hinblick auf postnatale Normbereiche. Beim Unterschreiten von **BZ-Schwellenwerten** kann das Risiko für kurzfristige oder auch langfristige Störungen im Zusammenhang mit diesem Substratmangel erhöht sein (Literaturangaben zur Diskussion ► unten).

Hypoglykämie: postnatal BZ $<1,7\text{--}2,0$ mmol/l bzw. $30\text{--}35$ mg/dl (erste Lebensstunden); danach BZ unter $2,2\text{--}2,6$ mmol/l bzw. $40\text{--}47$ mg/dl.

Pathophysiologie

Physiologisch: nach Geburt BZ-Abnahme (Neugeborene) bis auf ca. $2,5\text{--}2,8$ mmol/l ($45\text{--}50$ mg/dl); dann Stoffwechselanpassung (u. a. Glykogenabbau, Gluconeogenese).

Klinik

Oft **asymptomatisch** bzw. **unspezifisch** (u. a. Apathie, Hypotonie, Trinkfaulheit; Hypothermie; Bradykardie, Tachykardie; Apnoen), auch **neurologische** Symptome (z. B. Hyperexzitabilität, Konvulsionen).

Ätiologie/Differenzialdiagnosen

Erschöpfte Glykogenvorräte (u. a. Hypotrophie, Frühgeborene, Asphyxie, Anpassungsstörung); **fetaler Hyperinsulinismus** (u. a. mütterlicher Diabetes, schwere Rhesusunverträglichkeit, Wiedemann-Beckwith-Syndrom, Nesidoblastose); **metabolische/hormonelle Erkrankungen** [u. a. Nebennierenrinden- (NNR-)Insuffizienz, Mangel an somatotropem Hormon (STH), Blutaustausch, Sepsis, Galaktosämie), Polyglobulie.

Labor/Untersuchungen

Screening kapillär (bei Risikokindern engmaschig am 1.–2. Lebenstag); **Kontrolle venös** (bei niedrigen Werten oder Symptomen). Bei **persistierender Hypoglykämie**: venöse Probe (BZ, BGA, Laktat, Pyruvat; Ketonkörper, freie Fettsäuren; Insulin, STH oder Kortisol); möglichst Urinprobe asservieren (ggf. Ketonkörper, organische Säuren).

! Patienten mit persistierender Hypoglykämie (mit neurologischen Symptomen) zeigen später gehäuft neurologische Auffälligkeiten.

■■■ Therapie

Abgestuft **oral/intravenöse Glukosezufuhr**. Falls der untere BZ-Schwellenwert nur leicht unterschritten wird **und** der Patient asymptomatisch ist: einmalig Versuch über Frühfütterung, dann umgehend (20–30 min) Kontrolle des BZ-Wertes. Bei ausgeprägter Hypoglykämie oder ausbleibender Besserung nach einmaliger Frühfütterung und/oder Symptomatik: Glukose i.v.: erst Bolus (Glukoselösung 10%ig: 2 ml/kg KG), dann Dauertropfinfusion (DTI, z. B. Glukoselösung 10%ig, ca. 100 ml/kg KG und 24 h, also ca. 7 mg/kg KG/min); engmaschige Kontrollen (bei Bedarf Glukosezufuhr steigern).

➤ Da für i.v.-Glukosegabe die Diskussion zwischen »Bolusgebern«(schnelle Beendigung der Hypoglykämie) und »Nichtbolusgebern«(Vermeidung der häufig durch Bolus induzierten Schwingung der BZ-Regulation mit Risiko einer zweiten Hypoglykämie) nicht entschieden ist, halten wir bei Indikation der i.v.-Glukosezufuhr (► oben) die fixe Kombination von erst Bolusgabe und anschließend DTI für adäquat.

8.4 Infusionstherapie und Ernährung bei angeborenen Stoffwechselstörungen

E. Mönch

Die Zahl der bekannten angeborenen Stoffwechselstörungen ist in den letzten Jahren auf mehr als 1.000 angestiegen. Bisher behandelbar sind davon aber nur etwa 200. Die hier zur Beschreibung getroffene Auswahl orientiert sich im Wesentlichen an den für das Neugeborenen-Screening empfohlenen angeborenen Stoffwechselstörungen (Interdisziplinäre Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin 2002). Das Screening umfasst insgesamt:

- Hypothyreose,
- adrenogenitales Syndrom (AGS),
- Biotinidasemangel,
- Galaktosämie,
- Phenylketonurie (PKU),
- Ahornsirupkrankheit,
- Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase- (MCAD-)Mangel,
- Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase- (LCHAD-)Mangel,
- Very-Long-Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase- (VLCAD-)Mangel,
- Carnitin-Palmitoyl-Transferase- (CPT)-1-Mangel,
- Carnitin-Palmitoyl-Transferase- (CPT)-2-Mangel,
- Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel,
- Glutaracidurie Typ 1,
- Isovalerianacidämie.

Statt der sehr seltenen und unterschiedlich zu therapierenden 3 Carnitin-Zyklus-Defekte, des LCHAD- und des VLCAD-Mangels (»Differenzialdiagnostik«; ► Abschn. 8.4.6) wird der Ornithintranscarbamylasemangel (OTC-Mangel) exemplarisch für die Störungen in der Harnstoffsynthese und solche Erkrankungen abgehandelt, die mit schwerer Hyperammonämie einhergehen können.

8.4.1 Biotinidasemangel

Synonyme

Biotinamidamidohydrolasemangel, Biotinidasedefekt, Spätform des multiplen Carboxylasedefekts, »biotin recycling defect«, »late onset form of multiple carboxylase deficiency«.

Definition

Bei dem Biotinidasemangel handelt es sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt in der Freisetzung des aktiven Biotins (Vitamin H). Vier Carboxylasen in verschiedenen Stoffwechselbereichen benötigen Biotin als Koenzym. Bei Mangel kommt es zu Störungen im Fett-, Kohlenhydrat- und Aminosäurenstoffwechsel. Die Häufigkeit des therapiebedürftigen Biotinidasemangels wird mit etwa 1:60.000 angegeben, die der mildereren Formen ist etwa gleich hoch (Moslinger et al. 2003; Wolf B 2001).

Äthiologie/Pathophysiologie

Biotin wird an Eiweiß gebunden mit der Nahrung aufgenommen. Das Substrat der Biotinidase ist eine Biotin-Lysin-Verbindung (Biocytin). Propionyl-CoA-Carboxylase (im Abbauweg von Isoleucin, Methionin, Threonin und Valin), 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (im Leucinstoffwechsel), Pyruvatcarboxylase (Glukoneogenese) und der Acetyl-CoA-Carboxylase (Fettsäurenstoffwechsel) benötigen Biotin als Koenzym (Wolf 2001; Wolf et al. 1985; Sweetman u. Nyhan 1986). Da Neugeborene über ein gewisses Depot an Biotin verfügen, treten Mangelerscheinungen in der Regel erst im späten Säuglings- oder Kleinkindesalter (Late-onset-Form) auf. Sämtliche klinischen Symptome bilden sich als Folge der zu niedrigen Aktivierung der 4 biotinsensiblen Enzyme aus. Sie werden aber offensichtlich erst manifest, wenn die Biotinidaseaktivität unter 10% der altersentsprechenden Norm liegt (Moslinger et al. 2003; Wolf 2001).

Der autosomal-rezessiv vererbte Defekt betrifft sowohl die zytoplasmatische als auch die mitochondriale Biotinidase. Das Gen ist auf dem Chromosom 3p25 lokalisiert (Moslinger et al. 2003; Cole et al. 1994).

Eine pränatale Erfassung ist möglich.

Klinische Symptome

Das klinische Bild des Biotinidasemangels ist gekennzeichnet durch erythematöses, schuppiges, manchmal auch nässendes Exanthem oder Seborrhö,

gelegentlich Alopezie, Acidose (Laktatacidose), Erbrechen, Dehydratation, Tachypnoe und/oder Stridor (Moslinger et al. 2003; Wolf 2001; Cole et al. 1994), gelegentlich findet man Leukopenie oder Monozytopenie sowie eine Störung der T-Lymphozytenfunktion (Cowan et al. 1979). Schwere Fälle weisen zusätzlich Ataxien (Gangunsicherheit) auf, Muskelhypotonie, Hörverlust (Akustikusatrophie), Visusverlust (Optikusatrophie), Keratokonjunktivitis, spastische Parese, mentale Retardierung, Krämpfe, Koma, und in der Computertomographie (CT) darstellbare Veränderungen des Gehirns (besonders in den Temporallappen).

Bis auf die Symptome, die auf Gewebsstrukturveränderungen basieren (z. B. Atrophien), sind alle reversibel und verschwinden nach Biotinsubstitution (Wolf 2001).

Differenzialdiagnostik

- Multipler Carboxylasedefekt [Holocarboxylase-Synthetase-Mangel; McKusick (OMIM): 253270]. Der multiple Carboxylasedefekt wird bereits in der Neugeborenenzeit klinisch auffällig und ist meist assoziiert mit Hyperammonämie.

Hinsichtlich der bei Urinuntersuchungen auffälligen Metaboliten kommen außerdem folgende Störungen differenzialdiagnostisch in Frage:

- Methylcrotonylglycinurie [McKusick (OMIM): 210200],
- Propionacidämie [McKusick (OMIM): 232000, 232050],
- Störungen des Pyruvatabbaus (z. B. Pyruvatcarboxylasemangel [McKusick (OMIM): 266150] und Pyruvatdehydrogenasedefekte),
- Acetyl-CoA-Carboxylase-Mangel [McKusick (OMIM): 200350],
- Leigh-Syndrom [McKusick (OMIM): 256000].

Genuss von rohem Eiereiweiß führt zu Biotinmangelzuständen. Das in Eiklar vorkommende Avidin fixiert Biotin (Wolf 2001).

Biochemische Befunde

Durch Mangel an Biotin stauen sich die Substrate vor den biotinsensiblen Carboxylasen. Im Blut sind Laktat, Pyruvat und Propionat vermehrt; im Urin kann man hohe Konzentrationen von 3-Hydroxypropionat, Methylzitat, 3-Hydroxy-isovaleriansäure, 3-Methylcrotonylglycin und Tiglylglycin sowie von Laktat und Pyruvat messen (Sweetman 1991).

■ **Tabelle 8.15.** Metabolitenmuster bei Biotinidasemangel

Metabolit im Urin	Normal	Biotinidasemangel/ multipler Carboxylasedefekt [mmol/mol Kreatinin]
3-Hydroxyisovaleriansäure	0–46	250–3600
3-Methylcrotonylglycin	<2	30–260
Methylcitrat	0–12	15–200
3-Hydroxypropionsäure	3–10	45–1300
Laktat	0–25	100 – 75000

Die mithilfe der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) detektierbaren Metabolitenmuster sind bei Biotinidasemangel (■ Tabelle 8.15) identisch mit dem des Holocarboxylasedefektes, nur etwas geringer (Sweetman 1991):

Biotinidaseaktivität ist in Serum, Leukozyten und Fibroblasten bestimmbar. Ein einfacher Farbttest findet als Screeningmethode aus getrocknetem Blut (Guthrie-Karte) Anwendung.

■■■ Therapie

Die Behandlung des Biotinidasedefektes besteht in der Substitution 5–40 mg Biotin/Tag (freies Biotin!) oral (Wallace 1985; Baumgartner et al. 1985). Liegt die Biotinidaseaktivität unter 15–18% der Altersnorm, sollte therapiert werden.

Als Therapiekontrolle sollte Biotin im Serum (oder Biocytin im Urin) gemessen werden: zunächst alle 3–6 Monate, später einmal im Jahr. Bei schweren Formen sollten 1-mal jährlich eine Hörprüfung, Augenhintergrund- und Visusuntersuchung vorgenommen werden, ggf. auch Elektroenzephalographie (EEG) und CT bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels.

8.4.2 Galaktosämie

Synonyme

Galaktosämie, Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel, klassischer Galaktosämie-Transferase-Defekt, Galaktosämie Typ I, »galactosemia«, »galactosaemia«, »Gal-1-PUT deficiency«.

Definition

Bei der (klassischen) Galaktosämie handelt es sich um die häufigste angeborene Störung im Kohlenhydratstoffwechsel. Galaktose, Bestandteil des Milchezuckers, kann nicht adäquat abgebaut werden. Schon mit der ersten Muttermilch erhält ein Neugeborenes größere Mengen an Galaktose. Daraus entstehen Galaktose-1-Phosphat und der Alkohol Galaktitol, die zu den klinischen Symptomen führen (Holton et al. 2001). Schwere und leichte Verlaufsformen sind zu beobachten.

Äthiologie/Pathophysiologie

Der auch in den Erythrozyten nachweisbare Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Defekt wird autosomal-rezessiv vererbt. Heterozygote sind klinisch gesund. Bei ihnen bildet sich im Erwachsenenalter allerdings häufiger als bei Gesunden ein grauer Star (Katarakt) aus. Das Gen der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase liegt auf dem Chromosom 9 (9p13). Mehr als 150 Mutationen sind weltweit bekannt; hierbei weisen die Galaktosämiepatienten in Europa zu 70–80% nur 2 Mutationen auf (Elsas u. Lai 1998). Die Schwere der klinischen Symptome korreliert mit den spezifischen Mutationen. Unter den mildereren Formen findet sich weltweit die Duarte-Variante (Duarte 1 und 2) mit Reduktion der Enzymaktivität auf ca. 50% der Norm (Item et al. 2002).

Die Häufigkeit der Galaktosämie (schwere Form) liegt zwischen 1:40.000 bis 1:70.000. Die mildereren Mutationen sind häufiger, und ihre Frequenz wird auf 1:3.000 bis 1:4.000 geschätzt (Gitzelmann 2000).

Die großen Mengen an Galaktose, die mit der Muttermilch aufgenommen werden, können aufgrund des Stoffwechselblocks nur noch phosphoryliert werden; das anfallende Galaktose-1-Phosphat hemmt sowohl die Glykolyse als auch die Glukoneogenese. Hypoglykämien sind die Folge. Der sich ebenfalls bildende Alkohol Galaktitol führt zunächst zur Aufquellung der Augenslinsen (reversibel), nach ca. 14 Tagen jedoch zu bleibenden Strukturveränderungen mit der Folge der Ausbildung eines grauen Stars.

Klinische Symptome

Schon in den ersten Lebenstagen, nach dem Trinken von Muttermilch oder einer milchzuckerhaltigen Säuglingsnahrung, kommt es zu klinischen Symptomen, wie Trinkunlust, Unterzuckerungen (Hypoglykämien) und/oder Gelbsucht (Ikterus, mit einem großen Anteil von konjugiertem/direktem

Bilirubin) als Zeichen einer Leberfunktionsstörung, und es trüben sich die Augenlinsen (grauer Star/Katarakt). Die Stoffwechseleränderungen können im Neugeborenenalter auch zu Bewusstseinsverlust und Krämpfen und sogar zum Tod führen (Hirnödem). Aus bisher ungeklärten Gründen erleiden Galaktosämiepatienten in den ersten Lebenstagen häufiger eine Sepsis mit *Escherichia coli* (Coli-Sepsis; Levy et al. 1977).

Neben den akuten Veränderungen im Neugeborenenalter finden sich weitere typische Symptome bei Kindern und Jugendlichen: allgemeine Entwicklungsverzögerung, Sprachentwicklungsstörungen, Intelligenzminderungen (bei Mädchen bis zu einem IQ-Verlust von 20%, bei Jungen etwas weniger) und bei Mädchen eine Ovarialinsuffizienz (Unterfunktion der Eierstöcke) auch bei guter Diätführung, gelegentlich chronischer Leberschaden (Leberzirrhose) und/oder Niereninsuffizienz (mit Fanconi-Syndrom; Holton et al. 2001; Schweitzer et al. 1993; Waggoner et al. 1990). Die Ursachen der Intelligenzminderungen und der Ovarialinsuffizienzen sind bisher ungeklärt.

Differenzialdiagnostik

Die Galaktosämie ist als Krankheit schon fast 70 Jahre bekannt, und seit dieser Zeit existieren auch Überlegungen und Maßnahmen zu ihrer Behandlung. Die klinischen Symptome sind relativ unspezifisch (Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie), und es gibt eine große Zahl anderer Erkrankungen, die differenzialdiagnostisch infrage kommen. Die Neugeborenen werden häufig klinisch auffällig, bevor die Ergebnisse des Neugeborenen-Screeningtests (► unten) vorliegen. Ein einfacher Test zum Nachweis von Galaktose im Urin (z. B. Reduktionsproben nach Fehling oder Benedict; Clinitest-Tbl.) kann entscheidend sein.

! Bei der Benutzung eines ACCU-CHEK-Gerätes zur Bestimmung von Glukose im Blut ist bei der Ergebnisinterpretation Vorsicht geboten. Sowohl Galaktose als auch Bilirubin reagieren in diesem Test (Newman et al. 2002).

Im Neugeborenen-Screening werden in der Regel 2 Tests durchgeführt:

1. Messung der Aktivität der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase in den Erythrozyten (nahrungsunabhängiger Beutler-Test unter Einbeziehung einiger in den Erythrozyten normalerweise vorkommenden Enzyme; Fujimoto et al. 2000).

2. Messung der Konzentration von Galaktose und Galaktose-1-Phosphat im Blut. [Pathologisch bzw. kontrollbedürftig sind Screeningbefunde mit Konzentrationen von Galaktose + Galaktose-1-Phosphat über 15 mg/dl (0,83 mmol/l)].

Ist die Uridyltransferaseaktivität ohne Vermehrung von Galaktose und Galaktose-1-Phosphat bei laktosehaltiger Ernährung erniedrigt, werden in der Regel die molekulargenetischen Tests die Klärung bringen.

Ist Galaktose bei normaler Transferaseaktivität und niedrigem Galaktose-1-Phosphat vermehrt, kann es sich um einen

- Galaktokinase- oder
- Epimerasedefekt handeln.

Galaktosevermehrungen im Blut sind beobachtet worden auch bei:

- Reifungsstörungen eines der im Beutler-Test beteiligten Enzyme bzw. der Leber allgemein (Ono et al. 2000), sowie bei
- Fehlbildungen der Pfortader,
- portovenösen und portoarteriösen Shunts oder bei
- persistierendem Ductus Arantii (Gitzelmann et al. 1992; Ono et al. 1998).

Hinsichtlich der allgemein klinischen Symptome der Galaktosämie im Neugeborenenalter ist differenzialdiagnostisch an folgende Störungen zu denken:

- Sepsis,
- angeborene Organoacidurien (z. B. Propionacidurie),
- Mitochondriopathien,
- neonatale Hämochromatose,
- α_1 -Antitrypsinmangel,
- Tyrosinose Typ I u. a.

Biochemische Befunde

Galaktose ist in allen Milchsorten (als Laktose) und in Pflanzen (als freie Galaktose) oder in Form von normalerweise nichtspaltbaren Sacchariden vorhanden. In komplexen Kohlenhydraten existieren 2 unterschiedliche chemische Bindungsarten von Galaktose, die α -galaktosidische (z. B. auch in Raffinose oder Stachyose) und die β -galaktosidische Bindung. Der menschliche Organismus kann nur β -galaktosidische Bindungen spalten. In tierischen Geweben lässt sich Galaktose nur in Spuren nachweisen.

Galaktose-1-Phosphat, das sich vor dem Stoffwechselblock bei der klassischen Galaktosämie anstaut, hemmt z. B. Glukose-6-Phosphatase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Phosphoglukomutase, Glykogenphosphorylase. Sowohl die Bereitstellung von Glukose durch Glykogenabbau und auch die Synthese von Glukose in der Leber (Glukoneogenese) sind beeinträchtigt (Gitzelmann 1995). Hypoglykämien sind die Folge.

Galaktitol wird schon in der Fetalzeit gebildet und ist im Fruchtwasser sowie im Nabelschnurblut, später auch im Urin, nachweisbar. Seine Menge korreliert mit der des Galaktose-1-Phosphats in den Erythrozyten, jedoch nicht mit der Galaktosekonzentration im Blut (Jakobs et al. 1995; Palmieri et al. 1999; ■ Tabellen 8.16 und 8.17).

Heterozygote und Gemischtheterozygote haben leicht erhöhte Galaktitolkonzentrationen sowohl im Blut als auch im Urin (Jakobs et al. 1995). Hetero-

■ **Tabelle 8.16.** Galaktose- und Galaktose-1-Phosphat-Konzentrationen

	Galaktose im Blut/Plasma		Galaktose-1-Phosphat in Erythrozyten	
	[mg/dl]	[mmol/l]	[mg/dl]	[mmol/l]
Normal	4,3	0–0,24	<0,3	0,02
Unbehandelte klassische Galaktosämie ^a	>15	>0,8	43,7±43,8 ^a >3,0 ^a	2,43±2,43 ^a >0,17 ^a
Gut behandelte klassische Galaktosämie	<4,3	<0,24	<3,0	<0,17

^a Mean ± SD (Waggoner et al. 1990).

■ **Tabelle 8.17.** Galaktitolkonzentrationen im Urin

	Galaktitol im Urin [µmol/mol Kreatinin]
Normal	3–81
Unbehandelte klassische Galaktosämie	8.000–69.000
Gut behandelte klassische Galaktosämie	45–900

zygotenerfassungen sind über die Bestimmung der Transferaseaktivität in den Erythrozyten und eine weitere Differenzierung durch molekulargenetische Untersuchungen möglich.

Eine pränatale Diagnostik ist möglich.

■■■ Therapie

Die klassische Galaktosämie wird mit einer laktosefreien, galaktosereduzierten Diät behandelt (Przyrembel 1984), d. h., Neugeborene und Säuglinge dürfen weder gestillt werden noch normale Säuglingsmilchen bekommen. Stattdessen werden Sojaprodukte verwendet. Da der Körper in der Lage ist, Galaktose selbst zu bilden, ist eine galaktosefreie Ernährung nicht sinnvoll (und auch kaum möglich). Aus Glukose werden 0,53–1,05 mg/kg KG und Stunde Galaktose synthetisiert [d. h. bei Erwachsenen bis zu 2.000 mg/Tag (11 mmol/Tag); Berry et al. 1995].

Für die Diät ist eine Auswahl der Lebensmittel hinsichtlich ihres Galaktosegehaltes notwendig (Wimmer 2002). Viel Galaktose enthalten:

- Milch,
- Milchprodukte (Quark, Käse, Butter, Sahne, Schokolade, Molke),
- Saucen und Dressings auf Milch-/Joghurtbasis,
- Kekse, Puddings, Süßigkeiten (wenn mit Laktose bzw. Milch zubereitet),
- Brot, Brötchen (soweit unter Zusatz von Milch hergestellt),
- Würstchen, Leberwurst.

Deutliche Mengen an Laktose bzw. Galaktose enthalten:

- einige Obstsorten (z. B. Kiwi, Birne),
- einige Gemüsesorten (z. B. Linsen, grüne Gurke).

Geringe Mengen sind enthalten in:

- Äpfeln, Bananen, Erdbeeren, Tomaten, Erbsen,
- Kartoffeln,
- Reis,
- Marmeladen,
- Nüssen.

Lebensmittel ohne Laktose bzw. Galaktose sind:

- Fleisch,
- Fisch,

■ Tabelle 8.18. Menge der akzeptierten Galaktosezufuhr in Abhängigkeit vom Patientenalter

Alter	Menge der akzeptierten Zufuhr von Galaktose mit der Nahrung [mg/Tag]
Säugling (Beikost)	50–200
Kleinkind	150–200
Schulkind	200–300
Jugendliche	250–400
Erwachsene	300–00

■ Tabelle 8.19. Kontrolluntersuchungen

Untersuchung	Zeitpunkt/Häufigkeit
Galaktose-1-Phosphat im Blut/Galaktitol-ausscheidung mit dem Urin	Nach der Ersteinstellung Bis zum 2. Lebensjahr alle 3 Monate Danach jährlich
Länge, Gewicht, Kopfumfang	Bis zum 2. Lebensjahr alle 3 Monate Danach jährlich
Transaminasen und γ -GT im Blut	Nur nach der Phase der Initialeinstellung
Augenärztliche Untersuchungen	Nur nach der Initialeinstellung nötig
Kalzium, Phosphat (und Cholecalciferol) im Blut	Jährlich
Messung der Knochenmineralisierung	Jährlich
Sprachentwicklungstests	Ab dem 2. Lebensjahr
Psychologische Tests	Ab dem 2. Lebensjahr jährlich
LH-, FSH-Konzentrationen im Blut bei Mädchen	Ab dem 8. Lebensjahr

γ -GT Glutamytransferase, *LH* luteinisierendes Hormon, *FSH* follikelstimulierendes Hormon

- reine Fette,
- Getreideprodukte (z. B. Nudeln, Haferflocken, ohne Milchzusatz hergestellte Backwaren).

Galaktosemengen, die täglich zugeführt werden dürfen, sind in ■ Tabelle 8.18 zusammengefasst (Wimmer 2002).

Aufgrund der milchfreien Ernährung ist die Kalziumzufuhr mit der Nahrung unzureichend. Deshalb muss Kalzium separat zugeführt werden.

Wegen der häufig vorkommenden Ovarialinsuffizienz sind den betroffenen Mädchen ab dem 8.–10. Lebensjahr Hormone zu substituieren.

Für die Kontrolle der Diät werden die Konzentrationen des Galaktose-1-Phosphats in den Erythrozyten gemessen. Mit Werten zwischen 1 mg/dl und 3 mg/dl sind die Patienten diätetisch gut eingestellt.

In den in ■ Tabelle 8.19 dargestellten Abständen sollen die entsprechenden Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden.

➤ Die strenge Diät muss lebenslang durchgeführt werden.

8.4.3 Phenylketonurie/Hyperphenylalaninämie und maternale Phenylketonurie/Phenylalanin-embryopathie

Synonyme

Klassische Phenylketonurie, PKU, PKU I, Fölling-Krankheit, Imbecillitas phenylpyruvica, Phenylalaninhydroxylasedefekt.

Definition

Bei der Phenylketonurie (PKU) handelt es sich die autosomal-rezessiv vererbte Störung des in der Leber exprimierten Enzyms Phenylalaninhydroxylase, die in Gegenwart des Koenzyms Tetrahydrobiopterin Phenylalanin zu Tyrosin umwandelt. Aufgrund dieses Defektes kann Phenylalanin, das in sämtlichen natürlichen Eiweißen in relevanter Menge vorhanden ist, nicht wie bei Gesunden abgebaut werden. Es kommt zur Anhäufung von Phenylalanin in allen Körpergeweben und schließlich zum Abbau zu Phenylbrenztraubensäure (Phenylketon) und anderen ungewöhnlichen Metaboliten, die mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Phenylalaninabbauprodukte, die hohe Phe-

nylalaninkonzentration sowie ein Mangel an Tyrosin und Tryptophan in den Zellen behindern sowohl das Hirnwachstum als auch dessen Funktion. Unbehandelt entwickeln die Patienten eine geistige Retardierung, etwa jeder Dritte ein Krampfleiden (Mönch u. Link 2002; Scriver u. Kaufman 2001).

Äthiologie/Pathophysiologie

Die Defekte der Phenylalaninhydroxylase sind angeboren. Das Gen liegt auf dem Chromosom 12 (q21–q24.1). Über 400 Mutationen des Phenylalaninhydroxylasegens sind bisher beschrieben (Podskarbi 2001; Scriver u. Kaufman 2001). Schwere und leichte PKU-Formen weisen spezifische Mutationen auf. Spontanmutationen sind bisher nicht bekannt. Die Häufigkeit der klassischen PKU liegt in Deutschland bei etwa 1:10 000, mildere Formen (Hyperphenylalaninämien) sind etwa gleich häufig/selten. Damit ist etwa jeder 50ste Überträger der PKU!

Basierend auf klinischen Erfahrungen werden folgende Untergruppierungen vorgenommen (Mönch u. Link 2002; Scriver u. Kaufman 2001):

- klassische PKU: Phenylalaninkonzentrationen bei freier Kost über 20 mg/dl ($>1.205 \mu\text{mol/l}$), Phenylalanintoleranz unter 400 mg/Tag;
- milde PKU: Phenylalaninkonzentrationen bei freier Kost zwischen 10 mg/dl und 20 mg/dl (zwischen $602 \mu\text{mol/l}$ und $1.205 \mu\text{mol/l}$), Phenylalanintoleranz zwischen 400 mg/Tag und 600 mg/Tag;
- Hyperphenylalaninämie: Phenylalaninkonzentrationen bei freier Kost stets unter 10 mg/dl ($>603 \mu\text{mol/l}$).

Eine weitere Gruppe bilden die

- Tetrahydrobiopterin- (BH₄-)sensiblen Phenylalaninhydroxylasedefekte mit maximaler Phenylalaninblutkonzentration in der Regel nicht über 20 mg/dl ($1.205 \mu\text{mol/l}$).

Nach bisherigen Erfahrungen sind mehr als ein Drittel der Hyperphenylalaninämien und milden PKUs tetrahydrobiopterinsensibel (Kure et al. 1999; Muntau et al. 2002).

Folge der verminderten Hydroxylierung von Phenylalanin ist ein Mangel an Tyrosin. Dieser führt zu ungenügender Synthese von Nervenüberträgerstoffen (Dopamin), von Melanin (Haut-, Haar- und Augenfarbstoff), von Catecholaminen (Gewebshormonen; Adrenalin, Noradrenalin), nicht jedoch von Thyroxin.

Der schwere Hirnschaden durch hohe Phenylalaninkonzentrationen ist das Resultat der Summation mehrerer ungünstiger Faktoren (Scriver u. Kaufman 2001). Phenylalanin wird bei sehr hohen Spiegeln zu Phenylbrenztraubensäure (Phenylpyruvat), Phenylmilchsäure (Phenyllaktat), Phenylelessigsäure (Phenylacetat), u. a. abgebaut. Sowohl hohes Phenylalanin als auch z. B. Phenylbrenztraubensäure blockieren den Aufbau von Gehirnschicht (Myelin), den Energiestoffwechsel der Hirnzellen und die Synthese von Nervenüberträgerstoffen. Außerdem wird das Transportsystem der neutralen Aminosäuren durch Phenylalanin so überlastet, dass es zu einem Mangel besonders von Tyrosin und Tryptophan in den Hirnzellen und damit der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin kommt (Dyer et al. 1996; Hommes 1989). Daraus resultieren Einschränkungen der Hirnentwicklung und -funktion (besonders von kognitiven Leistungen; Lou et al. 1985).

Das Gehirn benötigt aber in jedem Lebensalter für seine optimale Funktion eine ausreichende Menge an Neurotransmittern!

Klinische Symptome

Patienten mit unbehandelter klassischer PKU fallen frühestens im 3.–4. Monat durch Verzögerung der statomotorischen Entwicklung auf. Schon zu dieser Zeit kann der typische Geruch auftreten. In den späteren Jahren werden die mangelhafte Gehirnentwicklung, Mikrozephalie, geistige, psychosoziale und statomotorische Retardierung, helle Haut und blonde Haare deutlich (Scriver u. Kaufman 2001).

Hyperphenylalaninämien können milder ausfallen und/oder später auftreten.

Die typischen, bei unbehandelter PKU häufig auftretenden Symptome sind:

- blondere Haare und blauere Augen als die Geschwister/Familie,
- geistige Retardierung (Intelligenzquotient unter 50),
- ungewöhnlicher, typischer Geruch (Phenylbrenztraubensäure),
- Neigung zu Seborrhö oder Ekzemen,
- statomotorische Retardierung,
- Mikrozephalie (zu kleiner Schädel),
- EEG-Veränderungen in 50% der Fälle,
- Krampfleiden in 20–30% der Fälle,
- Hyperaktivität.

- Bei Phenylalaninkonzentrationen permanent über 8 mg/dl (484 µmol/l) bis zum 14. Lebensjahr ist mit Intelligenzdefekten zu rechnen.

Differenzialdiagnostik

Bei Erhöhungen der Phenylalaninkonzentration im Blut, dem biochemischen Leitsymptom der PKU, kommen neben der klassischen PKU folgende Störungen in Betracht:

1. milde PKU, Hyperphenylalaninämie,
2. tetrahydrobioptersensible Formen des Phenylalaninhydroxylasedefektes,
3. Defekte im Pterinstoffwechsel («atypische PKU») mit Mangel an Tetrahydrobiopterin (mindestens 5 Enzymdefekte),
4. andere Ursachen [Tyrosinosen (Typen I–III), Leberschäden z. B. bei Hepatitis u. a.].

8

Zur Abklärung der Störungen 1.–3. nach auffälligem Neugeborenencreeningbefund wird vor Beginn einer Behandlung ein Belastungstest unter Gabe BH₄ (20 mg 6R-Tetrahydrobiopterin/kg KG oral als Bolus) durchgeführt (Blau 1996). Direkt, 4, 8 und 24 h nach Gabe von BH₄ wird Blut zur Bestimmung von Phenylalanin (und Tyrosin) abgenommen. Im Gegensatz zur klassischen PKU, bei der keine Veränderungen zu finden sind, sinken beim Vorliegen eines Defektes im Stoffwechsel von BH₄ die Phenylalaninblutspiegel trotz gleichbleibend hoher Eiweißzufuhr mit der Nahrung in den ersten 4 h um 40–60% und nach 8 h um 60–80% des Ausgangswertes. Beim Absinken erst nach 8 h bzw. 24 h nach BH₄-Gabe besteht der Verdacht auf Vorliegen einer BH₄-sensiblen Form des Phenylalaninhydroxylasedefektes. Ein Großteil der milden PKUs bzw. der Hyperphenylalaninämien gehört zu dieser Gruppe.

