

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Parenterale Ernährung ist der Flüssigkeitsersatztherapie
in der supportiven Therapie bei
Chemotherapie-induzierter Mukositis nicht überlegen:
eine prospektive, randomisierte Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Melanie Schmitt

aus
München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: PD Dr. med. Irene Schmid

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Irmgard Bumeder
Prof. Dr. med. Thomas Lang

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2017

Für meine Töchter

Julia

und

Sophia

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Irene Schmid - nicht nur für die Vergabe des Themas, ihre Geduld und das große Engagement in der Betreuung der Doktorarbeit, sondern und vor allem auch für die Möglichkeit, die ärztliche Tätigkeit auf einer kideronkologischen Station über viele Jahre hinweg mit meiner eigenen Familie in Einklang bringen zu können.

Ich danke auch den Kolleginnen und Kollegen der Station Intern 3 im Dr. von Haunerschen Kinderspital München, ganz besonders Herrn Stefan Freudenberg und Frau Monika Streiter, die ebenfalls in die klinischen Ernährungsarbeiten bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen involviert waren, sowie der medizinisch technischen Assistentin Frau Rita Meilbeck für ihre unermüdliche Unterstützung im Labor.

Meinen Dank möchte ich auch meinem jetzigen Chef am Gesundheitsamt Fürstenfeldbruck Herrn Dr. med. Rudolf Summer aussprechen, der mich durch stetes Nachfragen letztlich motiviert hat, diese fast schon abgeschlossene, aber aus privaten Gründen seit Jahren ruhende Doktorarbeit schließlich und endlich fertigzustellen.

Ganz herzlich möchte ich mich natürlich noch bei den jungen Patientinnen und Patienten der Station Intern 3 und ihren Familien bedanken, die in einer für sie schweren Zeit durch ihre Bereitschaft an der Studienteilnahme diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Nicht zuletzt auch ein herzliches Dankeschön an meine Eltern und meinen Mann Dietmar für die computertechnischen Hilfen, das Lektorat und vor allem für die persönliche Unterstützung, die so nur die eigene Familie geben kann.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1 Studiendesign	8
2.2 Patientenkollektiv	10
2.3 Erhebung der anthropometrischen Daten	13
2.4 Durchführung der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA)	13
2.4.1 Biophysikalische Grundlagen	13
2.4.1.1 Körperkompartimente und ihre Modelle	13
2.4.1.2 Mess- und Ergebnisparameter der BIA	15
2.4.1.3 Errechnete Größen der BIA	16
2.4.2 Technische Grundlagen	18
2.4.2.1 Verwendete Geräte und Software	18
2.4.2.2 Standardisierte Bedingungen bei der Messung am Kind	18
2.4.2.3 Platzierung der Elektroden	19
2.5 Bestimmung der Laborparameter	19
2.6 Flüssigkeitsersatztherapie (FT) versus parenterale Ernährung (PN)	20
2.6.1 Flüssigkeitsersatztherapie (FT) = Elektrolytgruppe (EL)	20
2.6.2 Parenterale Ernährung (= parenteral nutrition, PN)	21
2.7 Prophylaktische Maßnahmen	22
2.8 Definition einer Infektion und Berechnung der Antibiotikage	22
2.9 Statistik	23
2.9.1 Mann-Whitney-U-Test	23
2.9.2 Varianzanalyse	23
2.9.3 Kontingenztafeln	24
2.9.4 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier	24
3. ERGEBNISSE	25
3.1 Ausgangsstatus	25
3.2 Ernährungsstatus	26
3.2.1 Körpergewicht	26

3.2.2	Gesamtkörperwasser	27
3.2.3	Fettfreie Masse	28
3.2.4	Phasenwinkel	29
3.2.5	Körperzusammensetzung im Überblick	30
3.3	Laborwerte	30
3.3.1	Leukozyten	30
3.3.2	Konventionelle Laborparameter mit signifikanten Ergebnissen	32
3.3.2.1	Albumin	32
3.3.2.2	Kupfer	33
3.3.2.3	Leptin	34
3.3.3	Konventionelle Laborparameter ohne signifikante Ergebnisse	35
3.3.3.1	Präalbumin	35
3.3.3.2	Folsäure	36
3.3.3.3	TNF-R2	37
3.3.3.4	Sonstige Laborparameter	37
3.4	Ermittlung von gruppenunterschiedlichen Zeitdauern	38
3.5	Ermittlung von gruppenunterschiedlichen Infektionszahlen	41
4.	DISKUSSION	45
4.1	Ernährungsstatus im Verlauf der Stomatitis	45
4.1.1	Bioelektrische Impedanzanalyse: Körperzusammensetzung im Verlauf der Stomatitis	45
4.1.2	Albumin, Präalbumin, Transferrin: Laborparameter zur Erfassung des Ernährungszustandes	48
4.1.3	Leptin	51
4.2	Laborparameter	52
4.2.1	Leukozyten	52
4.2.2	Kupfer	53
4.3	Zeitdauern	54
4.4	Infektionszahlen	55
4.5	Diskussion zur Methodik	57
4.5.1	Bioelektrische Impedanzanalyse	57
4.5.1.1	Historische Einblicke	57
4.5.1.2	Validität der Bioelektrischen Impedanzanalyse	58
4.5.2	Die Rolle der parenteralen Ernährung in der Onkologie	61
5.	ZUSAMMENFASSUNG	62