Für die Erkennung von Überträgern der PKU steht heute die Untersuchung des Phenylalaninhydroxylasegens zur Verfügung, zu der nur eine Blutabnahme notwendig ist.

Eine pränatale Diagnostik ist möglich.

Biochemische Befunde

Die Erhöhung der Phenylalaninkonzentration im Blut ist das Hauptsymptom und gleichzeitig der entscheidende Marker der PKU. Zur Früherfassung von Störungen des Phenylalaninstoffwechsels werden seit vielen Jahrzehnten alle Neugeborenen untersucht mit dem Ziel der Früherfassung und frühzeitiger Behandlung. Beim Neugeborenencreening ist derzeit die Methode der Wahl

■ Tabelle 8.20. Phenylalanin- und Tyrosinkonzentrationen im Serum/Plasma. (Clayton et al. 1980)

	Phenylalanin		Tyrosin	
	[mg/dl]	[μ mol/l]	[mg/dl]	[μ mol/l]
Normal (Neugeborenenalter bis 3. Monat)	bis 3,0	bis 182	3,6	bis 196
Normal 3. Monat bis 14 Jahre, nicht nüchtern	0,3–2,2	21–133	0,6–1,8	35–99
Normal 3. Monat bis 14 Jahre, nüchtern	0,5–1,0	34–62	0,6–1,4	32–76
Klassische PKU, wenn älter als 72 h	>3	>182	<1,0	<55
Unbehandelte klassische PKU ab Säuglingsalter	>15	>908	<1,0	<55

die Tandem-MS [■ Tabelle 8.20; Messung der Phenylalanin- und Tyrosinkonzentrationen aus getrocknetem Blut und die Berechnungen deren Relation zueinander. Kontrollbedürftig sind Phenylalaninwerte über 2,4 mg/dl (145 μ mol/l) am 3. Lebenstag und eine Phenylalanin/Tyrosin-Relation über 2,0]. Der optimale Zeitpunkt der Blutabnahme ist der 3. Lebenstag (Interdisziplinäre Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin 2002). Bei ambulanten Entbindungen soll unabhängig vom Alter des Kindes bei Entlassung Blut abgenommen werden. [Phenylalanin steigt bei PKU-Patienten auch in kataboler Stoffwechsellage (Hungerzustand) an, deshalb ist auf eine ausreichende Zufuhr von Eiweiß als Voraussetzung für den Test nicht mehr zu achten].

- ❗ **Wurde das Blut bereits in den ersten 36 h abgenommen, ist ein Zweit-screening am 3.–5. Lebenstag notwendig.**
- **Bei unbehandelter PKU oder infolge von schweren Diätfehlern kommt es zur vermehrten Ausscheidung von ungewöhnlichen Phenylalanin-abbauprodukten, z. B. Phenylbrenztraubensäure. Die Tyrosinwerte sind niedrig (► oben).**

■■■ Therapie

Eine Diät mit Reduktion der Zufuhr von Phenylalanin bis auf die essenziell notwendige Menge ist die einzige Behandlungsmöglichkeit der klassischen

■ **Tabelle 8.21.** Altersabhängiger Phenylalaninbedarf

Alter [Monate]	Phenylalanin [mg/kg KG und Tag]
6	34 (27–41)
12	28 (21–35)
18	26 (20–32)
24	23 (18–28)
30	22 (17–27)
36	20 (15–25)
42	19 (14–24)
48	18 (13–23)
54	17 (12–23)
60	17 (12–23)
66	16 (12–20)
72	15 (10–20)

Angaben in Klammern Variationsbreite

PKU, der milderen Formen und der Hyperphenylalaninämien (Mönch u. Link 2002). Auch die BH₄-sensiblen Varianten können derzeit ausschließlich diätetisch therapiert werden, da BH₄ allein zu Testzwecken und noch nicht als Medikament erhältlich ist.

Der Phenylalaninbedarf ist altersabhängig und sehr individuell: In den ersten Lebensmonaten liegt er zwischen 30 mg Phenylalanin/kg KG und 50 mg Phenylalanin/kg KG und Tag (Bremer et al. 1995; Mönch u. Link 2002). Für die folgenden Monate werden die in ■ Tabelle 8.21 zusammengefassten Konzentrationen empfohlen.

Da mit der Gabe von natürlichem Eiweiß bis zur Deckung der notwendigen Phenylalanintagesmenge nicht auch der gesamte Proteinbedarf des Körpers gedeckt ist, müssen phenylalaninfreie und tyrosinangereicherte Aminosäurengemische zusätzlich verabreicht werden. Zur Verfügung stehen: Präparate der Firmen SHS/Heilbronn (p-am Analog, P-AM 1–3), Milupa/Friedrichsdorf (PKU 1 MIX, PKU 1–3) und metaX/Rosbach (XPhe).

Die Diät sollte konsequent mindestens bis zur Pubertät fortgesetzt werden. Zu empfehlen ist, sie lebenslang beizubehalten. Dafür sprechen theo-

■ **Tabelle 8.22.** Empfehlungen zur Kontrolluntersuchung. (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen, APS 1997)

Alter [Jahre]	Laboruntersuchungen	Klinische Untersuchungen
<1	Alle 1–2 Wochen	Alle 3 Monate
1–9	Alle 2–4 Wochen	Alle 3–6 Monate
10–15	Alle 4 Wochen	Alle 6 Monate
>15	Alle 2–3 Monate	Alle 6–12 Monate

■ **Tabelle 8.23.** Anzustrebende Phenylalaninkonzentrationen im Serum/Plasma. (APS 1997)

Alter [Jahre]	Niedrigster Wert		Höchster Wert	
	[mg/dl]	[$\mu\text{mol/l}$]	[mg/dl]	[$\mu\text{mol/l}$]
0–10	0,7	42	4,0	242
11–16	0,7	42	15	908
älter als 16	0,7	42	20	1211

retische Erkenntnisse über die Wirkung von hohen Phenylalaninkonzentrationen auf das Gehirn sowie Beobachtungen über neurologische und psychologische Auffälligkeiten nach Beendigung der Diät (Griffiths et al. 1998). Aber auch bei Lockerung der Diät sollten die Phenylalaninspiegel nicht über 20 mg/dl (1.211 $\mu\text{mol/l}$) ansteigen.

Kontrollen der Diättherapie erfolgen über die Messungen von Phenylalanin (und Tyrosin) im Blut.

Bezüglich der Häufigkeit der Laborkontrollen und der Vorstellung beim Arzt (Spezialisten) liegen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS 1997) vor (■ Tabelle 8.22).

Auch zu den anzustrebenden und permanent einzuhaltenden Phenylalaninkonzentrationen gibt es APS-Empfehlungen (1997; ■ Tabelle 8.23).

Einmal jährlich sollten umfangreiche klinisch-chemische Untersuchungen zur Kontrolle der optimalen Versorgung mit allen Nährstoffen erfolgen.

Maternale Phenylketonurie (Phenylalaninembryopathie)

Bei der »maternalen PKU« handelt es sich um schwangere PKU-Patientinnen, die durch zu hohe Phenylalaninspiegel ihre Kinder, unabhängig von ihren genetischen Anlagen, schädigen können (Phenylalaninembryopathie).

Klinische Symptome (des Kindes)

Hinsichtlich der klinischen Symptome und deren Ausprägung besteht eine Relation zu den Phenylalaninspiegeln der Mutter. Die Symptome sind:

- niedriges Geburtsgewicht,
- geistige Retardierung,
- Mikrozephalie,
- kardiale Fehlbildungen (Herzfehler; Scriver et al. 1995).

Beschrieben wurden die schwersten Defekte bei Müttern mit Phenylalaninkonzentrationen permanent über 20 mg/dl (1.210 $\mu\text{mol/l}$; Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria 1993; Lynch et al. 1988; Platt et al. 1992).

➤ Die Blutphenylalaninkonzentrationen beim ungeborenen Kind sind aufgrund einer plazentaren Anreicherung etwa doppelt so hoch wie bei der Mutter! Deshalb sollten die Phenylalaninblutwerte zwischen 0,4 mg/dl und 4 mg/dl (42–242 $\mu\text{mol/l}$) liegen.

■■■ Therapie

Frauen mit PKU sollten Schwangerschaften möglichst planen und mit einer strengen Diät schon vor der Konzeption beginnen. Die Behandlung der PKU ist aus der Kinder- und Jugendzeit bekannt und mit dieser nahezu identisch.

Der zu erwartende altersabhängige Bedarf an Phenylalanin und Tyrosin, der allerdings individuell erheblich abweichen kann, ist in ■ Tabelle 8.24 angegeben (Elsas u. Acosta 1999; Rohr et al. 1987).

Für die Substitution von Aminosäuren zur Deckung des Proteinbedarfes unter gleichzeitiger Berücksichtigung der speziellen Ernährungsbedürfnisse von Schwangeren stehen Präparate der Firmen SHS/Heilbronn (P-AM maternal) und Milupa/Friedrichsdorf (PKU 3) zur Verfügung (Mönch u. Link 2002).

Die Betreuung der Schwangeren sollte nach dem in ■ Tabelle 8.25 vorgegebenen Schema erfolgen (APS1997).

■ **Tabelle 8.24.** Altersabhängiger Bedarf bei schwangeren Frauen

Schwangerschaftstrimester und Alter	Phenylalanin [mg/Tag]	Tyrosin [g/Tag]
<i>I. Schwangerschaftstrimester</i>		
15–<19 Jahre	200–820	5,3–7,6
>24 Jahre	180–800	5,1–7,4
<i>II. Schwangerschaftstrimester</i>		
15–<19 Jahre	200–1.000	5,3–7,6
>24 Jahre	180–1.000	5,1–7,4
<i>III. Schwangerschaftstrimester</i>		
15–<19 Jahre	330–1.200	5,3–7,6
>24 Jahre	310–1.200	5,1–7,4

■ **Tabelle 8.25.** Schema zur Betreuung von schwangeren Phenylketonuriepatientinnen

Bestimmung von Phenylalanin (und Tyrosin)	Weitere Laboruntersuchungen (z. B. alle Aminosäuren)	Klinische Untersuchungen
2-mal/Woche	alle 3–4 Wochen	Wöchentlich

8.4.4 Ahornsirupkrankheit

Synonyme

Leucinose, »maple syrup urine disease« (MSUD), »branched-chain α -keto acid dehydrogenase deficiency« (BCKD).

- MSUD Typ IA = E1- α subunit,
- MSUD Typ IB = E1- β subunit,
- MSUD Typ II = E2 subunit,
- MSUD Typ III = E3 subunit,
- Thiamin-sensible Ahornsirupkrankheit (Thiamine-responsive MSUD).

Definition

Die Ahornsirupkrankheit ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung im Abbau (oxidative Decarboxylierung) der 3 verzweigt-kettigen Aminosäuren

Leucin, Isoleucin und Valin. Der typische Geruch nach Ahornsirup bzw. nach Maggi-Würze beruht auf der vermehrten Ausscheidung von 2-Keto-3-Methylvaleriansäure, die aus Isoleucin entsteht (Chuang u. Shih 2001; Menkes et al. 1954; Mönch u. Link 2002; Scriver et al. 1985).

Sie wird im Neugeborenencreening mit der Tandem-MS durch Messung der verzweigtkettigen Aminosäuren mit einer Häufigkeit zwischen 1:55.000 bis 1:300.000 erfasst.

Klinisch auffällig werden die Patienten mit klassischer, schwerer Form der Ahornsirupkrankheit schon in den ersten Lebenstagen. Sonderformen (intermittierend, intermediär oder thiaminsensibel) manifestieren sich im Säuglings- und Kindesalter.

Äthiologie/Pathophysiologie

Die thiaminsensible Dehydrogenase der verzweigtkettigen Ketosäuren (dem zweiten Stoffwechselschritt im Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren) besteht aus 4 intramitochondrial gelegenen Proteinen. Die Gene der 4 Proteine des Enzymkomplexes sind auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert und weisen jeweils mehrere Mutationen auf:

- Typ IA Chromosom 19 (19q13.1-q13.2), McKusick (OMIM) 248600,
- Typ IB auf dem Chromosom 6 (6p21-p22), McKusick (OMIM) 248611,
- Typ II auf dem Chromosom 1 (1p21-31), McKusick (OMIM) 248610 und
- Typ III auf dem Chromosom 7 (7q31), McKusick (OMIM) 246900.

Die Vermehrung der verzweigtkettigen Amino-, Keto- und Hydroxysäuren führt zu einer schweren Ketoacidose mit der Folge der Störung vieler Körperfunktionen bis zur Kreislaufinsuffizienz und zum Herzstillstand. Besonders toxisch sind die Abbauprodukte von Leucin (z. B. 2-Ketoisocaproensäure).

Klinische Symptome

Unabhängig vom Typ der Ahornsirupkrankheit treten bei allen Patienten die gleichen klinischen Symptome auf. Bei der häufigsten, der schweren (klassischen) neonatalen Form findet man schon in den ersten Lebenstagen:

- Erbrechen,
- Atemstörungen bis zur Apnoe,
- Lethargie,
- schrilles Schreien,
- Koma,

- Krämpfe,
- häufig einen Opisthotonus,
- Hypoglykämien,
- Acidose,
- typischer Ahornsirupgeruch.

Die Prognose der Patienten mit klassischer Ahornsirupkrankheit verbessert sich, je früher die Erfassung und Behandlung erfolgen, und ist langfristig von der Güte der Stoffwechseleinstellung abhängig.

! Bei Verdacht auf eine Ahornsirupkrankheit ist notfallmäßig sofortiges ärztliches ggf. intensivmedizinisches Handeln notwendig! Unbehandelt tritt der Tod durch Herz-, Kreislaufversagen bzw. Atemstillstand rasch ein.

Bei den mildereren Formen stehen besonders nach reichlicher Eiweißzufuhr Erbrechen, Entwicklungsrückstand, psychomotorische Retardierung bzw. Ataxien im Vordergrund.

Differenzialdiagnostik

Bei Vermehrung der Konzentrationen der verzweigt-kettigen Aminosäuren im Blut und Urin bzw. der daraus entstehenden organischen Säuren müssen folgende angeborene Störungen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden:

- Isovalerialacidämie [McKusick (OMIM): 243500],
- Hypervalinämie [McKusick (OMIM): 277100],
- Hyperleucin-Isoleucinämie [McKusick (OMIM): 238340],
- 3-Methylcrotonylglycinurie [McKusick (OMIM): 220010],
- 3-Methylglutaconacidurie mit verschiedenen Typen [McKusick (OMIM): 250950],
- 3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie [McKusick (OMIM): 246450],
- 3-Ketothiolasedefekt [McKusick (OMIM): 203750],
- multipler Carboxylasedefekt [McKusick (OMIM): 253270],

Im Neugeborenenalter sind bei typischer klinischer Symptomatik eine

- Hirnblutung oder
- Sepsis auszuschließen.

Hyperammonämien treten bei der Ahornsirupkrankheit in der Regel nicht auf.

Biochemische Befunde

Schon im Neugeborenen-Screening mit der Tandem-MS lassen sich in den ersten Lebensstunden die Vermehrungen der verzweigtkettigen Aminosäuren absolut und relativ zu anderen Aminosäuren (z. B. Methionin und Phenylalanin) nachweisen. Leucin, Isoleucin und auch Alloisoleucin lassen sich aber mit dieser Methode nicht voneinander unterscheiden und werden als Summe gemessen, (Xle).

Der Ahornsirupkrankheit liegt eine Störung im Verzweigtketten-2-Ketosäuredehydrogenase-Komplex zugrunde (in Leukozyten oder Hautfibroblasten messbar; Chuang u. Shih 2001). Er besteht aus 3 Enzymen (und insgesamt 4 Proteinen):

- Decarboxylase (E1, mit 2 Untereinheiten, E1- α und E1- β),
- Dihydrolipoamid-Verzweigtketten-Transacylase (E2) und
- Lipoamiddehydrogenase (E3).

Bei allen Formen der Erkrankung sind die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin sowie typischerweise auch Alloisoleucin im Blut und Urin sowie deren Keto- und Hydroxymetaboliten vermehrt (■ Tabellen 8.26 und 8.27).

- Die pränatale Diagnostik einer Ahornsirupkrankheit ist durch Metabolitenanalyse des Fruchtwassers aber auch mithilfe der Enzymanalyse aus Chorionzottenbiopsat und/oder kultivierten Amnionzellen möglich.

■■■ Therapie

Akutbehandlung

(Erst- und Notfallversorgung; Mönch u. Link R 2002).

- Das Prinzip der Akutbehandlung besteht in der Überführung einer katabolen in eine deutlich anabole Stoffwechselsituation, der Senkung der Blut- und Urin-Konzentration der verzweigtkettigen Aminosäuren und deren Abbauprodukten sowie einem Acidoseausgleich.

Hierzu werden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- Reduktion/Stopp der Proteinzufuhr,
- hochkalorische Ernährung (Kohlenhydrate, Fett, Insulin),
- Acidoseausgleich,
- forcierte Diurese,
- Hämodiafiltration, ersatzweise Hämofiltration oder Hämodialyse.

■ **Tabelle 8.26.** Plasmaamino säurenkonzentrationen und Aktivitäten des Enzymkomplexes bei A hornsirupkrankheit. (MSUD; Gibson et al. 1996)

	Leucin	Valin	Isoleucin	Alloisoleucin	Enzymaktivität in % von normal
<i>MSUD-Form</i>					
Klassisch	518–5.091 µmol/l 6,8–66,7 mg/dl	496–1.846 5,8–21,6 µmol/l mg/dl	199–1.298 2,6–17,0 µmol/l mg/dl	72–310 0,9–4,1 Nachweisbar	Weniger als 2 2–20
Intermediär	400–2000 5,2–26,2 µmol/l mg/dl	Bis 1.000 Bis 11,7 µmol/l mg/dl	Bis 1.000 Bis 13,1 µmol/l mg/dl	Nachweisbar	2–40
Intermittierend	50–4.000 0,7–52,2 µmol/l mg/dl	Bis 1.000 Bis 11,7 µmol/l mg/dl	Bis 1.000 Bis 13,1 µmol/l mg/dl	Nachweisbar	2–40
Thiaminsensibel	50–5.000 0,7–65,5 µmol/l mg/dl	Bis 1.000 Bis 11,7 µmol/l mg/dl	Bis 1.000 Bis 13,1 µmol/l mg/dl	Nachweisbar	2–40
<i>Normalwerte</i>					
<3 Monate	Bis 230 µmol/l Bis 3,0 mg/dl	Bis 370 Bis 4,3 µmol/l mg/dl	Bis 105 Bis 1,4 µmol/l mg/dl	–	100
3 Mon.–14 J.; nicht nüchtern	59–223 0,8–2,9 µmol/l mg/dl	99–327 1,2–3,8 µmol/l mg/dl	23–95 0,3–1,3 µmol/l mg/dl	–	100
3 Mon.–14 J.; nüchtern	69–161 0,9–2,2 µmol/l mg/dl	145–305 1,7–3,6 µmol/l mg/dl	36–84 0,5–1,1 µmol/l mg/dl	–	100

Mon. Monate, J. Jahre (Molekulargewicht von Leucin, Isoleucin und Alloisoleucin: 131, von Valin: 117).

■ **Tabelle 8.27.** Ausscheidung der organischen Säuren mit dem Urin bei Ahornsirupkrankheit (MSUD) in mmol/mol Kreatinin. (Sweetman 1991)

Metabolit	Normal	Klassische MSUD
2-Ketoisocapronsäure	<2	400–4.400
2-Keto-3-Methylvaleriansäure	<2	500–2.500
2-Ketoisovaleriansäure	<2	300–800
2-Hydroxyisovaleriansäure	<2	850–3.600
2-Hydroxyisocapronsäure	<2	3–80
2-Hydroxy-3-Methylvaleriansäure	<2	60–400

Die für den Acidoseausgleich notwendige Natriumhydrogencarbonatdosis (8,4%ige = 1 molare Lösung zur i.v.-Gabe) wird in folgender Weise berechnet:

Negativer Basenüberschuss (BE) × kg KG × 0,3 = fehlende Menge an Natriumbikarbonat in mmol

Ein Drittel sollte innerhalb einer Stunde, die restlichen zwei Drittel innerhalb weiterer 5–8 h verabreicht werden.

In der ersten 24-h-Infusion sollten mindestens 10 g/kg KG Glukose mit Elektrolyten (evtl. auch in Kombination mit der Natriumbikarbonat) infundiert werden. Gegebenenfalls Erhöhung der Glukosemenge bis auf 20–30 g/kg KG.

Falls notwendig, sollte zusätzlich Insulin (0,01–0,5 IE/kg KG und Stunde) eingesetzt werden, um den Glukoseblutspiegel zwischen 80 mg/dl und 200 mg/dl zu halten.

Zur Beendigung bzw. der Vermeidung von katabolen Stoffwechselzuständen ist eine hohe Kalorienzufuhr (>100 kcal/kg KG und Tag) notwendig. Zusätzlich zu Glukose sollte Fett infundiert werden (am Anfang 0,5–1 g/kg KG und Tag und, wenn möglich, Steigerung auf 2–3 g/kg KG und Tag) unter Kontrolle der Triglyzeridkonzentrationen im Blut.

Zur schnellen Ausscheidung der Stoffwechselmetabolite dient die forcierte Diurese durch Verabreichung von Furosemid (Lasix; 1–2 mg/kg KG oral oder 0,5–1 mg/kg KG i.v., alle 6–12 h).

Die Infusionstherapie sollte am zweiten, spätestens am dritten Tag durch Proteingaben ergänzt werden. Üblich ist der Start mit 0,5 g/kg KG und Tag natürlichem Eiweiß (evtl. Steigerung bis auf 1 g/kg KG und Tag)

und ggf. Zusatz von 0,5 g/kg KG und Tag einer speziellen Aminosäuremischung, die keine verzweigt-kettigen Aminosäuren enthalten (z. B. ilv-am Analog oder ILV-AM 1–3 von SHS, Heilbronn; MSUD 1–2 von Milupa, Friedrichsdorf).

Bei einer Ersteinstellung ist der Versuch einer Behandlung mit 5–10 mg/Tag Thiamin zu unternehmen.

Carnitin (z. B. 100 mg/kg KG) sollte nur verabreicht werden, wenn dessen Wirkung nachgewiesen und/oder die Konzentration des freien Carnitins (Co) niedrig ist.

- Gelingt die deutliche Abschwächung der Ketoacidose innerhalb von 8 nicht, ist mit einer Hämodiafiltration zu beginnen (Gouyon et al. 1996).

Allgemeine Kontrollparameter der Akuttherapie/Erstbehandlung

- Säure-Basen-Status (Blutgasanalyse, Astrup),
- Blutglukose,
- Ammoniak im Blut,
- Osmolalität des Serums,
- Elektrolyte im Blut,
- Blutgerinnung,
- Blutbild (Thrombo- und Leukozytenzahl),

im Neugeborenenalter zusätzlich:

- C-reaktives Protein,
- Schädelsonographie.

Spezifische Kontrollparameter der Akuttherapie

- Mit dem einfachen 2,4-Dinitrophenylhydrazin- (DNPH-)Tropfentest lässt sich eine erhöhte Ausscheidung von Ketonen leicht feststellen. (Der Test erfasst allerdings auch 2-Ketoglutarat und Pyruvat, die im Neugeborenenalter häufig in hohen Konzentrationen ausgeschieden werden.)
- Freie Aminosäuren im Serum/Plasma inklusive Alloisoleucin (mit Säulenchromatographie, da Leucin, Isoleucin und Alloisoleucin wegen ihrer identischen Massen mit einem Tandemmassenspektrometer nicht einzeln zu quantifizieren sind!)
- Organische Säuren im Urin (mittels GC-MS).
- (Eventuell freies und Gesamtcarnitin im Blut).

Langzeitbehandlung

Ziel der Langzeitbehandlung (Mönch u. Link 2002) ist es, katabole Stoffwechselsituationen unter allen Umständen zu vermeiden, die Blutkonzentrationen der verzweigt-kettigen Aminosäuren im Normwertbereich zu halten und die Bildung der verzweigt-kettigen Ketosäuren zu minimieren. Da alle 3 verzweigt-kettigen Aminosäuren essenziell sind und leider nicht in gleicher Konzentration in den natürlichen Lebensmitteln vorkommen, gestaltet sich die Bedarfsdeckung im Rahmen der diätetischen Behandlung gelegentlich schwierig.

Richtschnur bei der diätetischen Behandlung ist die Deckung des Bedarfes an Leucin durch natürliche Lebensmittel (z. B. Milch). Die Plasma-Leucin-Konzentration sollte 300 $\mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) nicht überschreiten. Der Bedarf an verzweigt-kettigen Aminosäuren ist etwa gleich, der Leucingehalt in Nahrungsmittelproteinen aber fast doppelt so hoch wie der von Isoleucin und Valin. Aus diesem Grund müssen häufig nach Erreichen der maximal tolerierten Menge an Leucin Isoleucin und Valin als kristalline Monoaminosäuren separat verabreicht werden (■ Tabelle 8.28). Der Gesamteiweißbedarf wird mit Hilfe eines leucin-, isoleucin- und valinfreien Aminosäurengemisches gedeckt. Auf eine ausreichende Zufuhr an Kalorien und die Deckung des Bedarfes an Vitaminen, essenziellen Fettsäuren, Mineralien und Spurenelementen muss geachtet werden.

Je nach Compliance sollten die Konzentrationen der verzweigt-kettigen Aminosäuren im Blut bei den Patienten alle 2–6 Wochen kontrolliert werden.

■ **Tabelle 8.28.** Durchschnittlicher Leucin-, Isoleucin- und Valinbedarf für Patienten mit Ahornsirupkrankheit. (Elsas u. Acosta 1999)

Alter	Leucin [mg/kg KG und Tag]	Isoleucin [mg/kg KG und Tag]	Valin [mg/kg KG und Tag]
0–<6 Monate	100–60	90–30	95–40
6–<12 Monate	75–40	90–30	60–30
1–<4 Jahre	70–40	85–20	85–30
4–<7 Jahre	65–35	80–20	50–30
7–<11 Jahre	60–30	30–20	30–25
11–<15 Jahre	50–30	30–20	30–20
1–<19 Jahre	40–15	30–10	30–15

Trotz frühzeitiger Entdeckung und optimaler Diättherapie entwickeln sich die Patienten in der Regel nicht altersentsprechend; meist zeigen sie Verzögerungen der statomotorischen und der Intelligenzentwicklung (Hilliges et al. 1993). Die Therapie muss lebenslang durchgeführt werden!

8.4.5 Mittelketten-CoA-Dehydrogenase-Defekt

Synonyme

MCAD-Mangel, »deficiency of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase«, »MCAD deficiency«, »ACADM deficiency«.

Definition

Bei dem MCAD-Defekt handelt es sich um die häufigste angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Störung im Abbau (β -Oxidation) der Fettsäuren. Klinisch auffällig werden die Betroffenen in der Regel in Situationen mit Stoffwechselstress, d. h. in der Katabolie. Dann findet man auch große Mengen der mittelkettigen Fettsäuren und deren Derivate im Blut und im Urin. Energiemangelzustände charakterisieren das klinische Bild (Divry et al. 1983).

In Deutschland wird jetzt bei allen Neugeborenen im Rahmen des erweiterten Neugeborenen Screenings auf MCAD-Defekte untersucht. Die Häufigkeit liegt in Mitteleuropa bei etwa 1:10.000.

Äthiologie/Pathophysiologie

In Situationen mit vermehrtem Kalorienbedarf oder bei Hungerzuständen werden die körpereigenen Energiereserven in Anspruch genommen. Nachdem die Kohlenhydratspeicher (Glykogen in Muskeln und Leber) aufgebraucht sind, werden vermehrt Fette abgebaut. Ketonkörper sind die Endprodukte des Fettsäureabbaus, und besonders Acetoacetat kann entweder vom Gehirn und Herzmuskel direkt energetisch genutzt oder auch zur Synthese von Glukose herangezogen werden. Allein 3 Dehydrogenasen sind für den Fettsäureabbau notwendig, eine für die lang-, eine für die mittel- (C_{10} – C_6) und eine für die kurzkettigen Fettsäuren. Hinsichtlich der Kettenlängen sind die Fettsäuredehydrogenasen nicht sehr substratspezifisch. So können die Langketten- bzw. die Kurzketten-CoA-Dehydrogenasen in geringer Menge auch mittelkettige Fettsäuren abbauen. Liegt ein MCAD-Defekt vor [McKusick (OMIM): 201450], können in einer Stoffwechsellotsituation die Fettsäu-

ren effektiv nur bis zu einer Kettenlänge von C₁₂ abgebaut werden. Die mittelkettigen Fettsäuren, besonders Octanoat (C₈) stauen sich in großer Menge vor dem Stoffwechselblock. Da die Fettsäuren in einer solchen Situation nur zu maximal einem Drittel energetisch abgebaut werden können, treten Mangelzustände mit schwerer Hypoglykämie ohne Ketonkörperbildung auf (Roe u. Ding 2001; Stanley 2000).

Das Gen der MCAD ist auf dem Chromosom 1 (1q31) lokalisiert (Andresen et al. 1997).

Klinische Symptome

Typischerweise treten die hypoketotischen Hypoglykämien (bei Patienten mit MCAD-Defekt ohne Screening) zwischen dem 6. und 24. Lebensmonat erstmals auf; etwa 25% der Betroffenen versterben in der ersten Attacke (Wilcken et al. 1994). Ausgelöst werden diese Zustände meist durch Fieber bei banalen Infekten (erhöhter Energiebedarf), Erbrechen, Durchfall (mangelnde Kohlenhydratzufuhr) oder zu lange Fastenphasen (mehr als 6–10 h bei einem Säugling).

Die typischen Symptome sind:

- Hypoglykämie,
- Hypoketonämie/-urie (keine Ketonkörperbildung),
- Muskelschlaffheit,
- Somnolenz, Koma,
- Krampfanfälle,
- Herzstillstand.

Das klinische Bild kann blitzartig auftreten, so dass die Diagnose eines »sudden infant death syndrome« (SIDS) gestellt wird (Iafolla et al. 1994; Roe u. Ding 2001; Stanley 2000; Wilcken et al. 1994).

Bei ausgeglichener Stoffwechsellage (Intervall) sind in der Regel keine Symptome feststellbar. Aus öfteren leichteren Stoffwechselentgleisungen können statomotorische Entwicklungsrückstände, nach schweren Hypoglykämien auch Zerebralschäden und/oder Krampfleiden resultieren (Roe u. Ding 2001; Stanley 2000; Wilcken et al. 1994).

Differenzialdiagnostik

Die für eine Differenzialdiagnostik entscheidenden Parameter bei typischer klinischer Symptomatik sind die Hypoglykämie und die Hypoketonämie/

-urie. Diese Kombination (die Hypoketonämie kann gelegentlich fehlen) gibt es nur bei Störungen in der Fettsäurenoxidation und im Carnitinzyklus (Naylor u. Chace 1999; Roe u. Ding 2001; Stanley 2000):

1. Acylcarnitintranslokase [McKusick (OMIM): 212138],
2. Carnitinpalmitoyltransferase 1 [CPT 1; McKusick (OMIM): 255120],
3. Carnitinpalmitoyltransferase 2 (CPT 2; McKusick (OMIM): 255110],
4. Carnitin-Transporter- (Aufnahme-)Störung [McKusick (OMIM): 212140],
5. Kurzketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase [McKusick (OMIM): 600890],
6. Kurzketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase [McKusick (OMIM): 201470],
7. Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase [McKusick (OMIM): 143450],
8. multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt [McKusick (OMIM): 231680],
9. sehr langkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase [McKusick (OMIM): 201475],
10. trifunktionales Protein [(McKusick (OMIM): 600890/143450)].

Die unter Punkt 1, 2, 3, 4, 7 und 9 angeborenen Störungen werden auch im erweiterten Neugeborenencreening erfasst.

Die differenzialdiagnostische Klärung bringt in der Regel die tandemmassenspektrometrische Analyse der Acylcarnitine im Blut sowie die GC-MS-Trennung der organischen Säuren im Urin.

Biochemische Befunde

Vor allem in Episoden von Stoffwechselstress fallen vor dem Defekt große Mengen an Octanoat (C8), Hexanoat (C6) und Decanoat (C10) an. Der Organismus nutzt alle alternativen metabolischen Möglichkeiten, diese Substrate abzubauen. Zunächst werden Carnitiner gebildet: Hexanoylcarnitin, Octanoylcarnitin, Decanoylcarnitin und Decenoylcarnitin (10:1).

Über mikrosomale und peroxisomale Stoffwechselwege (z. B. Omega- und Omega-1-Oxidationen), Bindungen an Glycin u. a. entstehen für diese Krankheit typische Metabolite, die man im Urin nachweisen kann: Adipinsäure, Suberinsäure, Sebacinsäure, Suberylglycin, 5-OH-Hexanoat und 7-OH-Octanoat. Diese Ausscheidungsmuster haben v. a. differenzialdiagnostische Bedeutung.

Beim Neugeborenencreening mit der Tandem-MS findet man die oben genannten Carnitiner im Blut vermehrt und dazu die zu berechnenden Relationen von C6/C2, C8/C2, C8/C10, C8/C12 pathologisch, freies Carnitin

(Co) ist nicht immer erniedrigt, aber alle Fettsäurenmetaboliten länger als C₁₂ liegen im Normbereich (Carpenter et al. 2001; Lehotay et al. 2004; Pourfarzam et al. 2001).

Die im Stoffwechselstress auftretenden Hypoglykämien sind im Wesentlichen die Folge der aufgebrauchten Kohlenhydratspeicher (Glykogen), aber auch auf eine Verarmung des Körpers an freiem Acetoacetat zurückzuführen. Acetoacetatmangel wirkt u. a. hemmend auf den Pyruvatdehydrogenasekomplex. Schließlich führen hohe Konzentrationen von Octanoat zur Zerstörungen von Mitochondrien in den Gehirnzellen (Hirnödem; Roe u. Ding 2001).

Bei Säuglingen und Kleinkindern kommt es durch Stoffwechselentgleisungen zu einem deutlichen Abfall der Konzentration des Carnitins im Blut.

Im Intervall findet man allenfalls etwas erhöhte Acylcarnitine im Blut. Die schon erwähnte Substratspezifität der Dehydrogenasen ermöglicht einen geringen Fettsäurenabbau. Vielleicht ist dies auch der Grund dafür, dass einige Patienten nie klinische Symptome ausbilden.

Ist das Tandem-MS-Ergebnis nicht eindeutig genug, besteht die Möglichkeit, einen MCAD-Mangel durch einen Phenylpropionatbelastungstest zu erfassen (20–25 mg/kg KG). Phenylpropionat wird bei Gesunden von der MCAD zu Hippurat abgebaut. Bei einem Mangel werden große Mengen der verabreichten Substanz (als Glycinkonjugat) unverändert wieder mit dem Urin ausgeschieden (Stanley 2000).

Zur Erkennung von Heterozygoten stehen die Möglichkeiten der genetischen Analyse im Vordergrund. Bei dem MCAD-Defekt wurden weltweit relativ wenige Mutationen gefunden. (In Mitteleuropa haben über 90% der Betroffenen die gleiche Mutation (K304E [G985A])); Wang u. Khoury 2000).

■■■ Therapie

Akutbehandlung (Erst- und Notfallversorgung)

- Das Prinzip der Akutbehandlung besteht in der Normalisierung der Blutzuckerwerte durch eine Glukoseinfusion.

In den ersten 24 h ist die Infusion von mindestens 10 g/kg KG Glukose mit Elektrolyten (wenn notwendig auch in Kombination mit der Natriumbikarbonatgabe) notwendig.

Falls der MCAD-Defekt gesichert ist, sollte zusätzlich L-Carnitin (z. B. 100 mg/kg KG und Tag) oral oder parenteral verabreicht werden.

Die normale orale Ernährung muss nicht unterbrochen werden und sollte nach Normalisierung der Glukoseblutkonzentrationen mit Maltodextrin angereichert werden.

Langzeitbehandlung

Bei der Langzeitbehandlung muss v. a. darauf geachtet werden, dass die Betroffenen nicht länger als 6–8 h ohne Nahrung bleiben (Vermeidung von Hungerzuständen). Bei der Zusammenstellung der Nahrung sollte der Fettanteil reduziert und dafür derjenige der Kohlenhydrate erhöht werden. Eine Carnitinsubstitution ist zu empfehlen (z. B. 50 mg/kg KG und Tag).

Bei fieberhaften Infekten sollte gleich Maltodextrin oral zusätzlich gegeben und die Zeit zwischen den einzelnen Mahlzeiten verkürzt werden (■ Tabelle 8.29).

Die Blutglukose-, Acylcarnitin- und Carnitinkonzentrationen sollten im ersten Lebensjahr ca. 1-mal im Monat, im zweiten Lebensjahr etwa alle 4 Wochen und danach alle 3 Monate aus Sicherheitsgründen kontrolliert werden.

Eine individuelle diätetische Beratung ist in der Regel erforderlich, um die Nahrungsmittel entsprechend den Lebensgewohnheiten der Patienten auszuwählen und zusammenzustellen (z. B. Gabe von ungekochter Stärke bei langen Schlafphasen).

■ **Tabelle 8.29.** Maltodextrindosierungen. (Nach Dixon and Leonard 1992)

Alter [Jahre]	Maltodextrinlösung		Tagesmengen
	[%]	[kcal/100 ml]	
1	10	40	150–200 ml/kg KG
1–2	15	60	95 ml/kg KG
2–6	20	80	1.200–1.500 ml
6–10	20	80	1.500–2.000 ml
>10	25	100	2.000 ml

8.4.6 Glutaracidurie Typ I

Synonyme

Glut I, Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defekt, »glutaric acidemia type I«, »glutaric aciduria type I«.

Definition

Bei der Glutaracidurie Typ I handelt es sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt der mitochondrialen Glutaryl-CoA-Dehydrogenase, ein Enzym im Stoffwechsel von Lysin, OH-Lysin und Tryptophan (Goodman u. Frerman 1995, Goodman et al. 1975). Die Störung manifestiert sich in der Regel als schwere neurodegenerative Erkrankung mit Makrozephalie.

Sie wird im Neugeborenencreening mit der Tandem-MS durch Messung des Glutarylcarnitins mit einer Häufigkeit von etwa 1:30.000 erfasst (Hoffmann et al. 1996).

Äthiologie/Pathophysiologie

Das Gen der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase ist auf dem Chromosom 19 (19p13.2) lokalisiert. Über 50 Mutationen sind bei der Glutaracidurie Typ I beschrieben worden [McKusick (OMIM): 231670], die teilweise mit dem klinischen Bild korrelieren.

Obwohl der Stoffwechsel von Lysin, OH-Lysin und Tryptophan bei dieser angeborenen Störung betroffen ist, finden sich bei den Aminosäurenkonzentrationen keine Auffälligkeiten. Die vor dem Stoffwechselblock angestauten Metabolite und deren Konjugate sind in hohen Konzentrationen im Blut und im Urin nachweisbar. Im Unterschied zu anderen angeborenen Störungen schädigen die bei der Glutaracidurie Typ I anfallenden Stoffe schon den Feten (Makrozephalie, seltener Agenesien des Corpus callosum, Optikushypoplasie und Lisenzephalie; Hoffmann u. Zschocke 1999). Hinsichtlich des Pathomechanismus wurde nachgewiesen, dass Glutarsäure direkt die Zellen des Corpus striatum schädigt; zusätzlich wird die Aktivität der Glutamatdecarboxylase [wichtig für die γ -Aminobuttersäure-(GABA-)Synthese] gehemmt. Ständige Stimulierung des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors und die Behinderung des Glutamattransports in die Synaptosomenvesikel werden ebenfalls als hirnschädigend eingestuft (Hoffmann u. Zschocke 1999).

Klinische Symptome

Die typischen morphologischen Veränderungen (z. B. Makrozephalie) kann man bereits bei Neugeborenen feststellen. Im Säuglingsalter treten die neurologischen (extrapyramidalen) Symptome auf. In den ersten 2 Lebensjahren bildet sich dann das komplette klinische Bild aus mit choreoathetotischen, hyperkinetischen/dyskinetischen Bewegungsabläufen, rumpfbetonter Hypotonie, Dysarthrie, Dysphagie, Verlust der Kopfkontrolle, Opisthotonus und schwerer geistiger Retardierung, aber auch Hyperhidrose sowie Schlafstörung. Stoffwechsellentgleisungen führen zu Erbrechen, Rhabdomyolyse, Krampfanfällen und Koma. Bei Untersuchungen des Gehirns findet man subdurale Hämatome, Pseudozysten und mangelnde Myelinisierung (**Cave:** Fehldiagnose »Kindsmisshandlung«!; Haworth et al. 1991; Hoffmann u. Zschocke 1999; Kyllerman et al. 1994; Muntau et al. 1977).

Verluste der weißen Hirnsubstanz (frontotemporale Atrophie; hochpathologische EEG-Veränderungen) und des Hypothalamus, mit im CT oder MRT darstellbaren weiten Sulci und vergrößerten Seitenventrikeln, schreiten besonders während metabolischen Entgleisungen fort. Häufig versterben die Kinder schon vor Erreichen des 10. Lebensjahres in Zuständen mit Hyperthermie oder im Bild eines Reye-Syndrom z. B. anlässlich eines viralen Infekts (Hoffmann et al. 1995).

Bis zu 10% der Personen mit Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel bilden keine klinischen Symptome aus; milde Formen fallen durch motorisch bedingte Artikulationsstörungen auf, bei einigen Betroffenen besteht eine Riboflavinsensitivität (100–400 mg/Tag).

- **Molekulargenetische Untersuchungen zur Abklärung sind in jedem Fall wichtig.**

Eine pränatale Diagnostik ist möglich (Busquets et al. 1998).

Differenzialdiagnostik

- Die Glutaracidurie Typ II steht an erster Stelle in der (metabolischen) Differenzialdiagnostik. Diese lässt sich aufgrund unterschiedlicher mitochondrialer Defekte (Störungen des Elektronentransports) in 3 Untergruppen unterteilen:
- Glutaracidurie IIA: Glutaracidurie mit Ethylmalonat- und Adipiaturie, multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel [McKusick (OMIM): 231680],

- Glutaracidurie IIB:Elektronen-Transfer-Flavoprotein-(β -Polypeptid-)Mangel [McKusick (OMIM): 130410],
- Glutaracidurie IIC: Elektronen-Transfer-Flavoprotein-Ubichinon-Oxidoreduktase-Mangel, Elektronen-Transfer-Flavoprotein-Dehydrogenase-Mangel [McKusick (OMIM): 231675].

Erhöhte Konzentrationen von Glutarsäure im Urin findet man auch:

- bei Glutaryl-CoA-Oxidase-Mangel [McKusick (OMIM): 231690],
- bei Aminoadipiaturie [McKusick (OMIM): 204750],
- als resorbierten Metaboliten aus dem Stoffwechsel der Darmbakterien und
- auch nach oraler Verabreichung von mittelkettigen Triglyzeriden (Wendel et al. 1995).

Klinisch ist die Glutaracidurie vom Leigh-Syndrom abzugrenzen.

Biochemische Befunde

Glutarsäure staut sich vor dem Enzymblock. Weitere daraus entstehende Metaboliten sind OH-Glutarsäure, Glutaconsäure, Glutarylcarнитin u. a.. Wie Glutarsäure sind auch Glutaconsäure und 3-OH-Glutarsäure hirntoxisch. Als eine der Folgen ist die GABA-Konzentrationen besonders im Nucleus caudatus und im Putamen erniedrigt (Hoffmann u. Zschocke 1999).

In **■** Tabelle 8.30 sind die Urinkonzentrationen der typischen Metaboliten, deren Konzentrationen aber inkonstant und nahrungsabhängig sind, zusammengefasst (Sweetman 1991).

Beim Neugeborenenenscreening mit der Tandem-Massenspektrometrie (Tandem-MS) wird als Marker Glutarylcarнитin im getrocknetem Blut gemessen (Hoffmann et al. 1996).

■ Tabelle 8.30. Urinkonzentrationen der Glutarsäuremetaboliten

Metabolit	Konzentration bei Glutaracidurie Typ I [mmol/mol Kreatinin]	normal [mmol/mol Kreatinin]
Glutarsäure	500–12.000	<2
3-Hydroxyglutarsäure	60–3.000	0–3
Glutaconsäure	0–360	<2

Zur Sicherung der Diagnose können die Aktivität der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase in Fibroblasten und Leukozyten oder molekulargenetische Tests verwendet werden. Klinisch auffällige Patienten weisen Enzymaktivität zwischen 0–10% auf, Heterozygote in der Regel 50% im Vergleich zu Normalen. Die Restenzymaktivitäten korrelieren nicht mit der Schwere der Erkrankung.

■■■ Therapie

Akutbehandlung

(Erst- und Notfallversorgung; Mönch u. Link 2002).

- Das Prinzip der Akutbehandlung besteht in der Senkung der Blut- und Urinkonzentration von Glutar-, 3-OH-Glutar- und Glutaconsäure. Falls eine Keto- und/oder Acidose vorliegt, sollte diese ausgeglichen werden. Eine anabole Stoffwechselsituation muss herbeigeführt bzw. stabilisiert werden. Riboflavin sollte gegeben werden.

Zu den Maßnahmen gehören:

- Reduktion/ Stopp der Eiweißzufuhr,
- ausreichende Energiezufuhr (hochkalorische Ernährung),
- evtl. Acidoseausgleich,
- evtl. forcierte Diurese,
- Gabe von L-Carnitin, oral 100 (bis zu 250) mg/kg KG,
- Gabe von Riboflavin zur Stimulierung der Restenzymaktivität (bis zu 400 mg/Tag; Lipkin et al. 1988).

- ! Bei der Notwendigkeit der Gabe von Neuropharmaka ist Valproat zu meiden.

Zur Vermeidung von Katabolismus ist mit einer Infusion mit 10 g/kg KG und 24 h Glukose in Elektrolytlösung zu beginnen und ggf. auf die Glukosemenge von 20–30 g/kg KG und 24 h zu steigern, wobei dann die Blutglukosekonzentration mit Insulin auf 80–200 mg/dl stabilisiert werden muss. Eine hohe Kalorienzufuhr (>100 kcal/kg KG und 24 h) ist das Ziel dieser Maßnahme.

Eine Acidose muss mit Infusion von Natriumbikarbonat (1 molare Lösung = 8,4%ig) bis zu 3 ml/kg KG (in einer Verdünnung mit Wasser oder 5%iger Glukoselösung) ausgeglichen werden.

Zur Beschleunigung der Ausscheidung der toxischen Substanzen sollte die Diurese mit Furosemid (Lasix; 1–2 mg oral oder 0,5–1 mg/kg KG i.v., alle 6–12 h) forciert werden.

Nach spätestens 3 Tagen Proteinkarenz muss mit der Gabe von zunächst 0,5 g/kg KG und 24 h natürlichem Eiweiß begonnen und in den darauf folgenden Tagen auf bis zu 1 g/kg KG und 24 h ggf. unter zusätzlicher Gabe von 0,5 g Aminosäuremischung gesteigert werden.

Einen spezifischen Kontrollparameter gibt es nicht. Das klinische Bild muss entscheiden.

Laborkontrollen:

- Blutgase,
- Konzentrationen von Glutarsäure, OH-Glutarsäure und Glutaconsäure im Urin,
- evtl. Bestimmung der Glutarsäure im Serum (normal $<2\mu\text{mol/l}$; Hoffmann et al. 1996).

➤ Wegen der Gabe von Carnitin fällt die für das Screening wichtige Bestimmung von Glutarylcarnitin im Blut als Kontrollgröße aus.

Langzeitbehandlung

Die Langzeitbehandlung hat einen medikamentösen und einer diätetischen Teil.

Ziele der **medikamentöse Behandlung** sind:

- Wenn möglich Stimulierung der Restenzymaktivität durch das Koenzym, Riboflavin (Vitamin B₂) 100–400 mg/Tag (Lipkin et al. 1988),
- Entgiftung und Ausscheidung der Metabolite durch Bildung von Carnitinstern, L-Carnitin 100 mg/kg KG und Tag,
- Beeinflussung/Unterdrückung der neurologischen Symptome durch Baclofen (GABA-analoge Substanz; Lioresal) 1,5–2 mg/kg KG und Tag bzw. 40–180 mg/Tag (Hoffmann et al. 1996) und Vigabatrin (γ -venyl-GABA, Hemmung der GABA-Transaminase und damit Erhöhung der GABA-Konzentration im Gehirn) 35–50 mg/kg KG und Tag (Francois et al. 1990; Greene 1992),
- Blockade der Glutamatrezeptoren durch Dextrometorphan 3–10 mg/kg KG und Tag (Hoffmann et al. 1996),
- Freisetzung von Glutamat (Lamotrigin) 2–15 mg/kg KG und Tag (Hoffmann u. Zschocke 1999),
- Hemmung der cholinergen Transmission im Putamen durch Diphenylhydramin (Benadryl) 10–25 mg/Tag (Hoffmann u. Zschocke 1999).

Die **diätetische Behandlung** besteht in einer Reduktion der Eiweißzufuhr und damit der Aufnahme von Lysin- und Tryptophan auf die notwendige Menge. Obwohl nicht gesichert ist, dass die Diät die neurologischen Veränderungen wirksam beeinflusst oder verhindert, wird sie zur Senkung der Glutaratkonzentrationen empfohlen (Hoffmann u. Zschocke 1999; Hoffmann et al. 1996). Da die geringe Menge an natürlichem Eiweiß nicht zur Deckung des Gesamtbedarfes ausreicht, werden tryptophan- und lysinfreie Aminosäurengemische zusätzlich verwendet.

Die zwei folgenden Tabellen zeigen die für die Glutaracidurie Typ I empfohlenen Mengen an Lysin und Tryptophan (■ Tabelle 8.31) und an Eiweiß (■ Tabelle 8.32).

Zur Deckung des Gesamteiweißbedarfes steht eine Reihe lysin- und tryptophanfreier Aminosäuremischungen zur Verfügung (It-am Analog, LT-AM 1, LT-AM 2 von SHS, Heilbronn; GA 1 und GA 2 von Milupa, Friedrichsdorf).

■ **Tabelle 8.31.** Empfohlene Mengen an Lysin und Tryptophan bei Glutaracidurie Typ I

Alter	Lysin [mg/kg KG und Tag]	Tryptophan [mg/kg KG und Tag]
Säuglinge 0–12 Monate	100–90	20–17
Kinder <6 Jahre	80 – 50	17–13
Kinder >6 Jahre	Berechnung entfällt	
Jugendliche/ Erwachsene	Berechnung entfällt	

■ **Tabelle 8.32.** Empfohlene Eiweißmenge bei Glutaracidurie Typ I

Alter	Natürliches Eiweiß [g/kg KG und Tag]	Eiweiß aus lysinfreiem + tryptophanreduziertem Aminosäurengemisch [g/kg KG und Tag]
Säuglinge	1,2–1,5	1,0–0,8
Kinder <6 Jahre	1,3–1,0	0,8
Kinder >6 Jahre	1,4–1,1	Kann entfallen
Jugendliche/ Erwachsene	0,9–0,8	Kann entfallen

■ **Tabelle 8.33.** Lysin- und Tryptophankonzentrationen im Serum von Gesunden (3 Monate bis 14 Jahre)

	Nichtnüchtern [μmol/l]	Nüchtern [μmol/l]
Lysin	0,196 (0,110–0,282)	0,186 (0,114–0,258)
Tryptophan	0,053 (0,007–0,099)	0,031 (0,019–0,086)

Nach bisherigen Erfahrungen soll die lysin- und tryptophanarme Ernährung unter Zusatz von Aminosäurenmischung höchstens bis zum 6. Lebensjahr durchgeführt werden, um dann auf eine gelockerte, eiweißreduzierte Diät überzugehen.

- Bei der Langzeitbehandlung sollte darauf geachtet werden, dass die Konzentrationen von Lysin und Tryptophan im Serum/Plasma mindestens im unteren Normbereich (■ Tabelle 8.33) liegen.

Die Ausscheidung von Glutarsäure bzw. deren Konzentration im Blut sollte so gering wie möglich sein.

Kontrolliert werden müssen darüber hinaus:

- Gesamt- und freies Carnitin im Serum,
- ggf. die Antikonvulsiva-Blut-Spiegel.

Eine generelle Prognose bei der schweren Form der Glutaracidurie Typ I ist nicht zu geben.

8.4.7 Isovalerianacidämie

Synonyme

Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase-Defekt, Isovalerianacidurie, IVA.

Definition

Bei der Isovalerianacidämie handelt es sich um einen Defekt im Abbau der Isovaleriansäure, einem Stoffwechselprodukt der verzweigtkettigen Aminosäure Leucin. Schon in den ersten 3 Lebenstagen kommt es zur Anhäufung von

Isovaleriansäure und seinen Metaboliten und damit zur Ausbildung von schweren klinischen Symptomen. Bei milderer Formen manifestiert sich die Krankheit erst nach dem 6. Lebensmonat (Budd et al. 1967; Mönch u. Link 2002; Sidbury et al. 1967; Sweetman u. Williams 2001). Die Erkrankung kann mit der Tandem-MS schon im Neugeborenen-Screening erfasst werden (Vermehrung von C5); ihre Häufigkeit liegt bei etwa 1:50.000 (Ceglarek et al. 2002).

Der Eigengeruch der Isovaleriansäure erinnert an Schweißfüsse (Schweißfüsssyndrom).

Äthiologie/Pathophysiologie

Bei der Isovalerianacidämie ist das in allen Organen vorkommende mitochondriale Enzym Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase defekt. Die Vererbung erfolgt autosomal-rezessiv. Das Gen ist auf dem Chromosom 15 (15q14-q15) lokalisiert [McKusick (OMIM) 243500]. Die Anhäufung von Isovaleriansäure in allen Körpergeweben führt zunächst einmal zu einer Acidose und sekundär zur Beeinträchtigung verschiedener Körperfunktionen und Stoffwechselwege, z. B. Kreislaufinsuffizienz begleitet von Laktatacidose, Hyperammonämie durch Blockierung der Harnstoffsynthese (N-Acetylglutamatsynthetase), Verlust an freiem Carnitin und damit Behinderung des Abbaus von Fettsäuren und schließlich Leuko- und Thrombozytopenie durch Knochenmarkhemmung. Zur Entgiftung wird Isovaleriansäure an Glycin und L-Carnitin gebunden, teilweise auch hydroxyliert und so ausgeschieden.

Klinische Symptome

Bei der akuten neonatalen Form treten schrilles Schreien, Lethargie, Koma, Krämpfe, Dehydratation, Kreislaufzentralisation, Thrombo- und Leukozytopenie und Hepatomegalie schon in den ersten Lebenstagen, gelegentlich Hyperammonämie [bis über 1.000 $\mu\text{mol/l}$ (1.750 $\mu\text{g/dl}$)] auf.

Die Symptome bei der chronischen, intermittierenden Form sind periodisches Erbrechen und Ketoacidose, sowohl Hypo- als auch Hyperglykämien und schließlich leichte bis schwere psychomotorische und geistige Retardierung.

Die Symptome treten meist nach großer Eiweißzufuhr oder in kataboler Stoffwechselsituation auf, z. B. bei hohem Fieber oder Gastroenteritiden.

Häufig besteht eine Aversion gegen eierweißreiche Nahrungsmittel.

Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch abzuklären wären bei ähnlicher klinischer Symptomatik verschiedene Stoffwechselstörungen der verzweigtkettigen Aminosäuren und Organoacidurien, z. B.:

- Ahornsirupkrankheit [McKusick (OMIM): 248600],
- Methylmalonacidämie [Mutase-Defekt; McKusick (OMIM): 251000],
- Propionacidämie [McKusick (OMIM): 232000],
- 3-Methylglutaconsäureausscheidung [McKusick (OMIM): 250950],
- 3-Hydroxy-3-Methylglutaracidurie [McKusick (OMIM): 246450],
- 3-Methylcrotonylglycinurie [McKusick (OMIM): 210200],
- 2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel [McKusick (OMIM): 600301],
- multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel [McKusick (OMIM): 231680]
- Klinisch im Neugeborenenalter auch Hirnblutung, Sepsis.

8

Bei **Hyperammonämie** im Neugeborenenalter kommen auch primäre Störungen des Harnstoffzyklus als Ursache infrage, z. B.:

- Carbamylphosphatasynthetasmangel [CPS; McKusick (OMIM): 237300],
- N-Acetylglutamatsynthetasmangel [NAGS; McKusick (OMIM): 237310],
- Ornithintranscarbamylasemangel [OTC; McKusick (OMIM): 311250],
- Citrullinämie [McKusick (OMIM): 238970],
- Argininbernsteinsäurekrankheit [McKusick (OMIM): 207900].

Biochemische Befunde

Im Neugeborenen screening findet man keine Besonderheiten bei den verzweigtkettigen Aminosäuren. Lediglich Alanin und evtl. Alloisoleucin sind erhöht. Auffällig vermehrt sind Isovalerylcarnitin (C₅) im Blut bei relativ niedrigem freien Carnitin (C₀) sowie die Relationen einiger Acylcarnitine untereinander (C₅/C₂, C₅/C₃; Rashed et al. 1995).

In den ersten Lebenswochen sind Hyperammonämien nicht selten mit Konzentrationen bis über 1.000 µmol/l (1.750 µg/dl) und Hyperlaktatämien neben einer Ketoacidose häufig.

Bei der Analyse der organischen Säuren im Urin findet man das für diese Krankheit typische Ausscheidungsmuster (■ Tabelle 8.34).

■ **Tabelle 8.34.** Ausscheidung der organischen Säuren mit dem Urin bei Isovalerianacidämie. (Sweetman 1991)

Metabolit	Normal [mmol/mol Kreatinin]	Isovalerianacidämie [mmol/mol Kreatinin]
Isovalerylglycin	0–10	2.000–9.000
3-Hydroxyisovaleriansäure	0–46	1.000–2.000
4-Hydroxyisovaleriansäure	<2	20–300

➤ Im Neugeborenenalter sollte man bei sehr hohen Blutkonzentrationen von Isovalerylcarnitin und entsprechender klinischer Symptomatik unter der Annahme des Vorliegens einer Isovalerianacidämie sofort mit der Behandlung beginnen.

■ ■ ■ Therapie

Akutbehandlung (Erst- und Notfallversorgung)

➤ Das Prinzip der Akutbehandlung besteht in der Senkung der Blut- und Urinkonzentration von Isovaleriansäure und seinen Metaboliten, Ausgleich der Keto- und/oder Acidose sowie in der Beseitigung der Hyperammonämie.

Hierzu werden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- Reduktion/Stoppp der Proteinzufuhr,
- Acidoseausgleich,
- forcierte Diurese,
- hochkalorische Ernährung (Kohlenhydrate, Fett, Insulin),
- Gabe von L-Carnitin und Glycin (Mönch u. Link 2002),
- Hämodiafiltration, ersatzweise Hämofiltration oder Hämodialyse.

Die für den Acidoseausgleich notwendige Natriumbikarbonatmenge (8,4%ige = 1 molare Lösung zur i.v. Gabe) wird in folgender Weise berechnet:

Negativer Basenüberschuss (BE) × kg KG × VT = fehlende Menge an Natriumbicarbonat in mmol (VT Verteilungsvolumen: Säugling = 0,5; Kleinkind = 0,4; ältere pädiatrische Patienten = 0,3)

Ein Drittel sollte innerhalb einer Stunde, die restlichen zwei Drittel innerhalb weiterer 5–8 h verabreicht werden.

Die für die Behandlung notwendige Flüssigkeitsmenge richtet sich nach dem Dehydratationsgrad und ist abhängig vom Alter und von der Nierenfunktion des Patienten. In den ersten 24 h Infusion von mindestens 10 g/kg KG Glukose mit Elektrolyten (evtl. auch in Kombination mit der Natriumbikarbonatgabe); ggf. Erhöhung der Glukosemenge kann bis auf 20–30 g/kg KG.

Falls notwendig, sollte zusätzlich Insulin (0,01–0,5 IE/kg KG und Stunde) gegeben werden, um den Glukoseblutspiegel zwischen 80 mg/dl und 200 mg/dl zu halten.

Zur Beendigung bzw. der Vermeidung von katabolen Stoffwechselluständen ist eine hohe Kalorienzufuhr (>100 kcal/kg KG und Tag) notwendig. Zusätzlich zu Glukose sollte Fett infundiert werden (am Anfang 0,5–1 g/kg KG und Tag sowie, wenn möglich, Steigerung auf 2–3 g/kg KG und Tag) unter Kontrolle der Triglyzeridkonzentrationen im Blut.

Zur schnellen Ausscheidung der Stoffwechselmetabolite dient die forcierte Diurese durch Verabreichung von Furosemid (Lasix; 1–2 mg/kg KG oral oder 0,5–1 mg/kg KG i.v., alle 6–12 h).

Die Infusionstherapie sollte am zweiten, spätestens am dritten Tag durch Proteingaben ergänzt werden. Üblich ist der Start mit 0,5 g/kg KG und Tag natürlichem Eiweiß (evtl. Steigerung bis auf 1 g/kg KG und Tag) und ggf. Zusatz von 0,5 g spezieller, leucinfreier Aminosäurenmischung/kg KG und Tag (leu-am Analog, LEU-AM 1–3 von SHS, Heilbronn; LEU 1–2 von Milupa, Friedrichsdorf).

Im Rahmen der medikamentösen Therapie sollte zur Bildung von Isovaleriansäureestern verabreicht werden:

- L-Carnitin (z. B. 100–150 mg/kg KG und Tag, evtl. teilweise i.v.),
- Glycin (100–280 mg/kg KG und Tag).

Die Gabe beider Substanzen ist sinnvoll und effektiv.

Liegt eine **Hyperammonämie** vor, erfolgt die Behandlung mit Gaben von:

- Argininhydrochlorid initial 210 mg (1 mmol)/kg KG in 10%iger Glukoselösung über 2 h, 35 ml/kg KG,
- Natriumphenylbutyrat 500 mg/kg KG und Tag oral (oder 250 mg/kg KG Natriumphenylacetat) in 10%iger Glukoselösung über 1–2 h i.v.) bei konservativ zu behandelnder Hyperammonämie (oder alternativ dazu: Natriumbenzoat in gleicher Dosierung, wobei zur Entgiftung einer gleichen Ammoniakmenge doppelt so viel saure Valenzen zugeführt werden wie bei Verwendung von Natriumphenylbutyrat!).

- ❗ **Glycin sollte nicht zusammen mit Benzoat verabreicht werden (wegen Bildung von Benzoylglycin).**
- **Gelingt die deutliche Senkung der Ammoniakspiegel mit diesen Medikationen innerhalb von 8 h nicht, ist mit einer Hämodiafiltration zu beginnen.**

Allgemeine Kontrollparameter der Akuttherapie/Erstbehandlung:

- Blutgasanalyse,
- Blutglukose,
- Ammoniak,
- Osmolalität,
- Elektrolyte,
- Blutgerinnung,
- HKT, Hb,
- Blutbild (Thrombo- und Leukozytenzahl).

Im Neugeborenenalter zusätzlich:

- CRP,
- Schädelsonographie,

Spezifische Kontrollparameter der Akuttherapie:

- Isovalerylcarnitin und freies Carnitin im Blut (auf Guthrie-Karte getrocknetes Blut, Nachweis mit der Tandem-MS-Methode),
- Bestimmung der organischen Säuren und von **Acetylcarnitin** im Urin (Itoh et al. 1996),
- Bei Erstbehandlung: Messung der Aktivität der Isovaleriansäure-CoA-Dehydrogenase in Leukozyten oder Fibroblasten (Rhead u. Tanaka 1980), molekulargenetische Untersuchung zur Identifizierung der Mutation.

Langzeitbehandlung

Ziel der Langzeittherapie ist es, die Bildung von Isovaleriansäure gering zu halten (bei ausreichender Leucinzufuhr), diese zu entgiften und auszuscheiden. Alle lebensnotwendigen Nahrungsbestandteile müssen in ausreichender Menge zugeführt werden.

Die Behandlung besteht in einer Kombination von Diät und Medikamentengabe.

■ Tabelle 8.35. Empfohlene Leucinzufuhr. (Elsas u. Acosta 1999)

Alter	Leucin [mg/kg KG und Tag]
0–<6 Monate	100–60
6–<12 Monate	75–40
1–<4 Jahre	70–40
4–<7 Jahre	65–35
7–<11 Jahre	60–30
11–<15 Jahre	50–30
15–<19 Jahre	40–15

Im Rahmen der diätetischen Behandlung wird zunächst die Leucinzufuhr auf das lebensnotwendige Niveau reduziert. Das bedeutet eine erhebliche Einschränkung der Zufuhr an natürlichem Eiweiß. Der Gesamteiweißbedarf wird dann mit Hilfe eines leucinfreien Aminosäurengemisches gedeckt. Auf ausreichende Kalorienzufuhr und Deckung des Bedarfes an Vitaminen, essenziellen Fettsäuren, Mineralien und Spurenelementen muss geachtet werden.

Die notwendige Zufuhr von Leucin (■ Tabelle 8.35) ist altersabhängig:

Zur Bindung und Entgiftung werden Glycin und L-Carnitin verabreicht.

Dosierungen

- Glycin 150 mg/kg KG und Tag (100–250 mg/kg KG und Tag),
- L-Carnitin 50–150 mg/kg KG und Tag.

- Die Langzeitbehandlung und die damit verbundenen allgemeinen und speziellen Kontrollen sollten nur in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum, das über erfahrene Spezialisten und Diätassistentinnen verfügt, vorgenommen werden.

8.4.8 Ornithintranscarbamylasemangel

Synonyme

OTC-Mangel, OTC-Defekt, OTCD, Ornithintranscarbamoyltransferasemangel, »ornithine transcarbamylase deficiency«, »OTC deficiency«.

Definition

Der X-chromosomal vererbte Ornithintranscarbamylase- (OTC-)Mangel ist der häufigste Defekt des Harnstoffzyklus. Bei den betroffenen Jungen kommt es meist schon in den ersten Lebenstagen zu lebensbedrohlichen Hyperammonämien (klassische/neonatale Form). Aber auch bei heterozygoten Mädchen können schwere Ammoniakvermehrungen auftreten.

Äthiologie/Pathophysiologie

Bei betroffenen Jungen treten die Hyperammonämien mit ihren charakteristischen Symptomen in der Regel schon in den ersten Lebenstagen auf. Ohne sofort einsetzende rigorose Behandlung versterben diese Patienten in den ersten Lebenstagen/-wochen im hyperammonämischen Koma (Brusilow u. Horwich 2001; Mönch u. Link 2002).

Neben Ammoniak sind bei der Behinderung des Harnstoffzyklus Glutamin, Glutamat, Asparagin und Alanin vermehrt. Während Ammoniak hirntoxisch ist, führt die hohe Konzentration von Glutamin zu osmotisch bedingtem Einstrom von Wasser in die Zellen und damit zum Hirnödem (mit der Folge von Einklemmungen).

Beim Mangel an mitochondrialer OTC wird das Substrat des Enzyms, Carbamylphosphat, auf einem alternativen zytoplasmatischen Stoffwechselweg zu Orotat abgebaut, das mit dem Urin ausgeschieden wird. Dieser Abbauweg ist aber nicht effektiv genug, um eine Ammoniakvermehrung zu verhindern (Brusilow u. Horwich 2001; Mönch u. Link 2002).

Mildere Verlaufsformen sind bei Jungen bzw. Männern beschrieben. Meist fallen sie nach einer Eiweißbelastung (z. B. auch nach Aminosäureninfusion) durch eine Hyperammonämie und deren klinische Manifestationen, z. B. Enzephalopathie, auf.

Klinische Symptome

Das klinische Bild der klassischen/neonatalen Form des OTC-Defektes (OTCD) bei den betroffenen Jungen ist in den ersten Lebenstagen in der Regel in Abhängigkeit von der gegebenen Eiweißmenge gekennzeichnet durch:

- Lethargie,
- Koma,
- Krämpfe,
- Erbrechen,
- Hyperventilation (gelegentlich),

- Hypotonie,
- Hepatomegalie.

Wird in dieser Phase die meist dramatisch erhöhte Ammoniakkonzentration nicht nachhaltig gesenkt, versterben die Jungen, oder es bleiben Schäden mit Symptomen wie (Brusilow u. Horwich 2001; Maestri et al. 1996):

- Ernährungsschwierigkeiten mit häufigem Erbrechen,
- neurologische Auffälligkeiten, Ataxien,
- geistige Retardierung.

Bei Late-onset-Formen zeigen sich Enzephalopathien, Koma und Krampfanfälle im Jugend- bzw. Erwachsenenalter nach reichlicher Eiweißzufuhr oder auch Aminosäureinfusion.

Bei mindestens 10% der heterozygoten Mädchen zeigen sich je nach vorhandener Enzymaktivität oder Zellmosaikern klinische Symptome, deren Ausmaß von der Zahl und dem Schweregrad der durchgemachten hyperammonämischen Krisen abhängt. Bei den Überträgerinnen werden besonders nach eiweißreicher Nahrung episodenhafte Krisen mit Erbrechen, Ataxie, Kopfschmerzen und auch Lethargie beobachtet (Maestri et al. 1996).

Differenzialdiagnostik

Bei den Ursachen für deutliche Ammoniakvermehrungen im Blut und den dazugehörigen klinischen Symptomen ist in erster Linie an Störungen der Harnstoffsynthese zu denken. Neben OTCD kommen folgende Störungen in Frage:

- Carbamylphosphatsynthetase-mangel [McKusick (OMIM): 237300],
- N-Acetylglutaminsynthetase-mangel [NAGS; McKusick (OMIM): 237310],
- Citrullinämie [McKusick (OMIM): 238970],
- Argininbernsteinsäurekrankheit [McKusick (OMIM): 207900],
- Argininämie [McKusick (OMIM): 207800; nur selten mit hohen Ammoniakwerten].

Neben Harnstoffzyklusdefekten können aber auch Gefäßfehlbildungen, Leberfunktionsstörungen und andere Aminosäurestoffwechselstörungen zu Hyperammonämien führen:


- α_1 -Antitrypsinmangel [McKusick (OMIM) 107410],
- angeborene Hepatitis,

- Galaktosämie [Galaktose-1-Phosphaturidyltransferase-Mangel; McKusick (OMIM): 230400],
- Glutamatdehydrogenasedefekt mit Hyperammonämie und Hyperinsulinismus [mit Hypoglykämien; McKusick (OMIM): 138130],
- HHH-Syndrom [Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinämie; McKusick (OMIM): 238970],
- Leberbypass,
- lysinurische Proteinintoleranz [McKusick (OMIM): 222700],
- Mitochondriopathien,
- Pyrrolin-5'-Carboxylatsynthetase-Mangel [McKusick (OMIM): 138250],
- Organoacidurien (durch Blockierung der N-Acetylglutamatsynthetase),
- Propionacidurie [McKusick (OMIM): 232000],
- Methylmalonacidurie [McKusick (OMIM): 251000],
- Isovalerianacidämie [McKusick (OMIM): 243500],
- Synthesestörungen der Gallensäuren,
- Tyrosinose Typ I [McKusick (OMIM): 276700],
- vorübergehende, reifungsbedingte Hyperammonämien bei Neugeborenen.

Zur differenzialdiagnostischen Klärung sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Quantifizierung der freien Aminosäuren im Blut, speziell: Citrullin, Ornithin, Lysin, Arginin und Argininbernsteinsäure,
- Quantifizierung der freien Aminosäuren im Urin, speziell: Glutamin, Glutamat, Alanin, Homocitrullin, Lysin, Ornithin und Arginin,
- Tandem-MS-Analyse der Carnitinerester folgender organischer Säuren im Blut: Isovaleriansäure, Methylmalonsäure, Propionsäure,
- Bestimmung der Orotsäurekonzentration im Urin.

Citrullin, Ornithin, Lysin und Arginin lassen sich auch mit der Tandem-MS im Blut quantifizieren. (Im Prinzip wäre auch die Messung von Argininbernsteinsäure möglich.)

Zur Erleichterung der differenzialdiagnostischen Klärung der Hyperammonämien ist das Vorgehen in  Abb.8.2 (in Anlehnung an Mönch u. Link 2002)) zusammengefasst.

Differenzialdiagnosen Hyperammonämie

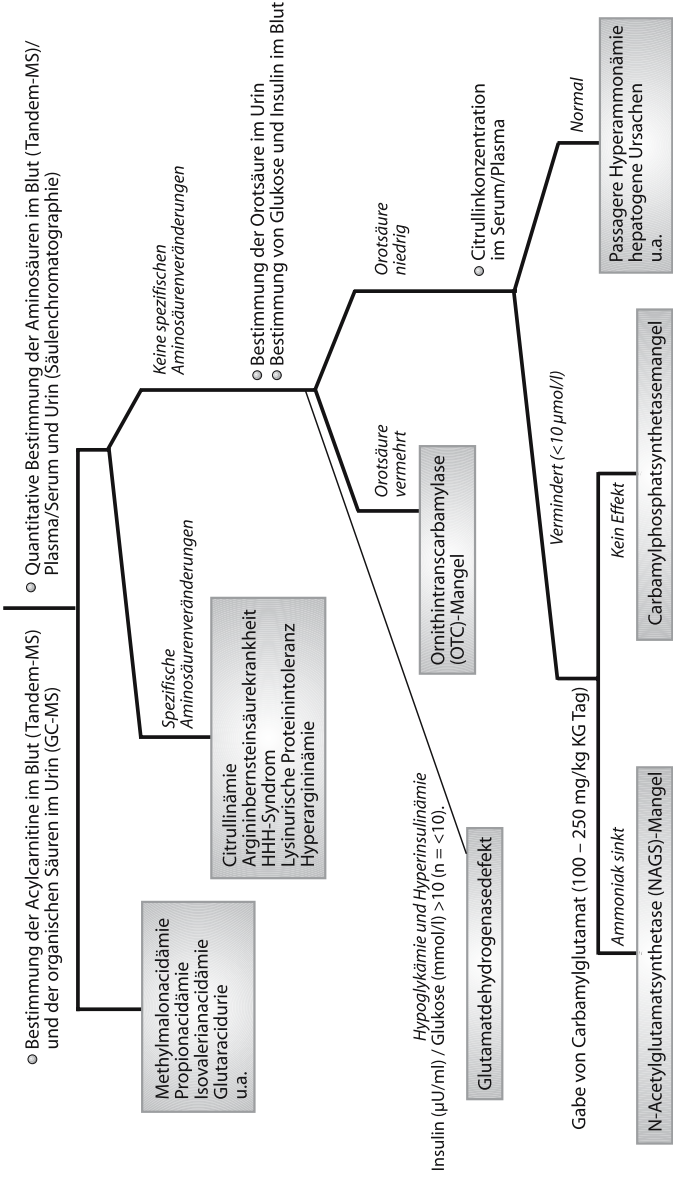


Abb. 8.2. Differenzialdiagnosen Hyperammonämie

Biochemische Befunde

Allgemein wird Ammoniak enzymatisch gemessen. Der Normbereich liegt im venösen Blutplasma bei Neugeborenen unter $110 \mu\text{mol/l}$ ($187 \mu\text{g/dl}$), im späteren Alter unter $80 \mu\text{mol/l}$ ($136 \mu\text{g/dl}$). Bei Ammoniakkonzentrationen über $150 \mu\text{mol/l}$ ($255 \mu\text{g/dl}$) im Neugeborenenalter bzw. über $100 \mu\text{mol/l}$ ($170 \mu\text{g/dl}$) bei Säuglingen und Kindern spricht man von Hyperammonämie.

Bei OTCs sind die Konzentrationen von Orotsäure im Urin sehr hoch (häufig über $1.000 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin; normal $1\text{--}11 \mu\text{mol/mol}$ Kreatinin). Außerdem findet man niedrige Konzentrationen von Citrullin und Arginin (möglicherweise auch von Harnstoff). Glutamin, Glutamat und Asparagin sind stark vermehrt (Finkelstein et al. 1990; Pelet et al. 1990).

Zur Sicherung der Diagnose und zur genetischen Beratung sollten die OTC-Aktivität im Lebergewebe und eine genomische Analyse durchgeführt werden. Nur bei wenigen Mutationen besteht eine Relation zwischen Genotyp und Phänotyp (Campbellet al. 1973).

Zur Erfassung der Heterozygoten für OTC-Mangel sind Belastungstests mit Alanin, Eiweiß oder Allopurinol beschrieben (Burlina et al. 1992).

(Allopurinol blockiert den Abbau von Orotat. Da bei Minderung der OTC-Aktivität dessen Substrat, Carbamylphosphat, zu Orotat abgebaut wird, steigt diese dann nach Allopurinolgabe deutlich an.)

Der Allopurinoltest zeigt leider sowohl falsch-positive Testergebnisse bei Gesunden als auch falsch-negative; deshalb werden nach wie vor trotz der Gefahr einer Hyperammonämie Eiweißbelastungstests durchgeführt (Carpenter et al. 1996).

■■■ Therapie Akutbehandlung

Erst- und Notfallversorgung; Mönch u. Link 2002; Mönch et al. 1998).

- Bei Ammoniakwerten über $200 \mu\text{mol/l}$ ($340 \mu\text{g/dl}$) muss mit einer Akut-/Notfallbehandlung begonnen werden, auch wenn die differenzialdiagnostischen Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind.

Ziel der Akutbehandlung ist es, die Ammoniakkonzentration in jedem Fall zu senken und eine anabole Stoffwechselsituation zu erhalten bzw. zu erwirken.

Prinzip der Akutbehandlung

- Reduktion/Stopp der Proteinzufuhr (für maximal 2 Tage),
- hochkalorische Ernährung (Kohlenhydrate, Fett, Insulin),
- forcierte Diurese,
- Gabe von Medikamenten, die den Ammoniakspiegel senken,
- bei Ammoniakwerten über 400 $\mu\text{mol/l}$ (680 $\mu\text{g/dl}$): Hämodiafiltration, ersatzweise Hämofiltration oder Hämodialyse.

Die Akutbehandlung sollte mit folgenden Infusionen begonnen werden:

- Natriumbenzoat 250 mg/kg KG in 10%iger Glukoselösung über 2 h und/oder
- Natriumphenylacetat oder Natriumphenylbutyrat 250 mg/kg KG in 10%iger Glukoselösung über 1–2 h und
- Argininhydrochlorid 210 mg (1 mmol)/kg KG in 10%iger Glukoselösung über 2 h.

In den ersten 24 h:

Infusion von mindestens 10 g/kg KG Glukose mit Elektrolyten, ggf. Erhöhung der Glukosemenge bis auf 20–30 g/kg KG. (Falls notwendig, sollte zusätzlich Insulin, 0,01–0,5 IE/kg KG und Stunde, gegeben werden, um den Glukoseblutspiegel zwischen 80 mg/dl und 200 mg/dl zu halten.)

Zur Beendigung bzw. der Vermeidung von katabolen Stoffwechselfzuständen ist eine hohe Kalorienzufuhr (>100 kcal/kg KG und Tag) notwendig. Zusätzlich zu Glukose sollte Fett infundiert werden (am Anfang 0,5–1 g/kg KG und Tag sowie, wenn möglich, Steigerung auf 2–3 g/kg KG und Tag) unter Kontrolle der Triglyzeridkonzentrationen im Blut.

Zur schnellen Ausscheidung von Ammoniak dient die forcierte Diurese durch Verabreichung von Furosemid (Lasix; 1–2 mg/kg KG oral oder 0,5–1 mg/kg KG i.v., alle 6–12 h).

Die Infusionstherapie sollte nach Möglichkeit am zweiten, spätestens am dritten Tag durch Proteingaben ergänzt werden. Gestartet werden kann z. B. mit 0,5 g Eiweiß/kg KG entweder als natürliches Eiweiß (Milch) oder in Form von essenziellen Aminosäuren (E-AM 1–3 von SHS, Heilbronn; UCD 1–2 von Milupa, Friedrichsdorf).

So bald wie möglich sollte auch die Medikamente statt intravenös oral verabreicht werden.

Die ammoniaksenkende Wirkung von Benzoat besteht in der äquimolaren Bindung von Aminogruppen in Form von Glycin; hierbei wird Hippursäure

gebildet und mit dem Urin ausgeschieden. Phenylbutyrat bindet Glutamin, d. h. pro Mol Phenylbutyrat können 2 Aminogruppen fixiert und ausgeschieden werden.

Bei der Behandlung sollen folgende Blutwerte angestrebt werden:

- Glutamin: <800–1.000 $\mu\text{mol/l}$,
- Ammoniak: <150 $\mu\text{mol/l}$ (263 $\mu\text{g/dl}$),
- Arginin: 100–200 $\mu\text{mol/l}$,
- Benzoat: <2 mmol/l (<24,4 mg/dl; besonders bei intravenöser Natriumbenzoatgabe)

! Benzoat ist in sehr hohen Konzentrationen toxisch.

Langzeitbehandlung

Ziel der Langzeitbehandlung ist die Vermeidung von hyperammonämischen Krisen bei Zufuhr einer optimalen Menge aller Nährstoffe.

Als Dauermedikation werden folgende Medikamente verabreicht:

- Natriumbenzoat 250 mg/kg KG und Tag,
- Natriumphenylbutyrat bis zu 250 mg/kg KG und Tag,
- Argininhydrochlorid 210 (1 mmol) mg/kg KG und Tag,
- ggf. Gabe von Citrullin (äquimolar) anstatt Arginin (Citrullin bindet doppelt so viel $\text{NH}_3!$),
- L-Carnitin 30–50 mg/kg KG und Tag, wenn ein nachgewiesener Mangel besteht!
- Laktulose (3-mal 4–20 g/Tag; Dosis für Erwachsene! Bei Kindern ist eine Dosierung zu wählen, bei der weiche Stühle und keine Bauchschmerzen auftreten; Müting 1988).

Bei der notwendigen diätetischen Behandlung wird die Eiweißzufuhr bis auf den minimalen sicheren Bedarf gesenkt. Das bedeutet in der Regel den Verzicht auf alle sehr eiweißreichen Lebensmittel, wie Fisch, Fleisch, Milch und Milchprodukte usw. (Mönch u. Link 2002).

Als Richtschnur gelten folgende Werte der durchschnittlichen Eiweißzufuhr von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen (■ Tabelle 8.36; APD 2001; Leonard 2000).

Falls bei Gabe von ausschließlich natürlichem Eiweiß die Ammoniakwerte noch zu hoch sind, muss ein Teil der Proteinzufuhr in Form von essenziellen Aminosäuren erfolgen, z. B. bei Säuglingen 0,5 g Eiweiß/kg KG als natürliches Eiweiß und der Rest als Aminosäuren (► oben).

■ Tabelle 8.36. Richtwerte für die durchschnittliche Eiweißzufuhr bei Harnstoffzyklusstörungen

Alter	Eiweiß [g/kg KG und Tag] ^a (Natürliches Eiweiß mit/ohne Aminosäuregemisch)
Säuglinge	1,8–2,0
Kleinkinder	1,2–1,5
Schulkinder	1,0
Jugendliche/Erwachsene	<0,5 (0,6–0,8 WHO)

WHO World Health Organization

^a Der tatsächliche Bedarf kann von dem angegebenen erheblich abweichen

8.4.9 Umgang mit komatösen Patienten bei Verdacht auf Stoffwechselstörungen

Bei der Einlieferung eines bisher klinisch unauffälligen Patienten im Koma ist an ganz unterschiedliche Ursachen zu denken, und entsprechende Maßnahmen sind zu ergreifen (■ Abb. 8.3). Generell kommen ätiologisch immer Stoffwechselstörungen, aber natürlich auch Traumen, Hirnblutungen, Intoxikationen, schwere Infektionen u. a. infrage. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer metabolischen Störung ist bei Neugeborenen am größten, wenn Hirnblutungen, Sepsis und Enzephalitis wenig wahrscheinlich oder ausgeschlossen sind.

- ❗ Die als »sofort« oder »eilig« angegebenen Maßnahmen oder Untersuchungen dulden keinen Aufschub und müssen auf der Intensivstation bzw. im Notfalllabor (»rund um die Uhr«) durchgeführt werden.
- Eines der Prinzipien der Notbehandlung bei Verdacht auf Vorliegen einer metabolischen Störung ist die Vermeidung bzw. Behebung katabolischer Stoffwechsellustände durch Gabe von Glukose (Verhinderung von Hypoglykämien und Eiweißabbau).
- ❗ Die Unterbrechung der kompletten oralen Eiweißzufuhr sollte nicht länger als 2 Tage dauern.

**Legen eines Zugangs und Verabreichung einer 0,5%igen Glukoselösung
Stopp der oralen Nahrungszufuhr
ggf. Intubation und Beatmung**

sofort

Blutabnahme zur Bestimmung von:

- Blutgase
- Glukose
- Laktat
- Ammoniak

eilig

- Blut auf 2 Guthriekarten
(für Tandem-MS-Screening und zum observieren)
- Hämatokrit, Blutbild, Thrombozyten
- Elektrolyte
Berechnung der Anionenlücke (GAP): $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 16 \pm 4$ (normal)
- Gerinnungsstatus
- Serumglutamat pyruvat transaminase
- Kreatinkinase
- Harnstoff/Kreatinin

Urin auffangen für

eilig

- Kotonkörper (Stix)
- Clinitest (reduzierende Substanzen)
- Sulfitest

eilig

Änderung der Infusion je nach den Ergebnissen der sofortigen/eiligen Untersuchungen, z.B. Bicarbonatgabe bei Azidose; Beginn der ammoniaksenkenden Behandlung bei Hyperammonämie (siehe im Kapitel „OTC-Mangel“) usw.

später

Weitere Untersuchungen je nach vorliegenden Befunden:

- Aminosäuren im Blut, Urin und ev. Liquor
- Eiweiß, Zellen, Glukose, Lactat und Neurotransmitter im Liquor
- Organische Säuren im Urin
- Orotat im Urin
- u.a.

■ **Abb. 8.3.** Allgemeines Vorgehen bei komatösen Patienten mit Verdacht auf Stoffwechselstörungen (bis zur diagnostischen Klärung)

Folgende Medikamente bzw. Infusionslösungen sollten für die Notfallbehandlung auf Intensivstationen bereitstehen:

- Argininhydrochlorid (21,0%ig = 1 mol), oral oder i.v.,
- Glukose-Elektrolyt-Lösung, z. B. Jonosteril päd I, i.v.,
- Glukoselösung 10%ig, i.v.,
- Glukoselösung 20%ig, i.v.,
- Glukoselösung 50%ig, i.v.,

- Insulin, subkutan,
- Lasix, oral,
- L-Carnitinlösung, oral oder i.v.,
- Maltodextrin, oral,
- Natriumbenzoat, oral (oder i.v.),
- Natriumbicarbonatlösung 8,4%ig, i.v.
- Phenylbutyrat (Ammonaps) oral.

8.4.10 Medikamente zur Behandlung der beschriebenen Stoffwechselstörungen

Im Folgenden findet sich eine Zusammenstellung der Medikamente (■ Tabelle 8.37), die zur Behandlung der beschriebenen angeborenen Stoffwechselstörungen notwendig sind und deshalb in den Kinderkliniken mit intensivmedizinischen Abteilungen vorrätig sein sollten.

Die Angaben erfolgen ohne Anspruch auf Vollständigkeit sowohl hinsichtlich der Hersteller als auch der genannten Präparate (Dosierungen im Text).

8.5 Adipositas

C. Schröder

Synonyme

Obesitas, Fettsucht.

Definition

Chronische Erkrankung, bei der der pathologisch erhöhte Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse der Betroffenen die Grundlage drohender oder bereits manifester Krankheitssymptome ist.

Die nachgewiesene Korrelation zwischen Körperfettanteil und Bodymass-Index (BMI) erlaubt die Nutzung des BMI zur Bestimmung des Ausmaßes von Übergewicht und Adipositas in der klinischen Praxis. Der BMI wird aus den gemessenen Größen Körpermasse und Körperlänge berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpermasse (kg)}}{[\text{Körperlänge (m)}]^2}$$

■ **Tabelle 8.37.** Zusammenstellung der Medikamente, die zur Behandlung der beschriebenen Stoffwechsellstörungen notwendig sind

Wirkstoffname	Präparatname	Hersteller	Verwendung bei
Allopurinol (zu Testzwecken)	Allopurinol ratiopharm Jenapharm u. a.	Ratiopharm Jenapharm	Ornithintranscarbamylasemangel
L-Argininhydrochlorid	L-Arginin-Hydrochlorid 21,0%ig L-Arginin-Hydrochlorid-einmolar 1 M-L-Argininhydrochloridlösung	Braun Fresenius Delta-Pharma	Isovalerianacidämie, Ornithintranscarbamylasemangel u. a.
Baclofen	Baclofen-ratiopharm Lioresal u. a.	Ratiopharm Novalis Pharma/ DuPont Pharma	Glutaracidurie Typ I
Benzoesäure (Natriumbenzoat)	Nur als Chemikalie B3420 Benzoic acid sodium salt 10629 Natriumbenzoat	Sigma Merck	Isovalerianacidämie, Ornithintranscarbamylasemangel u. a.
Biotin	Biotin-ratiopharm Medobiotin u. a.	Ratiopharm Medopharm	Biotinidasemangel u. a.
Bikarbonat ▶ Natriumbikarbonat L-Carnitin (Levocarnitin)	Biocarn L-Carn Nefrocarnit	Medice Sigma Tau Medice	Ahornsirupkrankheit (MSUD), Glutaracidurie Typ I, Isovalerianacidämie u. a.

■ **Tabelle 8.37** (Fortsetzung)

Wirkstoffname	Präparatname	Hersteller	Verwendung bei
Citrat ▶ Natriumcitrat			
L-Citrullin	L-Citrullin (reine Aminosäure)	SHS Heilbronn	Ornithintranscarbamylasemangel u. a.
Clomethiazol	Distraneurin	Astra	Glutaracidurie Typ I
Dextrometorphan	Hustenstilller-ratiopharm u. a.	ratiopharm	Glutaracidurie Typ I
Diphenylhydramin	Benadryl u. a.	Warner-Lambert	Glutaracidurie Typ I
Furosemid	Furisemid-ratiopharm Lasix u. a.	Ratiopharm Hoechst- Manon- Roussel	Ahornsirupkrankheit (MSUD), Glutaracidurie Typ I, Isovalerianacidämie, Ornithintranscarbamylase- mangel
Glukoselösung 10%ig, 20%ig, 30%ig	Glucose Braun Infusionslösung Glucose-Lösung-Infusionslösung Glucostril Traubenzuckerlösung u. a.	Braun Delta-Pharma Fresenius Kabi	Ahornsirupkrankheit (MSUD), Glutaracidurie Typ I, Isovalerianacidämie, Ornithintranscarbamylase- mangel, Galaktosämie, Mittelketten-CoA-Dehydro- genase-Mangel (MCAD-Defekt)
Glukose-Elektrolyt- Lösung	Jonosteril pädi I u. a.	Fresenius Kabi	Ahornsirupkrankheit (MSUD), Glutaracidurie Typ I, Isovalerianacidämie, Ornithintranscarbamylase- mangel, Galaktosämie, Mittelketten-CoA-Dehydro- genase-Mangel (MCAD-Defekt)

Glycin	Glycin (reine Aminosäure)	SHS Heilbronn	Isovalerianacidämie
Idebenon	Daruma Mnesis u. a.	Cyaaamid, Italien Takeda, Italien	Glutaracidurie Typ I
Insulin	Humaninsulin Insulin Actrapid u. a.	Lilly Novo Nordisk	Ahomisrupkrankheit (MSUD), Isovalerianacidämie, Ornithintranscarbamylasemangel u. a.
Laktulose	Lactofalk Lactulose STADA u. a.	Falk Stada	Ornithintranscarbamylasemangel u. a.
Lamotrigen	Lamictal	Glaxo Wellcome/ Desitin	Glutaracidurie Typ I
Lasix ▶ Furosemid			
Maltodextrin	Malto-dextrin 19 u. a.	SHS Heilbronn	Ahomisrupkrankheit (MSUD), Glutaracidurie Typ I, Isovalerianacidämie, Galaktosämie, Mittelketten- CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD-Defekt)
Metronidazol	Clont Metronidazol-ratiopharm u. a.	Bayer Vital Ratiopharm	Isovalerianacidämie u. a.
Natriumbenzoat siehe Benzooesäure			

■ **Tabelle 8.37** (Fortsetzung)

Wirkstoffname	Präparatname	Hersteller	Verwendung bei
Natriumbicarbonat-lösung 8,4%ig, Natriumhydrogencarbonat 8,4%-Lösung	Natriumhydrogencarbonat 8,4%-Lösung	Braun Fresenius Pharmacia Kabi Köhler	Ahornsirupkrankheit (MSUD), Isovalerianacidämie, Glutaracidurie Typ I, (Mittelketten-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD-Defekt)
Natriumphenylbutyrat	Ammonaps	Orphan Europe GmbH	Ornithintranscarbamylasemangel u. a.
Riboflavin (Vitamin B ₂)	Vitamin B ₂ -Jenapharm u. a.	Jenapharm	Glutaracidurie Typ I
Tetrahydrobiopterin (BH ₄) zu Testzwecken	BH ₄	Dr. B. Schirks Laboratories, CH 8645 Jona	Phenylketonurie (PKU)
Thiamin	Aneurin Betabion Vitamin B ₁ -Ratiopharm u. a.	TEVA Generics Merck Ratiopharm	Ahornsirupkrankheit (MSUD), Glutaracidurie Typ I
Vigabatrin (γ-venyl-GABA)	Sabril	Hoechst-Maion- Roussel	Glutaracidurie Typ I

Die physiologischen Veränderungen der Körperzusammensetzung und damit des BMI durch Wachstum und Entwicklung erfordern die Nutzung von alters- und geschlechtsabhängigen Referenzwerten. Diese stehen durch die Arbeit von Kromeyer-Hausschild für deutsche Kinder und Jugendliche zur Verfügung. Die »Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter« (AGA 2003) empfiehlt in ihren Leitlinien die Nutzung dieser Referenzwerte und definiert die 90. Perzentile bzw. 97. Perzentile als Cut-off-Punkte für Übergewicht bzw. Adipositas (<http://www.a-g-a.de>). Um das Ausmaß des Übergewichts und die Veränderung im Verlauf zu verdeutlichen, ist die Angabe des BMI in seiner Abweichung vom Mittelwert, also als »standard deviation score« (BMI-SDS) sinnvoll.

Während die Zahl übergewichtiger Kinder und Jugendlicher mit Häufigkeitsangaben zwischen 15% und 20% in allen Industrienationen ständig steigt, nimmt das Ausmaß der Adipositas bei den Betroffenen ebenfalls bedrohlich zu.

Ätiologie/Pathophysiologie

Grundlage für die Entstehung einer Adipositas ist das Bestehen einer positiven Energiebilanz. Dabei sind **endogene** und **exogene** Faktoren zu beachten:

- **Endogen:** Der Ruheenergieumsatz, der etwa 50% des täglichen Energieverbrauchs ausmacht, die Art der Energiespeicherung und die Regulation der Energiebilanz unterliegen in ihrer Steuerung verschiedenen hormonellen, aber auch genetischen Einflussfaktoren. Insgesamt haben multiple genetische Variablen mit etwa 70% einen hohen Anteil an der Regulation der Körperzusammensetzung. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Ernährung in der Säuglingszeit einen Faktor für die langfristige Entwicklung einer Adipositas darstellt (»food programming«; ► Kap. 15).
- **Exogen:** Zu etwa 20–50% sind exogene Faktoren an der Entstehung der Adipositas beteiligt. Hier spielen familiäre Lebensgewohnheiten, die Ernährung und Bewegung betreffen, eine wesentliche Rolle. Ein erhöhter Fettanteil der Nahrung, z. B. durch Fast-Food, steigert die Energieaufnahme, zumal der Sättigungseffekt von Fett im Vergleich zu Kohlenhydraten als geringer beschrieben wird. Weniger Bewegung im Alltag durch Autofahren statt Radfahren oder Laufen sowie eine Zunahme der körperlichen Inaktivitätszeiten durch Fernsehen, Computer- und

Videospiele führen zu einem verminderten Energieverbrauch, nicht zu vergessen die Aufnahme von fett- und kohlenhydratreichen Süßigkeiten »nebenbei«.

Ungünstige Lebensgewohnheiten verlagern bei entsprechender Disposition den Beginn der pathologischen Körperzusammensetzung in immer frühere Jahre der Kindheit.

Diagnostik

Ziele der Diagnostik

- Bestimmung des Ausmaßes der Adipositas (BMI-SDS).
- Sicherer Ausschluss von sekundären Adipositasformen ausgelöst durch hormonelle Erkrankungen, wie Cushing-Syndrom oder Hypothyreose, klinisch definierte Syndrome.
- Suche nach bereits bestehender Komorbidität der Adipositas, wie Hypertonie, Störungen des Fettstoffwechsels und der Glukosetoleranz, Hyperurikämie, Hyperandrogenämie, orthopädische Symptome der Hüft- und Kniegelenke, Schlafapnoesyndrom, psychosoziale Probleme.

Besonderheiten der Anamnese und klinischen Untersuchung

Familienanamnese

Gibt es bei Verwandten 1. und 2. Grades folgende Erkrankungen:

- Adipositas
- Typ-2-Diabetes
- Herz- und Gefäßerkrankungen
- Hypertonus
- Fettstoffwechselstörungen
- Gicht/Hyperurikämie

Eigenanamnese

- Somatische Daten ab Geburt
- Verlauf von Wachstums- und Gewichtskurve
- Durchgemachte Erkrankungen
- Menarchealter und Zyklusanamnese bei Mädchen



Sozialanamnese

- Allein erziehendes Elternteil?
- Berufstätigkeit der Eltern
- Stellung in der Geschwisterreihe
- Stellung in der Gruppe Gleichaltriger (»peergroup«)
- Alltagsaktivität (Schulweg, Freizeitgestaltung)

Ernährungsanamnese (z. B. durch Ernährungsprotokoll über 3 Tage)

- Frühstück vor der Schule? (Brotsorte, Streichfett, Aufstrich, Getränk?)
- Frühstück in der Schule? (Brot, Wurst, Käse, Obst, Getränk?)
- Mittag (in der Schule, zu Hause, bei den Großeltern, unterwegs?)
- »Zwischendurch«, Naschen
- Abendbrot (warm/kalt?)
- Lieblingsessen
- Fast food
- Rauchen, Alkohol?

Aktuelle Beschwerden/jetziges Anamnese

- Somatische Beschwerden (Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, orthopädische Probleme)
- Körperliche Fitness (Sport, Alltagsaktivität)
- Konzentrationsfähigkeit (Schulleistungen)
- Psychisches Befinden (Stimmung)
- Nächtliches Schnarchen, Müdigkeit am Tage

Klinische Untersuchung

Neben den allgemeinen Richtlinien ist auf Folgendes besonders zu achten:

- Blutdruckmessung (3-mal)
- Acantosis nigricans?
- Pubertätsstadien nach Tanner
- Hirsutismus?
- Schmerzhaftige Bewegungseinschränkung im Knie- und/oder Hüftbereich, Genu valgum?



Messung von Größe und Gewicht

- Dokumentation der Messwerte in Perzentilkurven
- Berechnung des BMI und Vergleich mit altersentsprechenden Referenzwerten
- Adipöse Kinder haben meist ein akzelleriertes Längenwachstum.
- Bei Mädchen sind die pubertäre Entwicklung und der Zeitpunkt der Menarche früher als bei Normalgewichtigen
- Jungen haben oft eine Pseudogynäkomastie und einen Pseudohypogonitalismus. Striae distensae sind unspezifisch

Labor

- Transaminasen
- Cholesterol, High-density-lipoprotein- (HDL-), Low-density-lipoprotein- (LDL-)Cholesterol, Triglyzeride
- Harnsäure
- Evtl. thyroideastimulierendes Hormon (TSH)
- Evtl. oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT)

Die Notwendigkeit weiterer Laboruntersuchungen kann sich aus den Besonderheiten von Anamnese und klinischem Befund ergeben

Motivation zur Gewichtsnormalisierung

- **Eltern**
 - Adipositasfolgeerkrankungen in der Familie
 - Selbst erfahrene Vorurteile in Beruf und Gesellschaft
- **Kinder und Jugendliche**
 - Hänseleien durch Mitschüler
 - Außenseiterposition in Peergroup bei Alltagsaktivitäten, Freizeit- und Schulsport
 - Unzufriedenheit mit der eigenen Tagesgestaltung
 - Probleme mit modischer Kleidung
 - Sorge um Gesundheitsrisiken



Demotivierende Faktoren zur Gewichtsnormalisierung

- Vorausgegangene erfolglose Versuche
- Familiarität der Adipositas
- Angst vor Verlust positiver Empfindungen
- Schamgefühl bei angebotenen Gruppenveranstaltungen Körperbild und Leistung betreffend

Die Motivation zur Gewichtsnormalisierung kann im Gespräch entstehen oder positiv verstärkt werden. Je nach Alter des Patienten müssen die in die Betreuung einbezogenen Personen integriert werden (manchmal auch Großeltern). Ohne Motivation von Eltern und Kind auch nach ausführlichem Gespräch ist eine Intervention zwecklos, durch vorprogrammierten Misserfolg sogar schädlich. Bei bereits bestehender Komorbidität kann wegen der Dringlichkeit der Intervention die Unterstützung eines Psychologen in Anspruch genommen werden. Generell ist im Umgang mit adipösen Kindern und Jugendlichen sowie ihren Eltern jede Schuldzuweisung zu vermeiden. Sachlich sollten kleine realistische Ziele im Gespräch erläutert werden.

■ ■ ■ Therapie**Ziele der Adipositas therapie**

Durch Änderung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens soll eine weitere Gewichtszunahme gestoppt und eine Stabilisierung des Körpergewichts auf einem niedrigeren Niveau angestrebt werden. Kinder sollten aus dem Übergewicht herauswachsen, Jugendliche nur eine langsame Gewichtsabnahme (etwa 0,5 kg pro Monat) anstreben. Besteht bereits eine Komorbidität, so gilt es, diese positiv zu beeinflussen und weitere Risikofaktoren diesbezüglich zu vermindern. Ziel ist ein Energieverbrauch, der höher als die Energiezufuhr ist.

Bestandteile der Adipositas therapie**Ernährungsumstellung**

- Veränderung des Ernährungsverhaltens z. B. durch gemeinsame Mahlzeiten in der Familie, Frühstück vor der Schule,
- Erhöhung des Ernährungswissens unter Verwendung der Ernährungspyramide oder Arbeit mit Ampelbereichen,
- Führen von Ernährungsprotokollen über etwa 3 Tage,

- Orientierung auf gesunde Ernährung ohne Kalorienberechnung,
- Meiden hochkalorischer Getränke,
- Verringerung des Fettanteils auf unter 30%, z. B. durch weniger Chips, Fast-Food oder Eiskreme.

Steigerung der Bewegungsaktivität

- Alltagsaktivität : Schulweg möglichst nicht mit dem Auto, täglich mindestens 30 min. aktive Bewegung,
- Inaktivitätszeiten durch Fernsehen und Computerspiele auf 1–2 h am Tag reduzieren,
- Sport in der Gruppe (spaßbetont, spielerisch, allmähliche Steigerung der Belastung).

Psychotherapeutische Begleitung

- Förderung von Selbstwahrnehmung und Selbstbewusstsein und der Eigenverantwortung,
- Intervention und Remotivation bei Misserfolg.

Adipöse Kinder und Jugendliche im akuten Krankheitsfall

Die Richtlinien der Infusionstherapie entsprechen denen Gleichaltriger. Es ist jedoch zu beachten, dass sich das Energiegleichgewicht auf einem höheren Level im Vergleich zu Normalgewichtigen befindet. Diese Tatsache muss berücksichtigt werden, da eine durch Restriktion zusätzlich negativ beeinflusste Energiebilanz in akuten Krankheits- oder Stresssituationen zu vermeiden ist (vgl. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter 2003).

8.6 Anorexia nervosa und Bulimie

C. Schröder

Definition

Anorexia nervosa

Essstörung mit selbstverursachtem Gewichtsverlust oder inadäquater Gewichts- (und Größen-)Zunahme in der Adoleszenz. Damit kommt es zum Kreuzen der altersabhängigen Gewichts- (und Größen-)Perzentilen nach unten. Der BMI (► Abschn. 8.5) liegt altersbezogen unter der 10. Perzentile. Es

besteht eine Körperschemastörung mit einer trotz zunehmendem Gewichtsverlust anhaltenden, intensiven Angst, zu dick zu sein oder zu werden. Durch Störung der endokrinen Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden kommt es zu einer sekundären Amenorrhö bzw. bei prämenarchealen Mädchen zu einer Stagnation der pubertären Entwicklung. Das Verhältnis erkrankter Mädchen zu Jungen beträgt etwa 10:1 bis 15:1. Der Häufigkeitsgipfel der Manifestation liegt bei 14 Jahren.

Somatische Ursachen eines Gewichtsverlustes müssen unbedingt ausgeschlossen werden.

Bulimie

Essstörung gekennzeichnet durch rezidivierende Essanfälle und intermittierende unangemessene Gegenmaßnahmen zur Gewichtsregulierung. Die Essanfälle treten 3 Monate lang durchschnittlich 2-mal/Woche auf. Es besteht subjektiv ein Kontrollverlust über Art und Menge der Nahrung. In kurzer Zeit werden übermäßig große Kalorienmengen aufgenommen (z. B. 800–5.000 kcal). Unangemessene Gegenmaßnahmen sind selbstinduziertes Erbrechen, Fasten, exzessives Sporttreiben, Missbrauch von Laxanzien oder Diuretika. Es besteht die Furcht, zu dick zu sein oder zu werden. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen 18 Jahren und 20 Jahren. Betroffen sind wiederum hauptsächlich Frauen. Bestehen Essattacken ohne Gegenmaßnahmen, bezeichnet man die Störung als »binge eating disorder«.

Zwischen den Formen der Essstörung gibt es Gemeinsamkeiten und Übergänge. So unterscheidet man bei der Anorexia nervosa einen restriktiven Typ von einem »Binge-eating/purging-Typ«. Letzterer beinhaltet neben den Kriterien der Anorexie rezidivierende Essanfälle und Purging-Verhalten (unangemessene Gegenmaßnahmen).

Wegen der mangelnden Krankheitseinsicht besteht eine hohe Dunkelziffer, insbesondere bei Bulimie. Bei der Anorexie ist der erhebliche Gewichtsverlust früher oder später die Indikation zur Arztkonsultation, oft auf Initiative der Eltern, manchmal sogar gegen den Willen der Patientin. Eine Ernährungsberatung ohne Arztkonsultation darf nicht erfolgen.

Ätiologie/Pathophysiologie

Ein Zusammenwirken unterschiedlicher Faktoren führt zum Krankheitsbild der Essstörungen. Das Bestehen einer genetisch bedingten Disposition mit unterschiedlicher Penetranz ist die Schlussfolgerung aus Familienstudien.

Erhöhte unspezifische perinatale Risikofaktoren ließen sich ebenfalls nachweisen. Bestimmte Persönlichkeitsmerkmale treten bei anorektischen Patienten gehäuft auf: Beharrlichkeit, Rigidität, Introvertiertheit, gesteigertes Harmoniebedürfnis und hohe Intelligenz. Zwischen dem dadurch bedingten Verhalten des Kindes bzw. Jugendlichen und dem Erziehungsstil der Eltern, manchmal geprägt durch Autorität, »overprotection« und Konfliktvermeidung, besteht eine enge Wechselbeziehung. Soziokulturelle Faktoren mit einem Schönheitsideal, das einem Körperbild wie bei Anorexie nahe kommt oder entspricht, können auslösend wirken. Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und Neuroendokrinium in Bezug auf Auslösung und Verstärkung anorektischer und psychiatrischer Symptome werden erforscht.

Körperliche Symptome sind fast ausschließlich auf den Zustand der Starvation zurückzuführen und betreffen alle Organsysteme (► unten). Ausgeprägte somatische Veränderungen im Zusammenhang mit einem chronischen Verlauf und mehreren Rezidiven sind neben einer erhöhten Suizidalität Ursache dafür, dass die Anorexie mit etwa 10% die höchste Mortalität unter allen psychiatrischen Erkrankungen hat.

Diagnostik

Ziele der Diagnostik bei Anorexia nervosa

- Bestimmung des Ausmaßes des Untergewichts (BMI-SDS).
- Sicherer Ausschluss somatischer Erkrankungen, die Ursache einer Gewichtsabnahme oder Stagnation von Gewichts-, Größen- und Pubertätsentwicklung sein können oder neben der Essstörung bestehen. Dazu gehören Tumoren, maligne Systemerkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, endokrine Funktionsstörungen, wie Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison), Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hyperthyreose) und Diabetes mellitus.
- Bestimmung von Art und Ausmaß der somatischen Veränderungen durch die Starvation:
 - Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt durch Flüssigkeitsrestriktion oder exzessives Trinken von Wasser, Missbrauch von Diuretika und Laxanzien, Ödeme durch Eiweißmangel,
 - Stoffwechselstörungen mit Erhöhung von Transaminasen, Amylase, harnpflichtigen Substanzen, Veränderungen des Lipidstoffwechsels,
 - gestörte Thermoregulation,

- Beeinträchtigung des Herz-Kreislauf-Systems mit Bradykardie und Hypotonie,
- Knochenmarkdepression,
- Atonie des Magen-Darm-Trakts mit Gefahr der Magenperforation bei Sondenernährung, Obstipation, Ösophagitis durch Erbrechen,
- endokrinologische Veränderungen mit erhöhtem Kortisol und aufgehobener Tagesrhythmik, Low-T₃-Syndrom, Störung der Gonadenachse mit präpubertären Werten für Gonadotropine und Östradiol bzw. Testosteron, Erhöhung von Wachstumshormon und Erniedrigung von Leptin,
- Veränderungen des ZNS mit Pseudoatrophia cerebri,
- Osteoporose.

Bulimie

Patienten mit Bulimie sind oft normalgewichtig, manchmal auch adipös. Auch hier gilt es, somatische Ursachen der Symptomatik auszuschließen und das Ausmaß der Organveränderungen zu eruieren.

Besonderheiten der Anamnese und klinischen Untersuchung

Die Anamnese soll immer mit einem Elternteil bzw. einer anderen Bezugsperson und Patientin getrennt erfolgen. Mehrere Gespräche sind oft erforderlich. Mangelnde Krankheitseinsicht und Schamgefühl können zu falschen Angaben führen. Bereits in der Phase der Diagnostik kann das Hinzuziehen eines Psychologen/Kinderpsychiaters sinnvoll sein. Eine sorgfältige klinische Untersuchung ist in jedem Fall unbedingt erforderlich.

Familienanamnese

- Größe und Gewicht der Eltern
- Hinweise auf Essstörungen oder psychiatrische Erkrankungen in der Familie

Eigenanamnese

- Schwangerschaftsverlauf und perinatale Risikofaktoren
- Ernährungsprobleme in der Säuglingszeit oder im weiteren Verlauf der Kindheit



- Auffälligkeiten in der psychosozialen Entwicklung (z. B. Trennungsangst)
- Somatische Daten ab Geburt
- Verlauf von Wachstums- und Gewichtskurve
- Durchgemachte Erkrankungen
- Menarchealter und Zyklusanamnese, Dauer der sekundären Amenorrhö

Sozialanamnese/familiäre Interaktionen

- Allein erziehendes Elternteil? Berufstätigkeit der Eltern
- Stellung in der Geschwisterreihe, Leistungsunterschiede, Leistungsdruck?
- Besonderheiten der familiären Interaktionen, wie Harmoniebedürfnis, Autorität der Eltern, Overprotection
- Interaktion bei den Mahlzeiten (Streit)
- Stellung in der Gruppe Gleichaltriger (Peergroup), Zeichen für sozialen Rückzug, Isolation?

Ernährungsanamnese

- Seit wann hat sich das Ernährungsverhalten verändert?
- Wie war die Nahrungsaufnahme vor Beginn der Erkrankung?
- Genaue Erfassung der Art und Menge von Nahrungsmitteln und Getränken, Berechnung der täglich aufgenommenen Kalorienmenge
- Besonderheiten des Essverhaltens

Aktuelle Beschwerden/jetziges Anamnese/Erklärung krankheitsspezifischer Symptome

- Allgemeine Anamnese, somatische Beschwerden mit differenzialdiagnostischer Bedeutung bzw. starvationsbedingt
- Körperliche Fitness, sportliche Betätigung evtl. auch exzessiv zur Gewichtsreduktion
- Konzentrationsfähigkeit, Leistungsverhalten und Ehrgeiz im Verlauf (Schulleistungen)
- Psychisches Befinden (Stimmungsveränderungen, Ängste, Zwänge, Hinweise auf Persönlichkeitsstörungen)
- Zeitpunkt des Beginns der Symptomatik, Ausgangsgewicht



- Charakterisierung des Essverhaltens, Kaloriengrenzen, Heißhunger-attacken
- Gewichtsphobie, subjektives Zielgewicht, Körperschemastörung
- Methoden zur Gewichtsreduktion (selbstinduziertes Erbrechen, Missbrauch von Laxanzien, Diuretika, exzessive körperliche Bewegung)

Klinische Untersuchung

Neben den allgemeinen Richtlinien ist auf Folgendes besonders zu achten:

- Haut: trocken, schuppig, marmoriert, Akrozyanose, Lanugobehaarung, Läsionen an den Händen durch manuell ausgelöstes Erbrechen
- Haarausfall
- Karies, Speicheldrüsenentzündung
- Pubertätsstadien nach Tanner
- Bradykardie, arterielle Hypotonie

Messung von Größe und Gewicht

- Dokumentation der Messwerte in Perzentilkurven
- Vergleich der Größenperzentile mit dem Kanal der genetischen Zielgröße
- Berechnung des BMI und Vergleich mit altersentsprechenden Referenzwerten

Labor

- Blutbild, Blutzucker
- Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Gesamteiweiß, Albumin, Zink
- Transaminasen, Amylase, Lipase, Laktatdehydrogenase
- Cholesteroll, HDL-, LDL-Cholesteroll, Triglyzeride
- TSH, freies Tetrajodthyronin (fT₄), Trijodthyronin (T₃), Kortisoltagessrhythmik (Morgen- und Abendwert), Gonadotropine, Östradiol
- Fakultativ Wachstumshormon, Leptin

Die Notwendigkeit weiterer Laboruntersuchungen kann sich aus den Besonderheiten von Anamnese und klinischem Befund ergeben



Weitere diagnostische Maßnahmen

- Zerebrales Magnetresonanztomogramm
- Thoraxröntgen, Elektrokardiogramm (EKG)
- Abdominelle Sonographie
- Evtl. pH-Metrie, Ösophagogastroskopie
- Osteodensitometrie

■■■ Therapie der Essstörungen

Ziele der Therapie

- Somatische Rehabilitation:
 - langfristiges Zielgewicht etwa 25. BMI-Perzentile,
 - stabiler Menstruationszyklus.
- Normalisierung des Essverhaltens:
 - Arbeit mit Ernährungstagebuch und Essensplan.
- Psychische Stabilisierung:
 - Veränderung dysfunktionaler Gedanken,
 - Verbesserung der Affektregulation,
 - Behandlung psychiatrischer Komorbidität.
- Familiäre und soziale Reintegration:
 - Einbeziehung der Familie zur Konfliktbewältigung.

Motivation zur Gewichtsnormalisierung bei Anorexia nervosa

Ausführliche Gespräche mit folgenden Inhalten:

- soziale Isolation, Einschränkungen im Tagesablauf und in der persönlichen Entwicklung durch ständige gedankliche Beschäftigung mit dem Thema Essen und Gewicht,
- Energieaufnahme und -verbrauch,
- Bedeutung verschiedener Bestandteile einer gesunden Ernährung,
- alters- und geschlechtsspezifische Normen und Variationen des Körpergewichts,
- somatische und psychische Folgen der Starvation,
- vermeintliche »Vorteile«: »Macht« über eigenen Körper und über Bezugspersonen, vermehrte Zuwendung.

Nach Möglichkeit sollte der ambulanten Psychotherapie der Vorrang gelten. Dem Kinderarzt obliegt die entsprechende somatische Diagnostik und Koordination der Behandlung. Eine Gewichtszunahme ist initial nur sehr allmählich zu erreichen. Zielgewicht sollte die 25. BMI-Perzentile sein. Die Normalisierung des Essverhaltens mit 3 Haupt- und 2 Zwischenmahlzeiten ist anzustreben. Wegen der Gefahr der Osteoporose sollte die Kalziumzufuhr mindestens 1.200 mg/Tag betragen.

Indikationen zur stationären Aufnahme

Medizinisch

- Kritisches Untergewicht (BMI unter der 10. Altersperzentile oder absolut unter 14 kg/m^2)
- Fortschreitender Gewichtsverlust trotz ambulanter Therapie,
- häufiges Erbrechen, Exsikkose, Dyselektrolytämie, Eiweißmangel,
- psychiatrische Komorbidität mit Suizidalität und Selbstverletzung, hirnorganisches Psychosyndrom durch Kachexie.

Psychosozial

- Soziale Isolation,
- Dekompensation der Familie,
- Verdacht auf Misshandlung oder Missbrauch,
- Scheitern einer ambulanten Therapie.

Die stationäre Therapie erfordert sowohl pädiatrische (einschließlich intensivmedizinische) als auch kinder- und jugendpsychiatrische Kompetenz. Nur so können drohende Komplikationen verhindert bzw. beherrscht und die in dieser Phase hohe Lebensgefahr abgewendet werden. Die letztlich angestrebte Gewichtszunahme von 500–1.000 g/Woche darf erst allmählich erreicht werden. Zunächst ist die Energiezufuhr entsprechend des Ausgangsniveaus des Patienten nur langsam zu steigern. Falls Sondenernährung erforderlich ist, sollte mit 800–1.000 kcal begonnen werden. Auf die Gefahr der Perforation durch Atonie des Magen-Darm-Trakts muss hingewiesen werden. Bei intravenöser Ernährung drohen Elektrolytentgleisung, Transaminasenerhöhung, Pankreatitis und Herzinsuffizienz. Die tägliche Gewichtszunahme darf 200–400 g nicht überschreiten.

- **An eine stationäre Behandlung muss sich unbedingt eine ambulante langfristige Psychotherapie anschließen, die in der Regel auch die Eltern mit einbezieht.**

Bulimie

Somatische Probleme durch Erbrechen mit Dehydratation und Elektrolytentgleisung wurden schon erwähnt. Eine medikamentöse Therapie der Refluxösophagitis kann erforderlich sein.

Die stationäre Therapie hat in erster Linie psychiatrische Indikationen.

- **Eine medikamentöse Behandlung der psychiatrischen Komorbidität von Essstörungen gehört in die Hand des erfahrenen Kinder- und Jugendpsychiaters.**

8 Ernährungssituation und Ernährungsmöglichkeiten krebserkrankter Kinder

J. F. Beck

Unfälle und Krebs sind die häufigsten Todesursachen von Kindern. Anders als bei Erwachsenen, wo Krebserkrankungen sehr viel häufiger auftreten, und bei denen die maligne Erkrankung meist durch Karzinome hervorgerufen wird, entwickeln Kinder überwiegend Leukämien, Lymphome, Hirntumoren, Blastome und Sarkome. Viele der kindlichen Krebserkrankungen sind mit intensiver Chemotherapie, oftmals in Kombination mit Bestrahlung und Operation, sehr gut behandelbar. Die häufig vorkommende Unterernährung bei krebserkrankten Kindern wird wesentlich von Erkrankung und Therapie bestimmt; hierbei kann sich eine Unterernährung ungünstig auf das Größenwachstum, die Toleranz gegen Therapienebenwirkungen, den Immunstatus und die Überlebenschancen auswirken (Donaldson et al. 1981). Krebszellen können bei Erwachsenen genauso wie bei Kindern tief greifende Veränderungen im Energiestoffwechsel hervorrufen. Der tumorassoziierte veränderte Stoffwechsel in Kombination mit verminderter Nahrungsaufnahme verursacht die Tumorkachexie, die bei Kindern viel seltener beobachtet wird als bei Erwachsenen und häufiger die Gruppe austerapierteter Kinder in einem Endstadium der Erkrankung betrifft. Die Empfehlungen zur Ernäh-

rung müssen sich bei krebserkrankten Kindern daher auf unterschiedliche Aspekte beziehen; nur wenige Studien über das sehr heterogene Kollektiv krebserkrankter Kinder können als Grundlage für Empfehlungen herangezogen werden.

Pathophysiologie

Die Ursachen der Unterernährung krebserkrankter Kinder sind der krankheits- und therapiebedingte Appetitmangel sowie der ausgeprägte proteinkatabole Stoffwechsel einer Tumorkachexie. Die Kachexie unterscheidet sich im Vergleich zum dominierenden Fettverlust beim reinen Fasten durch den zusätzlichen gravierenden Substanzverlust körpereigener Proteine, der besonders durch den massiven Muskelschwund beeindruckt. Indirekt kalorimetrische Studien an Erwachsenen zeigen nur bei etwa 25% einen wirklich erhöhten, bei etwa 30% sogar einen erniedrigten und sonst einen normalen Grundumsatz (Flancbaum et al. 1999). Ein lediglich erhöhter Grundumsatz kann daher nicht dominierend die starke Gewichtsabnahme von Krebspatienten erklären. Patienten mit Kachexie zeigen zudem:

1. Eine Glukoseintoleranz mit Insulinresistenz und erhöhter Glukoneogenese (Bennegard et al. 1986).
2. Eine Laktatacidose mit verstärkter Umwandlung von Laktat zu Glukose in der Leber; hierbei werden die Krebszellen als wesentliche Laktatquelle vermutet.
3. Einen erhöhten Umsatz freier Fettsäuren mit verstärkter Lipolyse und Hyperlipidämie.
4. Einen stark katabolen Proteinstoffwechsel mit Hypalbuminämie.

Diese Veränderungen einer im Prinzip fehlregulierten Hungersituation sind vermutlich Folge der tumorbedingten Imbalance von Zytokinen, beispielsweise durch verstärkte Aktivität von Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α , früher Kachektin) und anderen proinflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin- (IL-)1 und IL-6. Diese Zytokine werden von Lymphozyten und Makrophagen sezerniert und repräsentieren möglicherweise eine Immunantwort des Organismus auf Krebszellen. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, kann durch Applikation von TNF- α der Kachexiephänotyp beim Menschen nachgestellt werden (Starnes et al. 1988). Die geringere Energieausbeute beim Abbau von Proteinen in Kombination mit Appetitlosigkeit beschleunigt die Dynamik des starken Gewichtsverlustes in der Kachexie. Der

markante Verlust fettfreier Körpermasse bewirkt bei Krebspatienten starke Funktionseinschränkungen der körperlichen Kräfte und des Immunsystems. Dies verstärkt sich oft durch psychische Faktoren, z. B. in Form depressiver Verstimmungen und speziell bei Kindern durch den wachstumsbedingten höheren Kalorienbedarf. Da die Überlebenschancen bei Unterernährung sinkt, war konsequenterweise einmal mit forcierten Ernährungsmaßnahmen die Hoffnung verbunden, den Katabolismus und damit die Überlebenschancen von Krebspatienten günstig beeinflussen zu können. Dies wurde in der Realität nicht gezeigt und führte zu realistischeren Einschätzungen, von welchen Ernährungsmöglichkeiten Krebspatienten profitieren können. Als Vorteile einer forcierten Ernährung mit Verbesserung des Ernährungszustands wird heute die höhere Aktivität und Konzentrationsfähigkeit, die verbesserte Verträglichkeit der Therapiemaßnahmen und das möglicherweise verbesserte Längenwachstum gesehen. Diese Vorteile müssen gegen die Beeinträchtigung der Kinder durch Sonden und Hospitalisierung abgewogen werden. Für Eltern sind eine Gewichtsabnahme und eine ungenügende Essleistung häufig ein Grund für große Besorgnis, der mit ausführlichen Gesprächen über Ursachen, Möglichkeiten und Grenzen einer forcierten Ernährung begegnet werden sollte.

Risikofaktoren der Unterernährung

Der Grad der Gewichtsabnahme krebserkrankter Kinder wird durch Art, Lokalisation und Stadium der Erkrankung sowie durch die Intensität der Therapie Nebenwirkungen bestimmt. Mit starker Gewichtsabnahme ist während der Zeit intensiver Chemotherapiezyklen, Radiotherapie und ausgedehnten chirurgischen Eingriffen zu rechnen und wird durch Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksbeeinträchtigung, Mukositis, Ösophagitis sowie verminderte intestinale Absorption aufgrund Schleimhautschädigung und Durchfällen verursacht. In ausgeprägten Fällen kann eine Ganzkörperbestrahlung mit Hochdosischemotherapie als Konditionierung vor Stammzelltransplantation durch die Induktion einer hochgradigen Mukositis und die damit verbundenen starken Schmerzen und Durchfälle die enterale Nahrungsaufnahme trotz intensiver Schmerztherapie manchmal über Wochen unmöglich machen. Speziell in der Extremsituation einer Stammzelltransplantation konnte eine signifikant verbesserte Überlebenschancen durch parenterale Ernährung belegt werden und gilt daher als Standard bei diesen Patienten (Weisdorf et al. 1997).

Erhebung des Ernährungsstatus

Bei der Ernährungsanamnese sind Remissionsstatus der Krebserkrankung, die abgelaufene und geplante Therapie, die Gewichtsveränderung und das Längenwachstum im Zeitquerschnitt sowie die Gewichtsentwicklungen und Längen der Eltern zu berücksichtigen. Zur Objektivierung der Art und Menge der tatsächlichen Nahrungsaufnahme ist die kontinuierliche genaue Buchführung der Ernährung nützlich. Bei der körperlichen Untersuchung sollte besonders auf die Fettreserven, Muskelmassen, eventuelle Eiweißmangelödeme und Zeichen der Mukositis geachtet werden.

Bei der Erhebung anthropometrischer Daten sind häufige Gewichts- und regelmäßige Längenmessungen sowie deren Übertragung auf Perzentilenkurven grundlegend. Darüber hinaus ergeben Fettfaltenmessungen und technische Messungen der »body composition« beispielsweise mit der »dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)« weitere wichtige Hinweise über die Art und die Entwicklung des Ernährungszustands. Bei sehr großen Tumoren sollte der Ernährungszustand anhand der Fett- und Muskelreserven unabhängig vom Gesamtgewicht beurteilt werden.

Maßnahmen zur Verbesserung der Ernährungssituation

Orale Ernährung

Aufgrund der Komplikationsmöglichkeiten einer parenteralen Ernährung und der Lehrmeinung, dass eine enterale Nahrungsaufnahme im Vergleich zur parenteralen Ernährung physiologischer wirkt, indem sie beispielsweise einer Atrophie der intestinalen Schleimhaut vorbeugt, ist die enterale Ernährung prinzipiell vorzuziehen. Da der Wert einer forcierten Ernährung für eine verbesserte Überlebenschance nicht gezeigt wurde, besteht bei Kindern eigentlich immer der intensive Wunsch, möglichst viel Zeit zu Hause zu verbringen, wo die Kinder bei gewohnter Kost und Umgebung meistens auch deutlich besser essen als im Krankenhaus, sollten in der Regel Empfehlungen für eine optimierte, primär orale Ernährung in der Häuslichkeit ausgesprochen werden. Empfohlen werden sollten ausgewogene Nahrungsmittel, die dem Kind gut schmecken; im Falle erheblicher Unterernährung kann die Nahrung mit hochkalorischen Ernährungskomponenten, beispielsweise in Form von hochkalorischer Trinknahrung (»Astronautenkost«) ergänzt werden. Möglichkeiten, die orale Nahrungsaufnahme zu verbessern, bestehen in der Verteilung des Essens auf mehrere kleinere Mahlzeiten, in dem Versuch, kühle Speisen oder Speisen kühl anzubieten, im Angebot von

Speisen mit wenig Geruchsentwicklung, in der Auswahl weicher, nicht-reizender Speisen bei Mukositis, in der Behandlung einer geschädigten Mundschleimhaut mit einem lokalen Anästhetikum, im Fernhalten von Lieblings Speisen in Zeiten einer emetogenen Therapie (Vermeidung einer gelernen Aversion) und ggf. in der Verabreichung antiemetischer Medikamente. Im Vorschulalter sollten 90–120 kcal/kg KG, bei älteren Kindern 50–80 kcal/kg KG angeboten werden. Ob weitere Maßnahmen bei sehr untergewichtigen Kindern getroffen werden, muss individuell entschieden werden. Hier sollte beispielsweise bei einem Kind, das sich unter Therapie befindet, anders abgewägt werden als bei einem bereits austherapierten Kind in einem Endstadium. Bei Kindern, die unter ausgeprägtem Appetitmangel und Untergewicht leiden, bei vigilanzverminderten Kindern oder Kindern mit schweren Schluckstörungen kann der Einsatz von nasogastralen oder nasoduodenalen Ernährungssonden auch in der Häuslichkeit erwogen werden. Über solche Sonden kann Nahrung im Intervall manuell oder kontinuierlich über Pumpen appliziert werden. »Perkutane endoskopische Gastrostomie- (PEG)-Sonden« sind in Fällen vorzuziehen, in denen eine langfristige Lösung geschaffen werden muss. Beim Legen von Sonden sollten die Thrombozytenzahl und der Gerinnungsstatus ausreichend sein. Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen zur Wahrung der Sicherheit von Nahrungsmitteln, um beispielsweise eine Salmonelleninfektion zu verhindern, sollten für immungeschwächte Kinder beachtet werden. Ein infektionsprophylaktischer Effekt allgemein bakterienreduzierter Diäten konnte dagegen nicht gezeigt werden. Kontrovers diskutiert werden solche Maßnahmen bei sehr stark immunsupprimierten Kindern, die beispielsweise allogene Stammzelltransplantiert wurden. Obwohl ein Nutzen von manchen Autoren bezweifelt wird (Henry 1997), werden solche Vorkehrungen von manchen Transplantationszentren nach wie vor getroffen. Dies reicht von lediglich Verkürzungen der Haltbarkeitsdaten nach Öffnung von Verpackungen bis zur Ernährung mit ausschließlich frisch sterilisierten Produkten.

Parenterale Ernährung

Bei sehr stark untergewichtigen Kindern, die z. B. wegen schwerer Mukositis oder anhaltend ausgeprägter Appetitlosigkeit und Übelkeit gar keine oder nur äußerst wenig Nahrung enteral aufnehmen und für die eine Nahrungssonde keine Alternative darstellt, kann die parenterale Ernährung erwogen werden. Da bei schwerer Mukositis häufig kontinuierliche Morphine-

gaben notwendig sind, müssen die Kinder hierzu oft nicht einmal zusätzlich hospitalisiert werden. Da Kindern für die Chemotherapie häufig ein permanenter zentraler Venenkatheter chirurgisch implantiert wird, sind die technischen Voraussetzungen in vielen Fällen schon gegeben. Kurzzeitig erholen sich Krebspatienten von den direkten Folgen einer intensiven Chemotherapie oder ausgedehnter Operation durch parenterale Ernährung schneller. Dabei muss erwähnt werden, dass neben dem fehlenden Nachweis eines Nutzens für die Überlebenswahrscheinlichkeit zudem Berichte auf ein erhöhtes Infektionsrisiko unter parenteraler Ernährung hinweisen (Christensen et al. 1993). Dies scheint nicht bevorzugt durch bakterielle Besiedelung des zentralen Venenkatheters, sondern eher durch eine verbesserte Ernährungsgrundlage für invasive Mikroorganismen bedingt zu sein. Zudem wird ein wachstumsbeschleunigender Effekt auf Krebszellen diskutiert, besonders wenn eine parenterale Ernährung ohne zytostatische Therapie durchgeführt wird; dies wurde bei Kindern jedoch nicht gezeigt.

- ❗ **Des Weiteren treten unter totaler parenteraler Ernährung häufig unerwünschte Stoffwechselstörungen, wie Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Akkumulation von Harnstoff, Anstieg von Transaminasen und direkten Bilirubins auf. Entwicklung einer Fettleber und Bildung von Gallensteinen wurden beschrieben. Zur Vermeidung von Leberschäden sollten die Patienten daher laborchemisch und klinisch sehr gut überwacht werden.**
- **Zusammenfassend besitzt die parenterale Ernährung ihren wichtigsten Nutzen demzufolge unmittelbar nach einer Konditionierung für eine Stammzelltransplantation und nach sehr nebenwirkungsreichen intensiven Chemotherapien, wenn die enterale Aufnahme über wahrscheinlich längere Zeit sehr unzureichend sein wird. Die Empfehlungen für die Zusammensetzungen und Mengen parenteraler Nährlösungen unterscheiden sich nicht von den allgemeinen Standards für Kinder in den verschiedenen Alterstufen (► Kap. 4, 7).**

Parenteral ernährte intensivpflichtige Kinder beispielsweise mit schwerer Infektion oder mit Niereninsuffizienz müssen zusätzlich nach intensivmedizinischen Grundregeln und besonders in Bezug auf die Flüssigkeitsbilanzierung genauestens überwacht werden.

Spezielle Nahrungsbestandteile

1. Bei Kindern unter Chemotherapie mit Platinderivativen (Cisplatin, Carboplatin) besteht ein vermehrter Bedarf an Magnesium. Daher wird Magnesium bei diesen Kindern über den basalen Bedarf hinaus substituiert (Lajer et al. 2003).
2. Bei Krebspatienten scheint häufig ein Mangel an Glutamin vorzuliegen. Daher wird seit langem ein möglicher Vorteil durch zusätzliche Glutamingaben diskutiert. Dies konnte in aussagefähigen Studien bei Kindern bisher allerdings nicht gezeigt werden (Pytlik et al. 2002).
3. Ebenfalls unklar ist die pharmakologische Bedeutung appetitsteigernder Medikamente, wie Kortikosteroide, Anabolika, Insulin, Wachstumshormon und Zytokininhibitoren.

Übergewicht bei krebserkrankten und geheilten Kindern

Bei manchen Kindern mit bestimmten ZNS-Tumoren, bei Kindern, die beispielsweise wegen einer akuten lymphatischen Leukämie Kortikosteroide erhalten und bei vielen Kindern, die von einer Leukämie geheilt wurden, entwickelt sich erhebliches Übergewicht (Didi et al. 1995). Hierfür werden verschiedene Faktoren diskutiert, wie Bewegungsarmut und anhaltende Insulinresistenz. Bei diesen Kindern sollte die hormonelle Situation geklärt werden und eine diätetische Beratung über kalorienarme Nahrungsmittel erfolgen.

Ernährung austerapierten und sterbender Kinder

Inwieweit bei austerapierten und sterbenden Kindern eine künstliche Ernährung enteral über eine Sonde oder sogar parenteral durchgeführt werden sollte, muss individuell zusammen mit der betroffenen Familie entschieden werden. Hier sollte zu jedem Zeitpunkt besonderes Augenmerk auf die verbliebene Lebensqualität des Kindes gelegt werden.

8.8 Besonderheiten bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen

J. P. Haas

Fragen zur Diät von Kindern mit autoimmunologischen Erkrankungen sind häufig und die Publikationen hierzu in der Laienpresse irreführend.

Erschwerend wirken sich die medizin-historisch begründete unscharfe Abgrenzung der rheumatoiden Arthritis von der Arthrose und der Arthritis urica (Gicht) aus.

Validierte wissenschaftliche Untersuchungen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen bilden die Ausnahme und vermitteln ein oft widersprüchliches Bild. Bei den meisten autoimmunologischen Erkrankungen fehlen kontrollierte diätetische Studien völlig. Bei den kindlichen Arthritisformen, der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA, Einteilung nach Klassifikation der ILAR; Petty et al. 1998) liegen zwar Untersuchungen vor; hierbei wurden die einzelnen Untergruppen der Erkrankung jedoch häufig nicht differenziert betrachtet.

Grundsätzlich müssen bei rheumatischen Erkrankungen 3 diätetische Ansätze betrachtet werden:

- Eliminationsdiäten und Fastenkuren in der Absicht einer Reduktion entzündungsfördernder Nahrungsstoffe,
- Substitutionsdiäten mit dem Ziel der Zufuhr entzündungshemmender Nahrungsstoffe, Vitamine oder Spurenelemente,
- diätetische Prävention von Sekundärschäden der Erkrankung und Therapie.

8.8.1 Eliminationsdiäten und Heilfasten

Immer wieder wird nach einem Zusammenhang zwischen Lebensmitteln und dem Auftreten rheumatischer Beschwerden gesucht. Mögliche Zusammenhänge zwischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Gelenkbeschwerden wurden mehrfach beschrieben. Kontrollierte Studien hierzu sind jedoch auch bei Erwachsenen selten. Nahrungsmittelunverträglichkeiten spielen offenbar nur in individuellen Ausnahmefällen bei der JIA eine Rolle (Falcini et al. 1999; Schranderet al. 1997). Eliminationsdiäten wurden in randomisierten doppelblinden Studien nur bei Erwachsenen mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) untersucht. Die Elimination z. B. von Milcheiweiß hatte auf die Erkrankungsaktivität keinen Einfluss (van de Laar u. van der Korst 1992). Die Erkrankungsaktivität, das physiologische Wachstum der Kinder und die häufig durch Medikamente verschlechterte Nahrungsaufnahme bedingen bei Kindern und Jugendlichen mit einer JIA nicht selten eine Fehl- bzw. Mangelernährung (Purdy et al. 1996) und immer einen erhöhten Kalorienbedarf (Chaud et al. 2003).

Eliminationsdiäten erscheinen daher nur bei einer nachgewiesenen Nahrungsmittelunverträglichkeit sinnvoll, während von Fastenkuren bei rheumatisch erkrankten Kindern- und Jugendlichen generell abzuraten ist.

8.8.2 Substitutionsdiäten

Ziel ist hierbei eine antioxidative und/oder antiinflammatorische Wirkung durch gezielte Zufuhr bestimmter Nahrungsbestandteile. Hintergrund sind Beobachtungen einer verminderten Inzidenz rheumatischer Erkrankungen bei Populationen mit einem hohem Anteil von Fischölen in der Nahrung (Eskimos). Darüber hinaus konnte tierexperimentell eine deutliche Reduktion proinflammatorischer Zytokine unter einer mit ω 3- und ω 6-Fettsäuren angereicherten Diät beobachtet werden. Vitamin E zeigte demgegenüber allein keine signifikante Wirkung, hatte jedoch einen synergistischen Effekt mit der ω 3/6-Diät (Venkatraman u. Meksawan 2002). Kinder mit einer JIA haben inadäquate Serumkonzentrationen antioxidativer Vitamine (A, E) und Spurenelemente (Zink; Helgeland et al. 2000; Silverio Amancio et al. 2003). Es wurde bei Kindern mit einer JIA nur eine kontrollierte Studie zur Substitution von ω 3-Fettsäuren durchgeführt (Alpigiani et al. 1996). Ähnlich den Ergebnissen bei Erwachsenen mit einer RA (Adam 2003; James u. Cleland 1997) zeigten sich nur marginale Verbesserungen bezüglich Morgensteifigkeit und der Anzahl der schmerzhaften Gelenke. Kontrollierte Studien zur Substitution antioxidativer Vitamine und Spurenelemente bei Patienten mit einer JIA fehlen bislang.

8.8.3 Diätetische Prävention von Sekundärschäden

Kinder und Jugendliche mit einer JIA leiden an einer erkrankungsbedingten Verminderung der Knochendichte (Henderson et al. 1997) und des Skelettwachstums (Cassidy u. Hillman 1997). Der Erkrankungsbeginn und der therapeutische Einsatz systemischer Kortikosteroide spielen hierbei eine entscheidende Rolle (Brik et al. 1998; Celiker et al. 2003). Neben der qualitativen Veränderung des Knochens führen sowohl die Grunderkrankung wie auch der Einsatz von Steroiden zu einem verminderten Längenwachstum. Auch hier sind nur wenige kontrollierte Studien mit kleinen Probandenzahlen berichtet. Der Einsatz von Biphosphonaten zeigte keine relevante Verbesserung

der Knochenmineralisierung (Lepore et al. 1991), während der Einsatz von rekombinantem humanem Wachstumshormon bei steroidtherapierten JIA-Patienten sowohl die Knochenqualität als auch das Längenwachstum verbesserte (Rooney et al. 2000). Die therapeutische Substitution von Kalzitinin und Kalzium zeigte bei Patienten mit einer polyartikulären bzw. systemischen JIA eine Verminderung der Knochenresorption. Die Studie wurde jedoch nicht placebokontrolliert und nicht mit der Erkrankungsaktivität korreliert (Siamopoulou et al. 2001).

Die Therapie mit niedrig dosiertem Methotrexat (»low-dose MTX«) hat die Behandlungserfolge auch in der Kinderreumatologie revolutioniert. Beunruhigend waren daher Befunde bei Erwachsenen mit einer RA, die unter einer Low-dose-MTX-Therapie einen Anstieg der Homocysteinwerte im Plasma zeigten; dies korreliert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Substitution mit Fol- bzw. Folsäure führte zu einer Reduktion des Plasmahomocysteins ohne Verminderung der antirheumatischen Wirkung von MTX (van Ede et al. 2002). Eine Pilotstudie bei JIA-Patienten konnte diesen positiven Effekt einer Folsäuresubstitution auf die Hyperhomocysteinämie jedoch nicht nachvollziehen (Huemer et al. 2003). Ein eindeutig positiver Effekt der Folsäuresubstitution bei Kindern mit JIA, die mit einer Low-dose-MTX-Therapie behandelt werden, wurde bezüglich der hepatotoxischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen von MTX gezeigt (Ravelli et al. 1999). Die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendreumatologie (AGKJR) empfiehlt daher beim Auftreten derartiger Nebenwirkungen unter MTX-Therapie die Substitution von Folsäurederivaten (Niehues et al. 2003).

Eindeutig gezeigt werden konnte auch die erhöhte Bioverfügbarkeit von MTX nach oraler Applikation auf nüchternen Magen (Dupuis et al. 1995).

■■■ Therapieempfehlungen

Zu achten ist auf eine ausgewogene normokalorische Mischernährung.

Unter systemischer Steroidtherapie sollten Kohlenhydrat und Fettexzesse beim Stillen des »Steroidhungers« vermieden werden. Eltern sollten angehalten werden, den Kindern neben der normalen Mischkost vermehrt Obst anzubieten.

Eine Folsäuresubstitution kann unter MTX-Therapie durchgeführt werden. In jedem Fall sollte sie beim Auftreten von gastrointestinalen und hepatotoxischen Nebenwirkungen einer MTX-Therapie mit 1 mg Folsäure täglich oder 25% der MTX-Dosis 1-mal wöchentlich als Folsäure 24–48 h nach Einnahme des MTX erfolgen.

8.9 Besonderheiten bei Kindern mit atopischen Erkrankungen

C. Binder, K. Beyer, B. Niggemann

Ungefähr 3–6% aller Kinder leiden unter einer Nahrungsmittelallergie. Die Prävalenz bei Kindern mit einer atopischen Dermatitis liegt deutlich höher: ungefähr ein Drittel aller Säuglinge und Kinder mit einer atopischen Dermatitis haben gleichzeitig eine Nahrungsmittelallergie (Sampson 1999). Die ersten diagnostischen und therapeutischen Ansätze werden daher oft schon im Säuglingsalter gestellt.

Je jünger die Kinder zum Zeitpunkt des Auftretens der allergischen Symptome sind, desto größer ist die Chance, dass sich diese bis zum Schulalter wieder verlieren (Burks et al. 1988). Zirka 80% der Nahrungsmittelallergien verschwinden im Laufe der ersten 4–5 Lebensjahre wieder.

Obwohl wir täglich eine Vielzahl unterschiedlicher Nahrungsmittel zu uns nehmen, wird die Mehrzahl der allergischen Reaktionen nur durch wenige Nahrungsmittel ausgelöst. Zirka 85% der Kinder reagieren hierbei nur auf 1 oder 2 Nahrungsmittel (Crespo et al. 1995; Niggemann et al. 1999). Die häufigsten Nahrungsmittelallergene im Kindesalter sind:

- im Hühnerei,
- in der Kuhmilch,
- im Weizen,
- in der Sojabohne,
- in der Erdnuss,
- im Fisch und
- in Nüssen enthalten.

8.9.1 Diätformen

Man unterscheidet je nach Art und Anwendungsdauer:

- die präventive Diät,
- die diagnostischen Diäten,
- die therapeutische Diät.


Präventive Diät

Die diätetische Prävention beschränkt sich lediglich auf die Diät des Kindes bzw. Säuglings. Die Durchführung einer Diät in der Schwangerschaft hat keinen bewiesenen positiven Effekt auf die Entstehung einer Nahrungsmittelallergie des Kindes. Auch in der Stillzeit sollte der stillenden Mutter nur in seltenen Fällen – nach ausführlicher Diagnostik und anschließender Ernährungsberatung – eine Diät empfohlen werden.

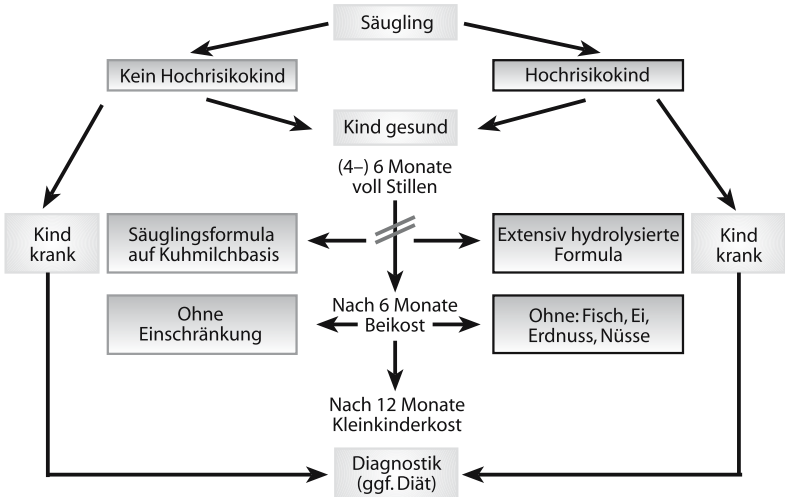
Die präventive Diät wird nur bei Hochrisikokindern, bei denen bereits bei einem Elternteil oder einem Geschwisterkind eine klinisch manifeste Allergie besteht, angewendet. Sie ist charakterisiert durch:

1. ausschließliches Stillen über (4–)6 Monate oder, falls das Stillen nicht möglich ist, die Verabreichung von extensiv hydrolysiertes Säuglingsformula,
2. späte und einzelne Einführung von Beikost (ab dem 7. Lebensmonat) und
3. Vermeidung von Hühnerei und Fisch im 1. Lebensjahr sowie Nüsse und Erdnüsse bis zum 2. Lebensjahr.

Es gibt heute eine Fülle von verschiedenen hypoallergenen Formulas auf dem Markt, deren Antigengehalt durch Bearbeitung der Nahrungsproteine durch enzymatische Spaltung, Ultrahocherhitzung und Ultrafiltration in unterschiedlichem Ausmaß reduziert wird. Zur Prävention sollten nur Hydrolysate eingesetzt werden, deren Wirksamkeit in Bezug auf die Allergieprävention in Studien dokumentiert wurde. In der Regel sollten starke Hydrolysate (auch zur Allergieprävention) bevorzugt werden. Eine abschließende Bewertung der unterschiedlichen Hydrolysatnahrungen bezüglich der Allergieprävention steht jedoch noch aus. Die GINI-Studie (German Infant Nutritional Intervention Program) wird uns in nächster Zeit hoffentlich weiteren Aufschluss darüber geben (von Berg et al. 2003).

Die  Abb. 8.4 zeigt einen Vorschlag für die Ernährung im ersten Lebensjahr – unterschieden nach Allergiehochrisikokindern und solchen ohne Allergiehochrisiko. Handelt es sich z. B. um einen gesunden reif geborenen Säugling, der als Hochrisikokind (z. B. Vater mit Asthma bronchiale, Mutter mit atopischer Dermatitis) eingestuft wird, sollte dieses gesunde Kind möglichst (4–)6 Monate voll gestillt werden. Wenn das Stillen nicht (mehr) möglich ist, sollte das Kind eine extensiv hydrolysierte Formula erhalten. Nach dem 6. Lebensmonat wird die Beikost schrittweise eingeführt, ohne Fisch, Ei, Nüsse und Erdnüsse. Nach dem 12. Lebensmonat bekommt

Ernährung im 1. Lebensjahr



■ **Abb. 8.4.** Vorschlag zur Ernährung im ersten Lebensjahr unter Berücksichtigung des Allergierisikos

das Kind normale Kleinkinderkost. Sollte dieses Allergiehochrisikokind im Laufe des ersten Lebensjahres an einer atopischen Dermatitis erkranken, sollte in jedem Fall eine entsprechende Diagnostik (und ggf. Diät) durchgeführt werden.

Zur Diagnosefindung bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie sollte man wie folgt vorgehen:

1. Anamnese (und evtl. Ernährungsprotokoll),
2. Bestimmung von nahrungsmittelspezifischem IgE (z. B. Pharmacia CAP-System FEIA) und Hauttest (Haut-Prick-Test, Atopy-Patch-Test),
3. spezielle diagnostische Kostform,
4. Nahrungsmittelprovokation (möglichst »double blind placebo controlled food challenge«, DBPCFC).

Diagnostische Diäten

Bei Kindern, die jünger sind als 6 Monate, wird die ausschließliche Gabe von extensiv hydrolysierten Formeln bzw. Elementardiät (auf Aminosäurenbasis) als diagnostische Diät empfohlen. Bei Kindern, die älter sind als 6 Monate,

wird entweder eine oligoallergene Basisdiät oder eine Eliminationsdiät zu diagnostischen Zwecken durchgeführt.

Oligoallergene Basisdiät

Synonym. Suchdiät.

Definition. Diagnostische Diät aus wenigen Lebensmitteln, die als selten allergen bekannt sind, und individuell zusammengestellt werden (■ Tabelle 8.38).

Indikation. Bei unspezifischem oder allgemeinem Verdacht auf eine Lebensmittelallergie.

■ **Tabelle 8.38.** Geeignete Lebensmittel für eine oligoallergene Basisdiät (Beispiel)

Lebensmittel- auswahl	Geeignete Lebensmittel	Ungeeignete Lebensmittel
Milch und Milch- produkte	Extensiv hydrolysierte Formulanahrung oder Elementardiät	Alle
Fleisch und Fleisch- waren	Lammfleisch	Alle außer den geeigneten
Geflügel und Geflügelerzeugnisse	Pute oder Huhn	Geflügelwurst
Wild	Keine	Alle
Fisch und Fisch- erzeugnisse	Keine	Alle
Eier	Keine	Alle
Fette	Sonnenblumen- Raps- oder Maiskeimöl (heißgepresst), milchfreie Margarine	Butter, Margarine mit Ei, Soja oder Milchzusätzen, kaltge- presste Öle
Getreide und Getreideerzeugnisse	Reis, Reiswaffeln, Reismudeln, Reismilch	Alle außer Reis
Brot	Evtl. eiweißarmes Brot	Alle
Backwaren	Keine	Alle
Kartoffeln	Erlaubt, wenn kein positiver Blutbefund (RAST/CAP) vor- handen ist und anamnestisch kein Hinweis besteht	Alle

 **Tabelle 8.38** (Fortsetzung)

Lebensmittel- auswahl	Geeignete Lebensmittel	Ungeeignete Lebensmittel
Gemüse	Blumenkohl, Brokkoli, Kohlrabi, Zucchini, Gurke	Verdacht auf Unverträglich- keiten und Blutergebnisse berücksichtigen; Tomate, Spinat, Karotte etc.
Hülsenfrüchte	Keine	Alle
Obst	Banane, Birne	Verdacht auf Unverträglich- keiten und Blutergebnisse berücksichtigen; Zitrusfrüchte, Kiwi, Ananas
Nüsse und Samen	Keine	Alle
Süßwaren	Keine	Alle
Süßungsmittel	Auf Wunsch Zucker	Süßstoffe, Honig
Getränke	Trinkwasser, Mineralwasser, evtl. Fencheltee	Kräutertees, Säfte, Limonaden
Gewürze und Kräuter	Keine	Alle
Verschiedenes	Salz	Sämtliche Fertigprodukte

RAST Radioallergosorbenttest, *CAP* »contact allergy patch«

Diese Diät sollte nur unter vorheriger diätetischer Beratung und nicht länger als 7–14 Tage ohne ärztliche Kontrolle durchgeführt werden. Tritt unter der Diät keine Verbesserung der Symptomatik ein, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Lebensmittelallergie gering und eine Provokation nicht zwingend erforderlich (Ausnahmefall: Das Kind reagiert auf eines der Lebensmittel der Diät). Es handelt sich ausschließlich um eine diagnostische Diät.

! Die Diät darf nicht zu therapeutischen Zwecken auf Dauer eingesetzt werden, da sie nicht in jedem Fall vollwertig ist.

Wiedereinführungsphase. Die Reihenfolge der Wiedereinführung von Lebensmitteln richtet sich nach der ernährungsphysiologischen Notwendigkeit, den allergologischen Befunden sowie der individuellen Speisekarte des Kindes. Mögliche Reihenfolge:

1. Weizen,
2. Kuhmilch (ggf. Soja),

3. Hühnerei,
4. weitere Gemüsesorten (z. B. Kartoffel, Karotte),
5. weitere Obstsorten,
6. weitere Getreidesorten,
7. weitere Fleischsorten.

Die Energie- und Nährstoffzusammensetzung sowie die Vitamin- und Mineralstoffversorgung und die Flüssigkeitszufuhr richten sich nach den altersentsprechenden Referenzwerten.

Eliminationsdiät

Die Eliminationsdiät wird bei einem gezielten Verdacht auf nur eins (oder wenige) Nahrungsmittelallergene eingesetzt, z. B. Hühnerei und/oder Kuhmilch. Bei dieser Diät werden nur einzelne Allergene/Nahrungsmittel herausgelassen, die unter Verdacht stehen, die allergische Reaktion auszulösen. Die Dauer dieser Diätphase beträgt ca. 7 Tage.

Definition

Definition. Diagnostische Eliminationsdiät oder gezielte therapeutische Eliminationsdiät. Strikte Vermeidung von Hühnerei (Eidotter und Eiklar;

■ Tabelle 8.39).

Indikationen

1. Diagnostische Eliminationsdiät bei Verdacht auf Hühnereiallergie:
 - a. Drei Tage bei Patienten mit Lebensmittelallergien ohne Ekzemeteiligung.
 - b. Sieben bis zehn Tage bei Patienten mit Lebensmittelallergie mit atopischer Dermatitis.
2. Therapeutische Eliminationsdiät bei eindeutigem Nachweis (möglichst doppel-blind, placebokontrolliert) einer Hühnereiallergie:
 - Die Diät ist begrenzt auf 1–2 Jahre.
 - Eine Weiterführung der Diät ist nur erforderlich, wenn nach erneuter Provokation die klinische Aktualität der Allergie nachgewiesen worden ist.
 - Die Energie- und Nährstoffzusammensetzung sowie die Vitamin- und Mineralstoffversorgung und die Flüssigkeitszufuhr richten sich nach den altersentsprechenden Referenzwerten.

■ **Tabelle 8.39.** Ernährung bei der Hühnereielimination

Lebensmittel- stoffs	Gelegte Lebensmittel	Vermeidete Lebensmittel
Milch und Milchprodukte	Alle Milchprodukte (Milch, Sauermilch, Buttermilch, Sahne, Sauerrahm, Joghurt, Quark, Frischkäse, Käse etc.), Kakao aus reinem Kakaopulver; Milchshake ^a , MilCHFertiggetränke ^a	Milchpulver, Joghurtschlagcreme, Eiscreme, Kakaogetränk
Fleisch und Fleischwaren	Fleisch, frisch oder tiefgekühlt, ohne weitere Zutaten, Wurstsorten von Becel, Aufschnitt ohne Ei ^a , Würstchen ohne Ei ^a	paniertes Fleisch, zubereitetes Hackfleisch (z.B.: Frikadellen, Tartar, Hamburger, Fleischpflanzerl, Boulettes), Fleischsalate, Aspik, Sülze; Corned beef, Leberwurst, Leberpastete, Leberparfait, Bratwurst; gekörnte Fleischbrühe
Geflügel und Geflügelerzeugnisse	Fleisch, frisch oder tiefgekühlt, Putenbrust und Geflügelaufschnitt ohne Ei	Geflügelpastete
Wild	Fleisch, frisch oder tiefgekühlt	Wildpastete
Fisch und Fisch-erzeugnisse	Alle Sorten, frisch, tiefgekühlt oder geräuchert, ohne Eizusatz	Panierter Fisch, Fischstäbchen, Fischsalate, Fischfertig-gerichte, Fischpastete
Eier	Eiersatzpulver (im Reformhaus oder Handel zu beziehen); z. B. der Firmen Hammermühle und Sybille-Diät (nicht bei Sojaallergie), SHS »statt Ei«	Alle Eiersorten und daraus hergestellte Eierspeisen, wie Eierpfannkuchen, Omelett, Crêpes, Mayonnaise, bestimmte Eiersatzpulver
Fette	Butter, reines Butterschmalz, Schmalz, Plattenfette (Kokosfett, Erdnussfett), raffinierte und kaltgepresste Öle, Margarine ^a	Margarine mit Eigelb
Getreide und Getreideerzeugnisse	Getreide und Getreideflocken, eifreie Nudeln, Puffreis, Reiswaffeln, Popcorn, hühnereifreie Frühstücksflocken/-zerealien ^a	Müslis mit Milchpulver, Eierteigwaren (z. B. Nudeln mit Ei, Lasagne, Ravioli, Spätzle), Paniermehl

Brot	Brot und Brötchen ohne Ei ^a , einige Zwiebacksorten ^a	Brot- und Backwaren, süße Brötchen, Zwieback
Backwaren	Hühnerfreier Kuchen ^a , Gebäck ^a , Kekse ^a	Kuchen, Butterzopf, Backmischungen, Kekse, Torten, Biskuit, Waffeln, Backerbsen
Kartoffeln	Alle Sorten, alle selbst hergestellten Kartoffelerzeugnisse ohne Ei (z. B. Pommes frites)	Kartoffelzubereitungen, wie Kartoffelgratin, Kroketten, Knödel, Kartoffelsalat mit Mayonnaise
Gemüse	Alle Sorten, frisch, Tiefkühlkost oder Konserve	Fertig zubereitete Gemüsegerichte, z. B. Pfannengemüse, Aufläufe, legierte Suppen
Hülsenfrüchte	Alle Sorten, frisch, Tiefkühlkost oder Konserve	Keine
Obst	Alle Sorten	Fertig zubereitete Obstgerichte, z. B. süße Aufläufe
Nüsse und Samen	Alle Sorten bei Verträglichkeit	Keine
Süßwaren	Honig, Konfitüre, Carobcreme, Traubenzucker, selbst hergestellte Karamellbonbons, Fruchtgumm ^a , Fruchtbonbons ^a , hühnerfreies Eis ^a , Sorbet ^a	Schokolade, Nougat, Pralinen, alle Süßwaren mit Schokolade und/oder Milchpulver, Karamellbonbons, Baiser, Schokoküsse, Schaumzuckerwaren, Weichlakritzwaren, Süßwaren mit Keksbestandteilen, Müsliriegel, Eis mit Eizusatz, diverse Puddings
Süßungsmittel	Auf Wunsch alle	Keine
Getränke	Tee, Mineralwasser, Milch- und Milchgetränke, Malzkaffee, Kaffee	Fruchtsaftgetränke, Fruchtsäfte (wenn sie mit Ei geklärt wurden), Instant-Getränke, Kakaogetränkepulver, Ovomaltine, Wein, Likör (Eierlikör, Cremelikör)
Gewürze und Kräuter	Alle Kräuter und milden Gewürze, Senf ^a	Keine
Verschiedenes	Salatmarinaden ohne Eizusatz, Ketchup ^a	Fertiggerichte, -suppen und -soßen, Pizza, Suppenkonserven, Würzpasten, Würzsoßen, gekörnte Brühe, Brühwürfel, Mayonnaise, Remouladen, Dressings, Feinkostsalate, Meerrettichzubereitungen

^a Zutatenliste beachten oder beim Hersteller nachfragen

Kuhmilcheliminationsdiät

Definition. Diagnostische Eliminationsdiät oder gezielte therapeutische Eliminationsdiät. Strikte Vermeidung von Kuhmilchprodukten (■ Tabelle 8.40).

Indikationen.

1. Diagnostische Eliminationsdiät bei Verdacht auf Kuhmilchallergie:
 - a. Drei Tage bei Patienten mit Lebensmittelallergien ohne Ekzembeteiligung.
 - b. Sieben bis zehn Tage bei Patienten mit Lebensmittelallergie mit atopischer Dermatitis.
2. Therapeutische Eliminationsdiät bei eindeutigem Nachweis (möglichst doppel-blind, placebokontrolliert) einer Kuhmilchallergie:
 - Die Diät ist begrenzt auf 1–2 Jahre. Eine Weiterführung der Diät ist nur erforderlich, wenn nach erneuter Provokation die klinische Aktualität der Allergie nachgewiesen worden ist.
 - Die Energie- und Nährstoffzusammensetzung sowie die Vitamin- und Mineralstoffversorgung und die Flüssigkeitszufuhr richten sich nach den altersentsprechenden Referenzwerten.

! Auf ausreichend biologisch hochwertige Eiweißquellen ist zu achten. Auf eine ausreichende Kalziumzufuhr ist zu achten. Es ist unbedingt notwendig, altersgerechte Kalziummengen notfalls über Substitution zuzuführen. Die Jodzufuhr ist bei einer gleichzeitig bestehenden Fischallergie zu beachten.

Therapeutische Diät

Alle Nahrungsmittel, die durch eine entsprechende Diagnostik eine allergische Reaktion ausgelöst haben, werden in der therapeutischen Diät vermieden. Gleichzeitig werden Alternativen ausgewählt, die wichtige Inhaltsstoffe ersetzen, die durch die Vermeidung bestimmter Nahrungsmittel bzw. Nahrungsmittelgruppen verloren gehen, so dass sich eine individuelle und vollwertige Kost ergibt. Zur Therapie einer Kuhmilchallergie werden ausschließlich stark hydrolysierte Formulas (oder bei Unverträglichkeit Elementardiäten auf Aminosäurenbasis) empfohlen.

Weiterführende Literatur ► bei (Müller 2003; Niggemann et al. 2000; Werfel u. Reese 2003).

■ **Tabelle 8.40.** Ernährung bei der Kuhmilchelimination

Lebensmittel- auswahl	Geeignete Lebensmittel	Ungeeignete Lebensmittel
Milch und Milch- produkte	Ersatzprodukte auf Sojabasis mit Kalzium angereichert, Säuglingsnahrung auf Sojabasis (<i>ProSobee, Humana SL, Sojagen Plus, Milupa SOM, Multival Plus, Lactopriv</i>)	Kuhmilch, Molke, Buttermilch, Kefir, Sahne, Kon- densmilch, Milchmischgetränke, Kakaogetränke, Sauermilcherzeugnisse (z. B. Joghurt, Sauermilch, saure Sahne), alle Sorten Käse, Speisequark
Fleisch und Fleischwaren	Säuglingshydrolysatnahrung (Alfaré, Nutramigen, Pregesti- mil, Pregomin) Elementardäten (Neocate, Pregomin AS) Alle Sorten Fleisch, frisch oder Tiefkühlkost, unpaniert, milchfreie Wurstsorten, Rohwurst ^a , Rohschinken ^a , kalter Braten ^a	Säuglingsnahrung: herkömmliche Säuglings- nahrung, Folgemilch, Säuglingshydrolysatnahrung: HA-Säuglingsnahrung (schwach hydrolysiert) Brühwurst (z. B. Bierschinken, Würstchen, Mortadella, Bockwurst, Bratwurst, Leberkäse, Fleischwurst), Kochwurst (Leberwurst), gekochter Schinken, Fleischsalate Geflügelpastete
Geflügel und Ge- flügelzerzeugnisse Wild	Pute und Huhn frisch, Tiefkühlkost oder geräuchert, Putenschinken ^a Alle Sorten (nicht in Buttermilch eingelegt)	In Buttermilch eingelegte Sorten, Wildpasteten

Tabelle 8.40 (Fortsetzung)		
Lebensmittel- auswahl	Geeignete Lebensmittel	Ungeeignete Lebensmittel
Fisch und Fischer- zeugnisse	Alle Sorten frisch-, tiefgekühlter-, geräucherter Fisch	Fischerzeugnisse in Soßen und Marinaden, Feinkostfischsalate
Eier	Alle Sorten	Eiergerichte mit Kuhmilch (z. B. Rührei, Eierpfann- kuchen)
Fette	Milchfreie Margarine ^a , Speiseöl, Schmalz, Plattenfette	Butter, -schmalz, -fett, Halbfettbutter, Margarine mit Joghurtkulturen, Milcheiweiß oder Molke
Getreide und Getreide- erzeugnisse	Getreide, -flocken, -mehle, -grieß, -stärke, Reiswaffeln, Cornflakes ^a , milchfreie Frühstückszerealien, Salzstangen ^a , Popcorn	Knusper- und Schokomüsli, Müsli mit Milchpulver, Paniermehl
Brot	Brot ^a , Brötchen ^a , Knäckebrot ohne Milch, Zwieback	Milchbrot und -brötchen, Buttermilchbrötchen, Rosinenbrötchen, Knäckebrot mit Milch
Backwaren	Kuchen (-teige) ohne Milch und Sahne	Sahnetorten, Schokoladenkuchen, Gebäck, Kekse, Butterkeks, Waffeln, Löffelbiskuit, Stollen
Kartoffeln	Alle Sorten, alle selbst hergestellten Zubereitungen ohne die Verwendung von Milch, Sahne und Butter (z. B. Pommes frites)	Kartoffelbreipulver mit Milch, Butter, Sahne, (Fertig-)Kartoffelgratin, -kroketten, -knödel, -bratkartoffeln

Gemüse	Alle Sorten		Gemüse mit Milch, Butter oder Sahne zubereitet
Hülsenfrüchte	Alle Sorten		Hülsenfrüchte mit Milch, Butter oder Sahne zubereitet
Obst	Alle Sorten		Verfeinert mit Sahne oder als Milchshake
Nüsse und Samen	Alle Sorten bei Verträglichkeit		Nusschokolade, Sesamriegel ^a
Süßwaren	Honig, Konfitüre, Fruchtgummi, Kaugummi, Blockschokolade, Carobtafel, Schokoreiswaffeln, Götterspeise, Fruchtkaltschalen, Grünzen, Kompott, Sojadesert, Puddings und Soßen zubereitet mit verträglichem Milchersatz (z.B. Sojadrink), Frucht- und Wassereis		Schokolade, Pralinen, Nougat, Eiscreme, alle Süßwaren mit Schokolade oder Milch, Karamellbonbons, Weichlakritzwaren, Schokoküsse, Schokoladenaufstrich, Nuss-Nougat-Creme, Pudding (mit Schokostückchen), Fertiggerichts zum Kaltanrühren (Mousse), Cremepulver, Milchreis, Grießbrei
Süßungsmittel	Auf Wunsch alle		Keine
Getränke	Tee, Mineralwasser, Malzkaffee, Kaffee, Fruchtsaft(-getränke) ^a , Kakaogetränke ohne Milchzusatz		Kuhmilch, Kakao, Fruchtsaftgetränke mit Molke, Instantgetränke
Gewürze und Kräuter	Alle Kräuter und milde Gewürze, Senf (milchfrei)		Meerrettichsahne, Senf
Verschiedenes	Mayonnaise (milchfrei), Remoulade (milchfrei), Ketchup (milchfrei)		Fertiggerichte (z.B. Pizza, Tütensuppen), Fertiger Soßen, Würzsoßen, -pasten, Ketchup, Mayonnaise, Remouladen, Dressing, Feinkostsalate

^a Zutatenliste beachten oder beim Hersteller nachfragen

8.9.2 Diätfolgen

Ohne ausreichende Diagnostik sollten keine Diäten durchgeführt werden. Sie können das Kind sinnlos beeinträchtigen und zu erheblichen Mangelzuständen führen. Undifferenzierte Diäten entheben den Therapeuten ungerechtfertigt von der Verantwortung und verhindern sinnvolle Therapiemaßnahmen. So ist die Frage der Diät bzw. der Ernährung des Kindes bei einer Nahrungsmittelallergie eng verbunden mit der Frage der Fehlernährung, des normalen Wachstums und des Gedeihens des Kindes. Eine professionelle Beratung durch eine Ernährungsfachkraft ist daher unerlässlich.

8.10 Ernährung und (Leistungs-)Sport

S. Kluge, G. Strobel

8.10.1 Ernährung und Sport

Sport stellt eine besondere Herausforderung für den Organismus dar, auch für den kindlichen. Abhängig von der Art der sportlichen Aktivität werden die Kapazitäten, z. B. des Atmungssystems, des Herz-Kreislauf-Systems und der Energiebereitstellung, sowie die muskuläre Kraftentwicklung trainiert. Bei planvoller und wiederholter Durchführung kommt es zu Anpassungsprozessen mit verbesserter körperlicher Leistungsfähigkeit. Zudem dient Sport der Prävention zahlreicher Erkrankungen, wie Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertonie.

In Abhängigkeit der durchgeführten Sportarten stellt sportliche Aktivität besondere Anforderungen an die Nahrungszufuhr: zum einen an die Menge zugeführter Energieträger, zum anderen an die Zusammensetzung. Außerdem ist die Flüssigkeitszufuhr von besonderer Bedeutung. Nicht vergessen werden darf, dass im Laufe der Kindheit eine zunehmende Anpassung an die Ernährungsformen und -gewohnheiten im Erwachsenenalter stattfindet, eine wichtige Lebensphase, in der die Grundlagen für das spätere Essverhalten gelegt werden. Natürlich ist die Bedarfsdeckung mit allen wichtigen Nährstoffen bedeutsam, allerdings sollte eine abwechslungsreiche Lebensmittelauswahl im Vordergrund stehen.

8.10.2 Energiebedarf und -bereitstellung

Eine adäquate Energiezufuhr ist für Kinder im Hinblick auf die Prävention von Über- bzw. Untergewicht von großer Bedeutung. Sportliche Aktivität steigert den täglichen Energieverbrauch. Wenngleich keine exakten Zahlen für Kinder vorliegen, so wird davon ausgegangen, dass Kinder beim Sport im Vergleich zu Erwachsenen relativ betrachtet mehr Energie verbrauchen. Ein 7-jähriges Kind würde beispielsweise für eine vergleichbare Belastung 25–30% mehr Energie benötigen als ein Erwachsener, 8- bis 10-Jährige verbrauchen ca. 20–25% mehr Energie und 11- bis 14-Jährige ca. 10–15%. Diese geringere energetische Effizienz bei Kindern resultiert wahrscheinlich aus noch nicht hinreichend ausgebildeten koordinativen Fähigkeiten. Zusätzliche Muskelkontraktionen, z. B. eine unzureichende Abstimmung zwischen agonistisch und antagonistisch arbeitenden Muskelgruppen, »kosten« extra Energie. ■ Tabelle 8.41 gibt eine Übersicht bezüglich der Richtwerte für die durchschnittliche tägliche Energiezufuhr im Kindes- und Jugendalter. Als Kontrolle für eine adäquate Energieaufnahme dient das aktuelle Körpergewicht.

Im Vergleich zu Erwachsenen verbrauchen Kinder während körperlicher Aktivität im Rahmen der Energiebereitstellung anteilig mehr Fett und weniger Kohlenhydrate. Dennoch gibt es keine Evidenz dafür, dass sportlich aktive Kinder deshalb anteilig mehr Fett mit der Nahrung aufnehmen sollten als weniger aktive.

- Bei Sportarten mit einem bereits im Kindesalter hohen Trainingsaufwand sollten zur Sicherstellung einer ausreichenden Energieaufnahme häufiger kleine Mahlzeiten gegessen werden. Über die Getränkeaufnahme kann die Energieaufnahme zusätzlich gesteigert werden (Fruchtsäfte mit 100%igem Fruchtgehalt/frisch gepresste Säfte/Milch und Milchmixgetränke).

Proteine

Die Aufnahme von Eiweiß spielt in der Wachstumsphase zur Entwicklung von Organen und Muskulatur eine zentrale Rolle. Daraus resultiert ein höherer Proteinbedarf im Vergleich zu Erwachsenen. Da der Körper im Gegensatz zu Fetten und Kohlenhydraten kein quantitativ bedeutsames Proteindepot besitzt, ist eine adäquate Proteinzufuhr wichtig. Bei erwachsenen Kraft- und

■ **Tabelle 8.41.** Richtwerte für die durchschnittliche tägliche Energiezufuhr bei normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen. (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2000)

Alters- gruppe	Energiezufuhr [kcal/Tag]		Geringe Aktivität [kcal/kg KG]		Mittlere Aktivität [kcal/kg KG]		Hohe Aktivität [kcal/kg KG]	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
1 bis unter 4 Jahre	1.100	1.000	83	80	91	88	–	–
4 bis unter 7 Jahre	1.500	1.400	74	70	82	78	–	–
7 bis unter 10 Jahre	1.900	1.700	66	60	75	68	83	76
10 bis unter 13 Jahre	2.300	2.000	56	49	64	55	71	62
13 bis unter 15 Jahre	2.700	2.200	50	41	56	47	63	52
15 bis unter 19 Jahre	3.100	2.500	39	36	46	43	60	55
– Messungen fehlen								

Ausdauersportlern wird ein bis zu 150% erhöhter Proteinbedarf diskutiert. Inwieweit ein solcher Mehrbedarf auch bei Kindern gültig ist, wurde bisher nicht wissenschaftlich untersucht.

Ein besonderes Augenmerk auf eine ausreichende Proteinaufnahme sollte bei den Kindern gelegt werden, die in körpergewichtsrestriktiven Sportarten aktiv sind. Eine geringe Energieaufnahme kann auch zu Defiziten in der Proteinaufnahme führen.

Kohlenhydrate

Die Kohlenhydratspeicher in Leber und Skelettmuskulatur betragen bei Kindern wie beim Erwachsenen etwa 10% des Lebergewichts und etwa 1,5% der Gesamtmuskelmasse.

- **Die Kohlenhydrate stellen den wichtigsten Energielieferanten für alle Sportarten dar, in denen die Belastungsdauer bis zur Erschöpfung zwischen 20 s und etwa 4 h liegt.**

Die gespeicherten Kohlenhydratreserven stellen einen leistungslimitierenden Faktor bei Ausdauerbelastungen dar. Bei Hypoglykämie kommt es zu massiven Leistungsbeeinträchtigungen, die mit Konzentrationsverlust, Schwindel, Orientierungslosigkeit und sogar Bewusstlosigkeit einhergehen können. Es ist deshalb sowohl für das Training als auch im Wettkampf zu gewährleisten, dass die Kohlenhydratspeicher maximal gefüllt sind und während sportlicher Aktivität von mehr als 90 min eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr während Belastung gewährleistet wird.

- **Daraus folgt, dass auch bei Kindern in der Basisernährung schon ungefähr 55% der Gesamtenergieaufnahme aus Kohlenhydraten gedeckt werden sollten. Bei hohen regelmäßigen Belastungsumfängen kann der Anteil auch höher liegen.**

Fett

Die Aufnahme an Fett sollte nach derzeitigen Empfehlungen auch bei Kindern im Bereich von 30% der Gesamtenergieaufnahme liegen. Heranwachsende mit einem sehr hohen Energieverbrauch können bis zu 35% ihrer Energie aus Fett beziehen. Von einer extrem fettarmen Lebensmittelauswahl ist abzuraten, da die Aufnahme fettlöslicher Vitamine und essenzieller Fettsäuren nicht mehr sichergestellt sein könnte.

Vitamine

Bei einer ausgewogenen Ernährung nehmen Kinder ausreichende Mengen an Vitaminen auf. Kritisch erscheint aber nach Ergebnissen der DONALD-Studie (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study) die Versorgung von Kindern mit Folsäure. Der Bedarf dieses Vitamins ist im Wachstum erhöht. Außerdem kann die Versorgung mit dem fettlöslichen Vitamin D unzureichend sein. Allerdings wird dieses Vitamin auch unter UV-Exposition in der Haut gebildet. Problematisch kann die Versorgung mit Vitaminen generell bei sehr einseitiger Ernährung und bei einer sehr geringen Nahrungsaufnahme sein.

- **Bislang gibt es keine eindeutigen Befunde für einen höheren Vitaminbedarf aufgrund von sportlicher Aktivität bei Kindern.**

8

Wasser und Elektrolyte

Wasser

Bei Kindern ist besonders auf den Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes zu achten.

- **Wegen der geringeren Zahl an Schweißdrüsen ist die Thermoregulation im Vergleich zu Erwachsenen beeinträchtigt und wird durch Flüssigkeitsverlust zusätzlich erschwert. Zudem ist Durst ein unzureichender Indikator für die Flüssigkeitssubstitution. Er meldet sich erst bei Flüssigkeitsverlusten von 1–2% des Körpergewichts. Flüssigkeit muss vor dem Durstgefühl aufgenommen werden.**

Während eines Ausdauerlaufes über 30 min bei warmem Wetter verliert der Körper knapp 1% seines Körpergewichts als Schweiß. Nach 30-min-Belastung ist das Plasmavolumen um bis zu 5% erniedrigt. Bei länger dauernden Belastungen wird es immer schwieriger, die Flüssigkeitsverluste vollständig zu kompensieren. Kinder sollten deshalb bereits ab 30-min-Belastungsdauer während Belastung trinken. Dabei ist auf eine möglichst hohe Effizienz der Flüssigkeitszufuhr zu achten. In der Praxis wird oft zur Apfelsaftschorle gegriffen. Allerdings werden Fruchtsäfte zur Flüssigkeitssubstitution kontrovers diskutiert. Ein hoher Fruktoseanteil, wie z. B. in Apfelsaft, scheint nicht optimal für die Wasseraufnahme zu sein. Wegen seines hohen Glukoseanteils könnte Traubensaftschorle eine Alternative darstellen. Insgesamt haben Fruchtsaftschorlen einen zu geringen Natriumgehalt, der aber für die Wasser-

aufnahme bedeutsam ist. Saftschorlen sollten deshalb – wenn bevorzugt – mit einem natriumreichen, stillen Mineralwasser gemischt werden. Empfehlenswerter als Fruchtsaftschorle sind sog. isotonische Kohlenhydratelektrolytgetränke. Mit diesen können 70% der aufgenommenen Flüssigkeit zurückbehalten werden; bei Mineralwasser sind es nur 64%.

Elektrolyte

Der Ausgleich von Elektrolytverlusten unterscheidet sich bei sporttreibenden Kindern und Jugendlichen nicht wesentlich von dem Erwachsener.

- **Im Unterschied zum nichtsporttreibenden Kind oder Jugendlichen liegt aufgrund der Verluste über den Schweiß ein erhöhter Bedarf vor. Eine kalorisch ausgewogene Ernährung deckt diesen geringen Mehrbedarf jedoch in aller Regel.**

Eine Supplementierung mit Mineralstoffen ist v. a. während lang dauernder Belastung mit erhöhten Flüssigkeitsverlusten sinnvoll. Hier ist allerdings lediglich Natrium zur Steigerung der Effizienz der Wasseraufnahme von Bedeutung. Weitere Elektrolyte, wie Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, können zwar zugesetzt werden, ein Ausgleich kann aber auch über die normale Nahrungsaufnahme nach Belastung erfolgen. Insbesondere Magnesium wird gelegentlich in höheren Mengen substituiert. Dies scheint nach neuem Kenntnisstand nicht notwendig, wenn Kohlenhydrate in ausreichender Menge zugeführt werden.

Für das Spurenelement Eisen gilt, dass sich ein Mangel in erster Linie in Sportarten findet, in denen ein niedriges Körpergewicht die Leistung positiv beeinflusst und/oder Sporttreibende sich vegetarisch ernähren. Wegen der Menstruation sind besonders weibliche Jugendliche betroffen. Sport an sich führt zu keinem merklich erhöhten Bedarf an Eisen. Weder in Schweiß, Urin noch Stuhl werden deutliche Mengen an Eisen ausgeschieden.


Der Kalziumbedarf wird durch sportliche Aktivität mit Ausnahme der geringen Verluste über den Schweiß nicht beeinflusst. Eine Supplementierung ist daher bei ausgewogener Ernährung nicht notwendig, zumal mittlerweile in vielen Lebensmitteln Kalzium zugesetzt wird. Die Kombination aus Sport und ausreichender Kalziumaufnahme unterstützt die Knochenmineralisierung. Insbesondere Sportarten mit hoher Kraftkomponente, aber auch Laufen, sind besonders geeignet. Diese präventive Maßnahme ist auch schon im Kindes- und Jugendalter sinnvoll. Sie sorgt dafür, dass die ab etwa dem 30. Le-


bensjahr beginnende Abnahme der Knochendichte auf höherem Ausgangsniveau startet.

Supplemente


Sowohl unter physiologischen als auch leistungssportlichen Gesichtspunkten ist eine Supplementierung mit Einzelsubstanzen oder Kombinationspräparaten zur Leistungssteigerung sehr umstritten. Einzig Kreatin scheint positive Effekte hinsichtlich der Kraft- und Schnelligkeitsentwicklung zu besitzen. Diese Aussagen gelten für Erwachsene. Für Kinder liegen bisher kaum Daten vor. Nur eine Studie hat die Supplementierung von Kreatin untersucht. Sie findet bei Kindern weder Veränderungen auf physiologischer noch auch auf Leistungsebene.

8.10.3 Praktische Hinweise

Für die Praxis verfolgen wir das vom Forschungsinstitut für Kinderernährung in Dortmund entwickelte Mahlzeitenkonzept der »optimierten Mischkost« und möchten auf spezielle Gesichtspunkte im Zusammenhang mit Sport hinweisen. Einen Überblick über wichtige Empfehlungen gibt  Tabelle 8.42. Eine Sicherstellung ausreichender Nährstoffzufuhr kann dadurch gewährleistet werden.

 Tabelle 8.43 gibt eine Übersicht zu Lebensmittelverzehrsmengen im Rahmen der optimalen Mischkost. Die aufgeführten Lebensmittelmengen sind bei gesteigerter sportlicher Aktivität individuell zu erhöhen. Es sollten v. a. Lebensmittel aus der Rubrik »reichlich« verzehrt werden. Dadurch wird der Mehrbedarf an Kohlenhydraten gedeckt.

Proteine

-  Die empfohlene tägliche Zufuhr an Eiweiß variiert nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) zwischen 1,2 g/kg KG im Kleinkindalter (1–3 Jahre) bis ca. 1,0 g/kg KG in der Pubertät.

Zur Deckung des täglichen Eiweißbedarfes nehmen v. a. Milchprodukte sowie Fleisch und Fisch, aber auch Hülsenfrüchte und andere pflanzliche Lebensmittel eine zentrale Stellung ein.

■ **Tabelle 8.42.** Essen im Überblick

Basisernährung (→ »Optimierte Mischkost« ^{a)})	Vor und während körperlicher Aktivität	Nach körperlicher Aktivität
<p><i>Zwei kalte Mahlzeiten</i></p> <p>(Früh/abends) Brot- oder Müslimahlzeiten, Vollkornbrot oder -flocken, fettarme Milch und Milchprodukte, Obst oder Rohkost, wenig Aufstrich, magere Wurst oder Käse</p>	<p>2–3 h zuvor letzte größere Mahlzeit (leicht verdaulich: Nudeln, Reis, Gemüse...; Müsli)</p>	<p>in den ersten beiden Stunden möglichst kohlenhydratreich essen: Nudeln/Reis/Kartoffeln mit Gemüse und Fleisch/ Fisch oder Milchprodukte, alternativ Brot /Obst/ Müsli Milchprodukte</p>
<p><i>Eine warme Mahlzeit</i></p> <p>(In der Regel mittags) Kartoffeln/Naturreis/Vollkornnudeln und Gemüse (gekocht, als Salat) als Basis. Dazu 2- bis 3-mal/Woche eine kleine Fleischportion, 1-mal/Woche Fisch, 1- bis 2-mal/Woche vegetarische Mahlzeit, auch mal Hülsenfrüchte</p>	<p>Evtl. ca. 30–60 min zuvor ein Snack (Banane, Müsliriegel, fettarm belegtes Brot)</p>	
<p><i>Zwei Zwischenmahlzeiten</i></p> <p>(Vormittags/nachmittags) Brot oder Müsli ergänzt mit Obst oder Rohkost und/oder Milchprodukten. Ab und zu Kuchen, Kekse und Süßigkeiten</p>	<p>Bei Belastungen deutlich >60 min evtl. einen kleinen Snack zwischendurch (Banane, Fruchtschnitte...)</p>	

^a Mahlzeitenkonzept des Forschungsinstituts für Kinderernährung in Dortmund

■ Tabelle 8.43. Lebensmittelverzehrsmengen im Rahmen der »optimierten Mischkost«

	Alter [Jahre]						
	1	2–3	4–6	7–9	10–12	13–14	15–18
<i>Reichlich</i>							
Obst	100	120	180	200	230	250	300
Gemüse	100	120	180	200	230	250	300
Brot/Getreide	80	120	170	200	250	280	300
Kartoffeln/Nudeln/Reis	80	100	120	140	180	200	250
Getränke	600	700	800	900	1.000	1.200	1.400
<i>Ausreichend</i>							
Milch/Milchprodukte	300	330	350	400	420	450	500
Fleisch/Wurst ^a	40	50	60	70	80	90	90
Fisch [g/Woche]	50	70	100	150	180	200	200
Eier [Stück/Woche]	1–2	1–2	2	2	2–3	3	3
<i>Sparsam</i>							
Öl/Margarine/ Butter	10	15	20	25	30	30	35
Kuchen/Süßigkeiten	<50	<50	<50	<50	<50	<80	<80
Marmelade/Zucker	<10	<10	<10	<10	<10	<20	<20

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Angaben auf [g/Tag]

^a Die Menge kann auch auf 2–3 Portionen/Woche verteilt werden, Wurst sollte anteilig weniger gegessen werden

- **Nahrungsergänzungen, wie Proteinkonzentrate, Aminosäurenpräparate oder -derivate** erscheinen nach derzeitigem Kenntnisstand für gesunde sporttreibende Kinder aus leistungssportlicher Sicht nicht notwendig und aus medizinischer Sicht wegen der Gefahr kurzzeitiger Aminosäuren-imbilanzen nicht indiziert. Auch mögliche langfristige Auswirkungen sind unklar.

Kohlenhydrate

Zur Deckung des Kohlenhydratbedarfes sind v. a. stärkereiche Vollkornprodukte, wie Vollkorngetreideflocken, -brot, -nudeln und Naturreis sowie Kartoffeln zu bevorzugen. Ebenfalls sehr wichtig, ist ein reichlicher Gemüse-

und Obstverzehr. Diese Lebensmittel tragen außerdem zu einer adäquaten Ballaststoffaufnahme bei.

- **Bei einer ballaststoffreichen Lebensmittelwahl ist auf eine höhere Trinkmenge zu achten, da Ballaststoffe die Wasserretention im Kolon erhöhen.**

Zwar verbrauchen Kinder während körperlicher Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen anteilig mehr Fett und weniger Kohlenhydrate, dennoch sollten

- vor und evtl. auch während – je nach Dauer der Belastung – und nach Training/Wettkampf kohlenhydratreiche Lebensmittel (■ Tabelle 8.42) und/oder
- kohlenhydrathaltige Getränke (■ Tabelle 8.44) aufgenommen werden.
- Kekse und v. a. Schokoriegel sollten wegen des häufig hohen Fettgehaltes nicht gegessen werden.

Nach der Belastung ist die Aufnahme von kohlenhydratreichen Lebensmitteln wichtig, um die entleerten Glykogenspeicher möglichst schnell wieder aufzufüllen. In der Praxis ist es sinnvoll, verschiedene Kohlenhydratlieferanten vor und während Belastung vom Kind ausprobieren zu lassen – auch in unterschiedlichen Mengen – und nach den jeweiligen Effekten und Verträglichkeiten des Kindes bevorzugte »Sportsnacks« auszuwählen.

- **Im Training sollte auch immer die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme mit trainiert werden, um den Körper daran zu gewöhnen.**

Fett

- **Die Aufnahme an Fetten sollte 30% bis maximal 35% der Gesamtenergiezufuhr nicht überschreiten. Grundsätzlich sind pflanzliche Fette und Öle – besonders empfehlenswert ist Rapsöl – sowie fettreiche Kaltwasserfische, wie Hering, Makrele und Lachs, mit einem hohen Anteil an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu bevorzugen.**

Der Verzehr gesättigter Fettsäuren, die vornehmlich in tierischen Fetten, aber auch in Kokosfett vorkommen, sollte dagegen gering ausfallen. Auch sog. gehärtete Fette, die in zahlreichen Fertigprodukten, aber auch in Keksen, zu finden sind, sollten so selten wie möglich verzehrt werden. Außerdem ist darauf zu achten, Produkte zu bevorzugen, die ungehärtete Fette enthalten.

Vitamine

Folsäure

Zur Deckung des Bedarfes sollten Lebensmittel, wie Weizenkeime, Sojabohnen, Kohlgemüse, Spinat, Tomaten, Gurken, Kräuter, Orangen, Weintrauben, Vollkornprodukte, regelmäßig gegessen werden.

Vitamin D

Vitamin D kommt in Milchprodukten und v. a. in fettreichen Kaltwasserfischen (Hering, Makrele, Lachs) vor. Allerdings wird dieses Vitamin auch unter UV-Exposition in der Haut gebildet.

Wasser und Elektrolyte

Wasser

Empfehlungen zur Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach Belastung sind in **■** Tabelle 8.44 zusammengefasst.

Elektrolyte

Natrium (im Sportgetränk). Die Konzentration von Natrium sollte bei 200 mg/l (etwa eine Messerspitze) liegen.

■ Tabelle 8.44. Empfehlungen zur Flüssigkeitssubstitution vor, während und nach körperlicher Aktivität

Flüssigkeitszufuhr	Empfehlungen
Vor Belastung	0,5 l elektrolythaltige Flüssigkeit, etwa 1 h vor dem Wettkampf (Traubensaftschorle 1:1 bis 1:2 mit natriumreichem, <i>stillem</i> Wasser)
Während Belastung	Die Flüssigkeit soll mehrmals (max. alle 15 min) in kleinen Mengen (ca. 50–150 ml) zu sich genommen werden Die Trinktemperatur sollte geringfügig unterhalb der Umgebungstemperatur liegen. Keine kalten Getränke! Neben Wasser sollten auch Kohlenhydrate (30–60 g/l) und Natrium enthalten sein (Beispiel ► oben: Traubensaftschorle)
Nach Belastung	Der mögliche Wasserverlust sollte schnell ausgeglichen werden (regelmäßig kleine Mengen) Kohlenhydrate sollten dem Getränk beigefügt sein, um die Kohlenhydratspeicher in Leber und Skelettmuskulatur wieder aufzufüllen

Sonstige Elektrolyte. Die Aufnahme von Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat und Magnesium kann über die normale Nahrungsaufnahme nach Belastung erfolgen. Anders ist die Situation in Sportarten, in denen häufig die Energiezufuhr gering gehalten wird, wie z. B. bei Turnern und rhythmischen Sportgymnastinnen. Da diese Sportarten bereits im Kindesalter leistungssportlich betrieben werden, ist hier generell stärker auf eine ausreichende Zufuhr und ggf. Substitution zu achten.

Eisen. Auch für Eisen gilt, dass sich ein Eisenmangel in erster Linie in Sportarten findet, in denen ein niedriges Körpergewicht die Leistung positiv beeinflusst. Darüber hinaus sind besonders weibliche Jugendliche betroffen.

Bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Jugendlichen ist der Eisenbedarf erhöht (männliche Jugendliche 12 mg/Tag, weibliche Jugendliche 15 mg/Tag).

Eisenreich sind dunkles Fleisch, Fisch, Ei, Hirse, Vollkornhaferflocken, gekochter Spinat, Trockenfrüchte, wie Aprikosen, Datteln, Pflaumen(-saft). Zudem wird die Resorptionsrate für Eisen gesteigert, wenn dieses zusammen mit Vitamin-C-haltigen Lebensmitteln aufgenommen wird (z. B. Orangensaft).

Kalzium. Die Empfehlungen zur Kalziumaufnahme liegen bei 800 mg/Tag für Kinder im Alter zwischen 1–11 Jahren und bei 1.200 mg/Tag für Jugendliche und junge Erwachsene. Kalziumreiche Lebensmittel sind v. a. Milch und Milchprodukte, aber auch grüne Gemüsesorten und Sojabohnen. Zudem kann ein kalziumreiches Mineralwasser (>100 mg/l) zur Kalziumaufnahme beitragen.

Supplemente

Es liegen bis dato keine oder nur unzureichende Daten zu Wirkungen und Nebenwirkungen von Supplementierung bei Kindern im Sport vor. Zum einen sind bei ausgewogener Ernährung keine leistungssteigernden Effekte belegt, zum anderen können Supplemente bei Kindern (und Erwachsenen) ein falsches Sicherheitsgefühl bewirken; hierdurch könnten schlechte Essgewohnheiten legitimiert werden. Insbesondere Langzeiteffekte von Supplementgaben, z. B. Vitamine in einem hohen Dosierungsbereich ohne medizinische Indikation, sind bisher unklar und möglicherweise mit Schäden verbunden.

➤ Von einer Einnahme von Supplementen ist bei Kindern abzusehen.

Fazit

- Junge Athleten sollten 12–15% ihrer Energieaufnahme aus Protein decken, mindestens 55% aus Kohlenhydraten und 30% aus Fett
- Junge Athleten sollten auf eine regelmäßige Flüssigkeitsaufnahme vor, während und nach körperlicher Aktivität achten
- Kritische Nährstoffe, bei denen bei körperlich aktiven Kinder besonders auf eine adäquate Zufuhr geachtet werden sollte, sind: Kohlenhydrate (inklusive Ballaststoffe), Vitamin B₆, Vitamin D, Eisen, Kalzium, Magnesium
- Nahrungsergänzungen (Supplemente) sind bei einer ausgewogenen Ernährung nicht nötig

Literatur

- Acosta PB (1995) Nutrition support of maternal phenylketonuria. *Semin Perinatol* 19: 182–190
- Adam O (2003) Dietary fatty acids and immune reactions in synovial tissue. *Eur J Med Res* 8: 381–387
- Aggett PJ, Agostoni C, Goulet O et al. (2002) Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee of nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34: 496–498
- Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F (2002) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (review). *Cochrane Database Syst Rev*: CD 001208
- Alpigiani MG, Ravera G, Buzzanca C, Devescovi R, Fiore P, Lester A (1996) The use of n-3 fatty acids in chronic juvenile arthritis. *Pediatr Med Chir* 18: 387–390
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition (1985) Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 75: 976–986
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition (1998) *Pediatric nutrition handbook*, 4th edn. Elk Grove Village, Illinois, pp 325–332
- Andresen BS, Bross P, Udvari S et al. (1997) The molecular basis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in compound heterozygous patients: is there correlation between genotype and phenotype? *Hum Mol Genet* 6: 695–707
- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (2003) Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft. <http://www.a-g-a.de/modules/Leitlinie/Leitlinie.pdf>. Gesehen August 2004
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD) (2001) Nährwerttabelle für die Ernährung bei angeborenen Störungen des Aminosäurestoffwechsels, 5. Aufl. Fa. SHS, Heilbronn

- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) (1997) Therapie von Patienten mit Phenylketonurie. *Monatsschr Kinderheilkd* 145: 961–962
- Arteaga-Vizcaino M, Espinoza-Holguin M, Torres-Guerra E et al. (2001) Efecto de la vitamina K oral e intramuscular sobre los factores II, VII, IX, X y PIVKA II en el recién nacido hasta los 60 días de edad. Relación con la alimentación. *Rev Med Chil* 129: 1121–1129
- Baker H, Frank O, Thomson AD, Langer A, Munves ED, Angelis B de, Kaminetzky HA (1975) Vitamin profile of 174 mothers and newborns at parturition. *Am J Clin Nutr* 28: 59–65
- Bar-Or O (2000) Nutrition for child and adolescent athletes. *Sports Science Exchange/Gatorade Sports Science Institute*, Vol. 13, Nr. 2
- Baumgartner ER, Suormala T, Wick H, Bausch J, Bonjour J-P (1985) Biotinidase deficiency: factors responsible for the increased biotin requirement. *J Inheret Metab Dis* 8 [Suppl 1]: 59–64
- Baydas G, Karatas F, Gursu MF, Bozkurt HA, İlhan N, Yasar A, Canatan H (2002) Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status. *Arch Med Res* 33: 276–280
- Bennegard K, Lundgren F, Lundholm K (1986) Mechanisms of insulin resistance in cancer associated malnutrition. *Clin Physiol* 6: 539–547
- Berg A von, Koletzko S, Grübl A et al. (2003) The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 111: 533–540
- Bernardi JL, Goulart AL, Amancio OM (2003) Growth and energy and protein intake of preterm newborns in the first year of gestation-corrected age. *Sao Paulo Med J* 121: 5–8
- Berry FA (1997) Fluid and electrolyte therapy in paediatrics. *ASA Annual Refresher Course Lecture* 166: 1–7
- Berry GT, Nissim I, Lin Z, Mazur AT, Gibson JB, Segal S (1995) Endogenous synthesis of galactose in normal men and patients with hereditary galactosemia. *Lancet* 346: 1073–1074
- Blau N (1996) The hyperphenylalaninemias. A differential diagnosis and international database of tetrahydrobiopterin deficiencies. *Tectum, Marburg*
- Bock SA, Sampson HA, Atkins FM (1988) Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 82: 986–997
- Bremer HJ, Mönch E, Przyrembel H (1995) Eiweißzufuhr von Patienten mit Phenylketonurie. *Monatsschr Kinderheilkd* 143: 548–549
- Brik R, Keidar Z, Schapira D, Israel O (1998) Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 25: 990–992
- Bronner F, Salle BL, Putet G, Rigo J, Senterre J (1992) Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies. *Am J Clin Nutr* 56: 1037–1044
- Brusilow SW, Horwich AL (2001) Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 1909–1963
- Budd MA, Tanaka KR, Holmes LB, Efron ML, Crawford JD, Isselbacher KJ (1967) Isovaleric acidemia: clinical feature of a new genetic defect of leucine metabolism. *N Engl J Med* 277: 321–327
- Bunn F, Alderson P, Hawkins V (2003) Colloid solutions for fluid resuscitation (review). *Cochrane Database Syst Rev*: CD 001319

- Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (Hrsg) (2004) Die Intensivmedizin, 9. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA (1988) Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 113: 447–451
- Burlina AB, Ferrari V, Dionisi-Vici C, Bordugo A, Zacchello F, Tuchman M (1992) Allopurinol challenge test in children. *J Inher Metab Dis* 15: 707–712
- Burt BA (1999) The case for eliminating the use of dietary fluoride supplements for young children. *J Public Health Dent* 59: 269–274
- Busquets C, Coll MJ, Christensen E, Campistol J, Clusellas N, Vilaseca MA, Ribs A (1998) Feasibility of molecular prenatal diagnosis of glutaric aciduria type I in chorionic villi. *J Inher Metab Dis* 21: 243–246
- Butte NF, Garza C, Johnson CA, Smith EO, Nichols BL (1984) Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants. *Early Hum Dev* 9: 153–162
- Campbell AG, Rosenberg LE, Snodgrass PJ, Nuzum CT (1973) Ornithine transcarbamylase deficiency: a cause of lethal neonatal hyperammonemia in males. *N Engl J Med* 288: 1–6
- Carnielli VP, Luijendijk IH, Goudoever JB van, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Sauer PJ (1996) Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23: 553–560
- Carpenter K, Wiley V, Sim KG, Heath D, Wilcken B (2001) Evaluation of newborn child screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in 275,000 babies. *Arch Dis Fetal Neonatal* Ed 85: F105–109
- Carpenter KH, Potter M, Hammond JW, Wilcken B (1996) Benign persistent orotic aciduria and the possibility of misdiagnosis of OTC deficiency (abstract). *J Inher Metab Dis* 19 [Suppl 1]: 1
- Casadevall N (2003) Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 18 [Suppl 8] 37–41
- Cassidy JT, Hillman LS (1997) Abnormalities in skeletal growth in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 23: 499–522
- Ceglarek U, Müller P, Stach B, Bührdel P, Schindler I, Thiery J, Kiess W (2002) Einführung der Tandem-Massenspektrometrie. *Arztebl Sachsen* 1/2002: 19–21
- Celiker R, Bal S, Bakkaloglu A et al. (2003) Factors playing a role in the development of decreased bone mineral density in juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int* 23: 127–129
- Chaud DM, Hill MO, Yanaguibashi G, Amancio OM (2003) Dietetic and anthropometric assessment in juvenile rheumatoid arthritis patients. *Rev Assoc Med Bras* 49: 181–184
- Christensen ML, Hancock ML, Gattuso J, Hurwitz CA, Smith C, McCormick J, Mirro J Jr (1993) Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer* 72: 2732–2738
- Chuang DT, Shih VE (2001) Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *Metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 1971–2005
- Clayton BE, Jenkins P, Round JM (1980) *Pediatric chemical pathology – Clinical tests and reference range*. Blackwell, Oxford [► auch Dörner K (1990) *Ausgewählte allgemeine Referenzwerte*. In: Bachmann K-D, Ewerbeck W, Kleinhauer E, Rossi E, Stadler G (Hrsg) *Pädiatrie in Praxis und Klinik*, Bd. III. Fischer & Thieme, Stuttgart, S 1163 ff]

- Cole H, Weremowicz S, Morton CC, Wolf B (1994) Localization of serum biotinidase (BTD) to human chromosome 3 in band p25. *Genomics* 22: 662–663
- Congdon PJ, Horsman A, Ryan SW, Truscott JG, Durward H (1990) Spontaneous resolution of bone mineral depletion in preterm infants. *Arch Dis Child* 65: 1038–1042
- Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC (2000) Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 105: 1141–1145
- Cowan MJ, Wara DW, Packman S, Ammann AJ, Yoshino M, Sweetman L, Nyhan WL (1979) Multiple biotin-dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity. *Lancet* II: 115–118
- Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM (1995) Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 6: 39–43
- Daaboul J, Sanderson S, Kristensen K, Kitson H (1997) Vitamin D deficiency in pregnant and breast-feeding women and their infants. *J Perinatol* 17: 10–14
- Delaney BC, Moayyedi P, Forman D (2003) Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001961
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (1991) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr, 5. überarb. Aufl. Umschau, Frankfurt
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Aufl. Umschau/Brauns, Frankfurt aM
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u. a. (Hrsg) (2003) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter, 2. überarb. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, ISBN: 3–7691–0421–8
- Didi M, Didcock E, Davies HA, Ogilvy-Stuart AL, Wales JK, Shalet SM (1995) High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr* 127: 63–67
- Divry P, David M, Gregersen N et al. (1983) Dicarboxylic aciduria due to medium chain acyl CoA dehydrogenase defect. A cause of hypoglycemia in childhood. *Acta Paediatr Scand* 72: 943–949
- Dixon AM, Leonard JV (1992) Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* 67: 1387–1391
- Donaldson SS, Wesley MN, Wys WD de, Suskind RM, Jaffe N, Eys J van (1981) A study of the nutritional status of pediatric cancer patients. *Am J Dis Child* 135: 1107–1112
- Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, Laxer RM (1995) Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *J Rheumatol* 22: 1570–1573
- Dyer CA, Kendler A, Philibotte T, Gardiner P, Cruz J, Levy HL (1996) Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. *J Neuropathol Exp Neurol* 55: 795–814
- Ede AE van, Laan RF, Blom HJ et al. (2002) Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 41: 658–665
- Ehrenkranz RA (1989). Nutritional needs of the preterm infant. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds) *Nutritional needs of the preterm infant*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 177–194
- Ehrenkranz RA, Ackerman BA, Nelli CM, Janghorbani M (1985) Absorption of calcium in premature infants as measured with a stable isotope ^{46}Ca extrinsic tag. *Pediatr Res* 19: 178–184

- Elsas LJ, Acosta PB (1999) Nutritional support of inherited metabolic disease. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds) *Modern nutrition in health and disease*, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 1003–1056
- Elsas LJ, Lai K (1998) The molecular biology of galactosemia. *Genet Med* 1: 40–48
- Falcao MC, Tannuri U (2002) Nutrition for the pediatric surgical patient: approach in the perioperative period. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 57: 299–308
- Falcini F, Ferrari R, Simonini G, Calabri GB, Pazzaglia A, Lionetti P (1999) Recurrent monoarthritis in an 11-year-old boy with occult coeliac disease. Successful and stable remission after gluten-free diet. *Clin Exp Rheumatol* 17: 509–511
- Finkelstein JE, Hauser ER, Leonard CO, Brusilow SW (1990) Late onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. *J Pediatr* 117: 897–902
- Flancbaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC (1999) Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 69: 461–466
- Food and Drug Administration (1985) Rules and regulations. Nutrient requirements for infant formulas. *Fed Reg* 50: 45106–45108
- Francois B, Jaeken J, Gillis P (1990) Vigabatrin in the treatment of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 13: 352–354
- Fujimoto A, Okano Y, Miyagi T, Isshiki G, Oura T (2000) Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. *Clin Chem* 46: 806–810
- Fusch C, Jochum F (2004) Water, sodium, potassium, and chloride. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds) *Nutritional needs of the preterm infant*. Williams & Wilkins, Baltimore (in press)
- Gartner LM, Greer FR (2003) Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 111: 908–910
- Gibson MK, Elpeleg ON, Wappner RS (1996) Disorders of leucine metabolism. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M (eds) *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Chapman & Hall, London, pp 125–144
- Gitzelmann R (1995) Galactose-1-phosphate in the pathophysiology of galactosemia. *Eur J Pediatr* 154 [7 Suppl 2]: 45–49
- Gitzelmann R (2000) Disorders of galactose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Berghe G van den (eds) *Inborn metabolic diseases*, 3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 103–109
- Gitzelmann R, Arbenz UV, Willi UV (1992) Hypergalactosaemia and portosystemic encephalopathy due to persistence of ductus venosus Arantii. *Eur J Pediatr* 151: 564–568
- Goodman SI, Frerman FE (1995) Organic acidemias due to defect in lysine oxidation: 2-ketoadipic acidemia and glutaric acidemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th edn. McGraw-Hill, New York, pp 1451–1460
- Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC (1975) Glutaric aciduria: a »new« disorder of amino acid metabolism. *Biochem Med* 12: 12–21
- Gouyon JB, Semama D, Prevot A, Desgres J (1996) Removal of branched-chain amino acids and alpha-ketoisocaproate by haemofiltration and haemodiafiltration. *J Inherit Metab Dis* 19: 610–620

- Greene HL, Smith LJ (1993) Watersoluble vitamins. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds) Nutritional needs of the preterm infant. Williams & Wilkins, Baltimore
- Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC (1988) Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice. Issues of the American Society for clinical nutrition. *Am J Clin Nutr* 48:1324–1342
- Greene P (1992) Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 15: 276–288
- Greer FR (1989) Calcium, phosphorus, and magnesium: how much is too much for infant formulas? *J Nutr* 119: 1846–1851
- Greer FR (1995) Vitamin K deficiency and hemorrhage in infancy. *Clin Perinatol* 22: 759–777
- Greer FR (2000) Vitamin metabolism and requirements in the micropremie. *Clin Perinatol* 27: 95–118
- Greer FR (2001) Are breast-fed infants vitamin K deficient? *Adv Exp Med Biol* 501: 391–395
- Greer FR, McCormick A (1988) Improved bone mineralization and growth in premature infants fed fortified own mother's milk. *J Pediatr* 112: 961–969
- Griffiths P, Ward N, Harvie A, Cockburn F (1998) Neuropsychological outcome of experimental manipulation of phenylalanine intake in treated phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 21:29–38
- Gross SJ (1993) Vitamin E. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds) Nutritional needs of the preterm infant. Williams & Wilkins, Baltimore
- Hackl JM (1999) Leitfaden Künstliche Ernährung, 3. Aufl. Zuckschwerdt, Germering bei München
- Hanawa Y (1992) Vitamin K deficiency in infancy: the Japanese experience. *Acta Paediatr Jpn* 34: 107–116
- Hardin TC (1993) Cytokine mediators of malnutrition: clinical implications. *Nutr Clin Pract* 8: 55–59
- Haworth JC, Booth FA, Chudley AE et al. (1991) Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* 118: 52–58
- Hebebrand J (2002) Essstörungen. In: Dörr H-G, Rascher W (Hrsg) Praxisbuch Jugendmedizin. Urban & Fischer, München, S 259–269
- Helgeland M, Svendsen E, Forre O, Haugen M (2000) Dietary intake and serum concentrations of antioxidants in children with juvenile arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 18: 637–641
- Henderson CJ, Cawkwell GD, Specker BL et al. (1997) Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40: 1967–1675
- Henry L (1997) Immunocompromised patients and nutrition. *Prof Nurse* 12: 655–699
- Hilliges C, Awiszus D, Wendel U (1993) Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 152: 144–147
- Hoffmann GF, Zschocke J (1999) Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. *J Inher Metab Dis* 22: 381–391
- Hoffmann GF, Böhles HJ, Burlina A et al. (1995) Early signs and course of disease of glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 18: 173–176

- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB et al. (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 27: 115–123
- Holtkamp K, Herpetz-Dahlmann B (2002) Anorexia und Bulimia nervosa im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 164–171
- Holton JB, Walter JH, Tyfield LA (2001) Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 1553–1587
- Hommes FA (1989) The role of the blood-brain barrier in the aetiology of permanent brain dysfunction in hyperphenylalaninemia. *J Inher Metab Dis* 12: 41–46
- Huang RC, Forbes DA, Davies MW (2002) Feed thickener for newborn infants with gastroesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003211
- Huemer M, Fodinger M, Huemer C et al. (2003) Hyperhomocysteinemia in children with juvenile idiopathic arthritis is not influenced by methotrexate treatment and folic acid supplementation: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 21: 249–255
- Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P (1982) Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics* 70: 360–363
- Iafolla AK, Thompson RJ, Roe CR (1994) Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 124: 409–415
- Imura K, Okada A (2000) Perioperative nutrition and metabolism in pediatric patients. *World J Surg* 24: 1498–1502
- Institut für Kinderernährung in Dortmund (2004) <http://www.fke-do.de>
- Interdisziplinäre Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (2002) Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Neugeborenen Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 1424–1440
- Item C, Hagerty BP, Mühl A, Greber-Platzer S, Stöckler-Ipsiroglu S, Strobl W (2002) Mutations at the galactose-1-p-uridylyltransferase gene in infants with a positive galactosemia newborn screening test. *Pediatr Res* 51: 511–516
- Itoh T, Ito T, Ohba S, Sugiyama N, Mizuguchi K, Yamaguchi S, Kidouchi K (1996) Effect of carnitine administration on glycine metabolism in patients with isovaleric acidemia: significance of acetylcarnitine determination to estimate the proper carnitine dose. *Tohoku J Exp Med* 179: 101–109
- Jakobs C, Schweitzer S, Dorland B (1995) Galactitol in galactosemia. *Eur J Pediatr* 154 [7 Suppl 2]: 50–52
- James MJ, Cleland LG (1997) Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 27: 85–97
- Jochum F, Fuchs A, Cser A, Menzel H, Lombeck I (1995) Trace mineral status of full-term infants fed human milk, milk-based formula or partially hydrolysed whey protein formula. *Analyst* 120: 905–909
- Karlen J, Aperia A, Zetterstrom R (1985) Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr* 106: 814–819
- Kersting M, Alexy U (2000) Empfehlungen für die Ernährung von Säuglingen. Moeker Merkur, Köln

- Koo W (1993) calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds) Nutritional needs of the preterm infant. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 135–155
- Koo WW, Tsang RC, Succop P, Krug-Wispe SK, Babcock D, Oestreich AE (1989) Minimal vitamin D and high calcium and phosphorus needs of preterm infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 8: 225–233
- Koo WW, Krug-Wispe S, Succop P, Tsang RC, Neylan M (1995) Effect of different vitamin A intakes on very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 62: 1216–1220
- Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML (2000) Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 137: 153–157
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. (2001) Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 807–818
- Kumar D, Greer FR, Super DM, Suttie JW, Moore JJ (2001) Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics* 108: 1117–1122
- Kure S, Hou D-C, Ohura T et al. (1999) Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 135: 375–378
- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M et al. (1994) Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* 9: 22–30
- Laar MA van de, Korst JK van der (1992) Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes. *Ann Rheum Dis* 51: 298–302
- Lajer H, Bundgaard H, Secher NH, Hansen HH, Kjeldsen K, Daugaard D (2003) Severe intracellular magnesium and potassium depletion in patients after treatment with cisplatin. *Br J Cancer* 89: 1633–1637
- Lehotay DC, Page J le, Thompson JR, Rockman-Greenberg C (2004) Blood acylcarnitine levels in normal newborns and heterozygotes for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a relationship between genotype and biochemical phenotype? *J Inherit Metab Dis* 27: 81–88
- Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M (1982) Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. *Pediatr Res* 16: 113–117
- Leonard JV (2000) Disorders of the urea cycle. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G van den (eds) Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment, 3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 215–222
- Lepore L, Pennesi M, Barbi E, Pozzi R (1991) Treatment and prevention of osteoporosis in juvenile chronic arthritis with disodium clodronate. *Clin Exp Rheumatol* 9: 33–35
- Levy HL, Sepe SJ, Shih VE, Vawter GF, Klein JO (1977) Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. *N Engl J Med* 297: 823–825
- Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, Batshaw ML (1988) A case of glutaric acidemia type I: effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* 112: 62–65
- Litt IF (1996) Anorexia nervosa and bulimia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds) Textbook of pediatrics. Saunders, Philadelphia, pp 549–550
- Liu YM, Neal P, Ernst J, Weaver C, Rickard K, Smith DL, Lemons J (1989) Absorption of calcium and magnesium from fortified human milk by very low birth weight infants. *Pediatr Res* 25: 496–502

- Lombeck I, Fuchs A (1994) Zinc and copper in infants fed breast-milk or different formula. *Eur J Pediatr* 153: 770–776
- Lou HC, Güttler F, Lykkelund C, Bruhn P, Niederwieser A (1985) Decreased vigilance and neurotransmitter synthesis after discontinuation of dietary treatment for phenylketonuria in adolescents. *Eur J Pediatr* 144: 17–20
- Lucas A (1991) Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 156: 38–50
- Lynch BC, Pitt DB, Maddison TG, Wraith JE, Danks DM (1988) Maternal phenylketonuria: successful outcome in four pregnancies treated prior to conception. *Eur J Pediatr* 148: 72–75
- Macdougall IC (2004) Pure red cell aplasia with anti-erythropoietin antibodies occurs more commonly with one formulation of epoetin alfa than another. *Curr Med Res Opin* 20: 83–86
- Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Banett SS (1996) Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 335: 855–859
- Maier RF, Obladen M, Müller-Hansen I et al. (2002) Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1,000 g. *J Pediatr* 141: 8–15
- Matos V, Melle G van, Boulart O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP (1997) Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 131: 252–257
- McKusick VA (ed) Online mendelian inheritance in man (OMIM). The Johns Hopkins University, Baltimore. Gesehen März 2004
- McManus ML (2001) Pediatric fluid management. In: Cote CJ, Todres ID, Goudsanzian NG, Ryan JF (eds) *A practice of anesthesia for infants and children*, 3.edn. Saunders, Philadelphia, pp 216–234
- Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria (1993) Phenylketonuria due to phenylalanine hydroxylase deficiency: an unfolding story. *BMJ* 306: 115–119
- Menkes JH, Hurst BL, Craig JM (1954) A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics* 14: 462–467
- Metges CC (2001) Does early dietary protein in early life affect the development of adiposity in mammals? *J Nutr* 131: 2062–2066
- Michals K, Acosta PB, Austin V, Castiglioni L, Rohr F, Wenz S, Azen C (1996) Nutrition and reproductive outcome in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 [Suppl 1]: 165–168
- Mönch E, Link R (2002) Diagnostik und Therapie bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen. SPS, Heilbronn. ISBN 3-936145-00-8
- Mönch E, Hoffmann GF, Przyrembel H, Colombo J-P, Wermuth B (1998) Diagnose und Behandlung des Ornithintranscarbamylase (OTC)-Mangels. *Monatsschr Kinderheilkd* 146: 652–658
- Moslinger D, Muhl A, Suomalainen T, Baumgartner R, Stoekler-Ipsiroglu S (2003) Molecular characterization and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur J Pediatr* 162 [Suppl 1]: 46–49
- Moyer-Mileur L, Chan GM, Gill G (1992) Evaluation of liquid or powdered fortification of human milk on growth and bone mineralization status of preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 15: 370–374

- Müller E (2003) Praktische Diätetik in der Pädiatrie. SPS-Verlagsgesellschaft, Heilbronn
- Muntau AC, Röschinger W, Pfluger T, Enders A, Hoffmann GF (1977) Subdurale Hygrome und Hämatome im Säuglingsalter als Initialmanifestation der Glutarazidurie Typ 1. Monatschr Kinderheilkd 145: 646–651
- Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, Roscher AA (2002) Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 347: 2122–2132
- Mütting D (1988) Behandlung chronisch Leberkranker mit Laktulose und Bifidum-Milch. Grundlagen und Probleme. Fortschr Med 106: 369–372
- Naylor EW, Chace DH (1999) Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. J Child Neurol 14 [Suppl 1]: S4–8
- Newbrun E (1999) The case for reducing the current Council on Dental Therapeutics fluoride supplementation schedule. J Public Health Dent 59: 263–268
- Newman JD, Ramsden CA, Balazs ND (2002) Monitoring neonatal hypoglycemia with the Accu-chek advantage II glucose meter: the cautionary tale of galactosemia. Clin Chem 48: 2071
- Niehues T, Horneff G, Michels H, Sailer-Hoeck M, Schuchmann L (2003) Evidence-based treatment with methotrexate in children with rheumatic disorders. Consensus statement of the working group for children and adolescents with rheumatic diseases in Germany and the working group on pediatric rheumatology in Austria. Monatschr Kinderheilkd 151: 881–890
- Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U (1999) Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge test in 107 children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 29: 91–96
- Niggemann B, Kleine-Tebbe J, Saloga J et al. (2000) Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. Allergologie 23: 564–571
- Obladen M, Loui A, Kampmann W, Renz H (1998) Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. Acta Paediatr 87: 685–691
- Ono H, Mawatari H, Mizoguchi N, Eguchi T, Sakura N (1998) Clinical features and outcome of eight infants with intrahepatic porto-venous shunts detected in neonatal screening for galactosaemia. Acta Paediatr 87: 631–634
- Ono H, Mawatari H, Mizoguchi N, Eguchi T, Sakura N, Hamakawa M (2000) Delay of liver maturation as a cause of transient neonatal galactosemia. Pediatr Int 42: 61–63
- Orzalesi M (1987) Vitamins and the premature. Biol Neonate 52 [Suppl 1]: S97–112
- Osborn DA, Evans N (2004) Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev: CD002055/20010827/
- Pabon ML, Lonnerdal B (2000) Bioavailability of zinc and its binding to casein in milks and formulas. J Trace Elem Med Biol 14: 146–153
- Palmieri M, Mazur A, Berry GT et al. (1999) Urine and plasma galactitol in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency galactosemia. Metabolism 48: 1294–1302
- Pelet A, Rotig A, Bonaiti-Pellie C et al. (1990) Carrier detection in a partially dominant x-linked disease: ornithine transcarbamylase deficiency. Hum Genet 84: 167–171

- Perrotta S, Nobili B, Rossi F et al. (2002) Infant hypervitaminosis A causes severe anemia and thrombocytopenia: evidence of a retinol-dependent bone marrow cell growth inhibition. *Blood* 99: 2017–2022
- Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. (1997) Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 25: 1991–1994
- Platt LD, Koch R, Azen C et al. (1992) Maternal phenylketonuria collaborative study, obstetric aspects and outcome: the first 6 years. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1150–1160
- Podskarbi T (2001) Molekulargenetik des Phenylalaninhydroxylase-Mangels (PAH) In: Zabransky S (Hrsg) Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen. Springer, Wien, S 216–217
- Pohlandt F (1994a) Bone mineral deficiency as the main factor of dolichocephalic head flattening in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 35: 701–703
- Pohlandt F (1994b) Hypothesis: myopia of prematurity is caused by postnatal bone mineral deficiency. *Eur J Pediatr* 153: 234–236
- Pohlandt F (1994c) Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res* 35: 125–129
- Pourfarzam M, Morris A, Appleton M, Craft A, Bartlett K (2001) Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 358: 1063–1064
- Prietsch V, Zschocke J, Hoffmann GF (2001) Diagnostik und Therapie des unbekanntes Stoffwechselnotfalls. *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 1078–1090
- Przyrembel H (1984) Diättherapie bei Glykogenose, Laktose- und Fruktoseintoleranz, Galaktosämie aus der Sicht des Arztes. *Ernaehr Umschau* 31 (Sonderheft): 137–143
- Purdy KS, Dwyer JT, Holland M, Goldberg DL, Dinardo J (1996) You are what you eat: healthy food choices, nutrition, and the child with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Nurs* 22: 391–398
- Pytlík R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prochazka B, Kozak T (2002) Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 30: 953–961
- Rashed MS, Ozand PT, Bucknall MP, Little D (1995) Diagnosis of inborn errors of metabolism from blood spots by acylcarnitines and amino acids profiling using automated electrospray tandem mass spectrometry. *Pediatr Res* 38: 324–331
- Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A (1999) Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 17: 625–627
- Rhead WJ, Tanaka K (1980) Demonstration of a specific mitochondrial isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency in fibroblasts from patients with isovaleric acidemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77: 580–583
- Rodriguez-Rodriguez EM, Sanz-Alaejos M, Diaz-Romero C (2000) Concentrations of iron, copper and zinc in human milk and powdered infant formula. *Int J Food Sci Nutr* 51: 373–380
- Roe C, Ding J (2001) Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 2297–2326

- Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren ES, Bailey IV, Ampola MG, Benacerraf B, Levy HL (1987) New England maternal PKU project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 110: 391–398
- Rooney M, Davies UM, Reeve J, Preece M, Ansell BM, Woo PM (2000) Bone mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 27: 1073–1081
- Roundtable (1997) Youth in Sport: Nutritional Needs. Sports Science Exchange/Gatorade Sports Science Institute, Vol. 8, Nr. 4
- Saarela T, Vaarala A, Lanning P, Koivisto M (1999) Incidence, ultrasonic patterns and resolution of nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Acta Paediatr* 88: 655–660
- Sampson HA (1999) Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 103: 717–728
- Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ (1993) Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 123: 393–397
- Schrandt JJ, Marcelis C, Vries MP de, Santen-Hoeufft HM van (1997) Does food intolerance play a role in juvenile chronic arthritis? *Br J Rheumatol* 36: 905–908
- Schwarz U (1999) Intraoperative Flüssigkeitstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern. *Anaesthesist* 48: 41–50
- Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C, Brodehl J (1993) Long-term outcome in 134 patients with galactosemia. *Eur J Pediatr* 152: 36–43
- Scriver CR, Kaufman S (2001) The hyperphenylalaninemia. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 1667–1724
- Scriver CR, Clow CL, George H (1985) So-called thiamine-responsive maple syrup urine disease: 15-years follow-up of the original patient. *J Pediatr* 107: 763–765
- Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC (1995) The hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*, 7th edn. McGraw-Hill, New York, pp 1015–1075
- Shah MD (2002) Failure to thrive in children. *J Clin Gastroenterol* 35: 371–374
- Siamopoulou A, Challa A, Kapoglou P, Cholevas V, Mavridis AK, Lapatsanis PD (2001) Effects of intranasal salmon calcitonin in juvenile idiopathic arthritis: an observational study. *Calcif Tissue Int* 69: 25–30. Epub 2001 May 25
- Sidbury JB, Smith EK, Harlan W (1967) An inborn error of short-chain fatty acid metabolism: the odor-of-sweaty-feet syndrome. *J Pediatr* 70: 8–15
- Siker D (2002) Pediatric fluids, electrolytes and nutrition. In: Gregory GA (ed) *Pediatric anesthesia*, 4th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 85–116
- Silverio Amancio OM, Alves Chaud DM, Yanaguibashi G, Esteves Hilario MO (2003) Copper and zinc intake and serum levels in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Nutr* 57: 706–712
- Sitzmann FC (1986) *Normalwerte*, 2. Aufl. Hans Marseille, München
- So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL (1997) Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76: F43–46

- Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, Salloum RM, Flynn TC, Bland KI, Copeland EM (1990) The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 48: 383–391
- Souci SW, Fachmann W, Kraut H (1986/87) Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwerttabellen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Stanley C (2000) Disorders of fatty acid oxidation. In: Fernandez J, Saudubray JM, Berghe G van den (eds) *Inborn metabolic disease*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 139–150
- Starnes HF Jr, Warren RS, Jeevanandam M, Gabrilove JL, Larchian W, Oettgen HF, Brennan MF (1988) Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest* 82: 1321–1325
- Sutor AH, Gobel U, Kries RV, Kunzer W, Landbeck G (1990) Vitamin K prophylaxis in the newborn. *Blut* 60: 275–277
- Sweetman L (1991) Organic acid analysis. In: Hommes FA (ed) *Techniques in diagnostic human biochemical genetics*. Wiley-Liss, New York, pp 143–176
- Sweetman L, Nyhan WL (1986) Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. *Annu Rev Nutr* 6: 317–343
- Sweetman L, Williams JC (2001) Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *Metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 2125–2163
- Thomson M, Walker-Smith J (1998) Dyspepsia in infants and children. *Baillieres Clin Gastroenterol* 12: 601–624
- Tinggi U (2003) Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicol Lett* 137: 103–110
- Trotter A, Pohlandt F (2002) Calcium and phosphorus retention in extremely preterm infants supplemented individually. *Acta Paediatr* 91: 680–683
- Tsang RC (1985) Determining the vitamin and mineral requirements of preterm infants. In: Tsang RC (ed) *Vitamin and mineral requirements of preterm infants*. Dekker, New York, pp 1–8
- Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S (eds) (1993) *Nutritional needs of the preterm infant*. Williams & Wilkins, Baltimore
- Venkatraman J, Meksawan K (2002) Effects of dietary omega3 and omega6 lipids and vitamin E on chemokine levels in autoimmune-prone MRL/MpJ-lpr/lpr mice. *J Nutr Biochem* 13: 479
- Wabitsch M (2000) Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Empfehlungen einer US-amerikanischen Expertengruppe zur Diagnostik und Therapie. *Klin Pädiatr* 212: 287–296
- Wabitsch M (2002) Adipositas. In: Dörr H-G, Rascher W (Hrsg) *Praxisbuch Jugendmedizin*. Urban & Fischer, München, S 127–142
- Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN (1990) Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 13: 802–818
- Wallace SJ (1985) Biotinidase deficiency: presymptomatic treatment. *Arch Dis Child* 60: 574–575
- Walli R, Stettler T, Largo RH, Fanconi A, Prader A (1980) Gewicht, Länge und Kopfumfang neugeborener Kinder und ihre Abhängigkeit von mütterlichen und kindlichen Faktoren. Normwerte für das intrauterine Wachstum. *Helv Paediatr Acta* 35: 397–418

- Wang S, Fernhoff PM, Khoury M (2000) Is the G985A allelic variant of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase a risk factor for sudden infant death syndrome? A pooled analysis.. *Pediatrics* 105: 1175–1176
- Wauben I, Gibson R, Atkinson S (1999) Premature infants fed mothers' milk to 6 months corrected age demonstrate adequate growth and zinc status in the first year. *Early Hum Dev* 54: 181–194
- Weisdorf SA, Lysne J, Wind D et al. (1987) Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 43: 833–838
- Wendel U, Bakkeren J, Jong J de, Bongaerts G (1995) Glutaric aciduria mediated by gut bacteria. *J Inherit Metab Dis* 18: 358–359
- Werfel T, Reese I (2003) Diätvorschläge und Positionspapiere für Diagnostik und Therapie. Dustri, München
- Wharton BA (1987) Nutrition and feeding of preterm infants. Blackwell, Oxford
- Widdowson EM, Southgate DAT, Hey E (1988) Fetal growth and body composition. In: Lindblad B (ed) Perinatal nutrition. Academic Press, New York, pp 3–14
- Wilcken B, Hammond J, Silink M (1994) Morbidity and mortality in medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 70: 410–412
- Williams AF (1997) Hypoglycemia of the newborn: a review. *Bull World Health Organ* 75: 261–290
- Wimmer K (2002) Diätetik bei Galaktosämie. In: Grotzke M, Müller E (Hrsg) Klinik und Behandlung angeborener Störungen im Kohlenhydrat- und Energie-Stoffwechsel in der Pädiatrie. SPS, Heilbronn, S 72–75
- Wolf B (2001) Disorders of biotin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 3935–3962
- Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS (1985) Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *J Inherit Metab Dis* 8 [Suppl 1]: 53–58
- Wu SC, Chou YH (2001) Measurement of serum vitamin E isomers in fullterm and preterm infants. *Chang Gung Med J* 24: 793–798
- Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ (1976) Body composition of the reference fetus. *Growth* 40: 329–341