6. LITERATURVERZEICHNIS	64
7. EIGENE PUBLIKATIONS- UND BUCHBEITRÄGE	76
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	77

1. EINLEITUNG

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 2100 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren an bösartigen Neubildungen. Bei einer Bevölkerungszahl der unter 18-jährigen von 13,0 Millionen bedeutet dies eine Inzidenz von 16 pro 100.000 Kinder jährlich (Creutzig et al 2002, Gutjahr 2004, www.kinderkrebsregister.de). Mit ca. 45% stellen Leukämien und Lymphome die häufigste Diagnosegruppe im Kindesalter dar, gefolgt von Tumoren des Zentralnervensystems (ca. 24%) und des sympathischen Nervensystems (Neuroblastome, 6%). Weitere Tumorentitäten im Kindesalter sind Weichteilsarkome in Bindegewebe und Muskeln (6%), Wilmstumore (5%), maligne Knochentumore wie Osteosarkome und Ewingsarkome (zusammen 5%) und Keimzelltumore mit 4% (Kaatsch et al 2014). Karzinome, wie sie bei Erwachsenen mit etwa 90% dominieren, kommen im Kindesalter dagegen nur äußerst selten vor (1%).

Durch optimierte diagnostische und therapeutische Maßnahmen konnte die Aussicht auf Heilung deutlich verbessert werden. Galt bis vor 50 Jahren eine kindliche Krebserkrankung noch als nahezu unheilbar, so erreicht man heute mit einer auf die jeweilige Diagnose zugeschnittenen Kombination aus Operation, Polychemotherapie und Strahlentherapie eine Überlebensrate von ca. 80% (Creutzig et al 2003, Gutjahr 2004).

In den Behandlungskonzepten gewinnen daher Akut- und Spätfolgen der Therapie zunehmend an Bedeutung. Die Nebenwirkungen während und kurz nach zytostatischer Therapie treffen überwiegend die sich schnell teilenden Zellen des Körpers und äußern sich in Form von Haarausfall, Irritation der Schleimhäute und Knochenmarksdepression mit Anämie, Infektanfälligkeit und Blutungsneigung. Die therapiebedingten Schleimhautentzündungen können sich auf den gesamten Verdauungstrakt erstrecken (Mucositis) oder lokalisiert auftreten, wie zum Beispiel in der Mundhöhle (orale Mucositis bzw. Stomatitis).

Zu den Langzeitfolgen nach erfolgreicher Behandlung einer Krebserkrankung im Kindesalter gehören eingeschränkte Organfunktionen vor allem von Herz, Lunge und Niere, verzögerte Pubertätsentwicklung bis zur Unfruchtbarkeit, neurologische Defizite und ein erhöhtes Zweitmalignomrisiko.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der oralen Mucositis, die eine häufige und potentiell schwerwiegende Akutkomplikation nach Chemotherapie darstellt. Kinder, die typischerweise eine hohe Proliferationsrate der Basalzellen der Mundschleimhaut aufweisen, erkranken deutlich häufiger als Erwachsene an einer Chemotherapie-induzierten Mucositis (Kennedy et al 1997, Sonis 1998). Ungefähr 50% der Kinder, die eine Chemotherapie aufgrund ihrer Krebserkrankung erhalten, entwickeln im Verlauf der Behandlung mindestens eine Läsion der Mundhöhle (Bonnaure-Mallot et al 1998, Schmid et al 2006).

Einhergehend mit signifikanter Morbidität kann die Stomatitis aufgrund der starken Schmerzen den Einsatz von Analgetika notwendig machen und zu verlängerten oder zusätzlichen Krankenhausaufenthalten führen (Wilkes 1998, Elting et al 2003). Die orale Nahrungsaufnahme kann vermindert sein oder sogar komplett verweigert werden, was Gewichtsverlust und Malnutrition zur Folge hat (Schmid et al 2006).

Zudem sind die ulzerösen Läsionen der Mundschleimhaut häufig Eintrittspforten für Keime der normalen Mundflora und können vor allem während der meist gleichzeitig bestehenden Chemotherapie-induzierten Neutropenie schwere systemische Infektionen nach sich ziehen (Sonis 1998, Sonis et al 2001). Das Risiko einer systemischen Infektion steigt dabei mit zunehmender Ausprägung der Stomatitis (Elting et al 2003).

Die Stomatitis mit ihren Begleiterscheinungen beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Ausmaß, sondern kann durch Verzögerungen im Therapieablauf, Reduzierungen der vorgesehenen Zytostatikadosis und Modifikationen des Therapieschemas das Überleben gefährden (Symonds 1998, Karthaus et al 1999, Schmid et al 2006).

Pathophysiologisch unterscheidet man zwischen direkter und indirekter Stomatotoxizität (Wilkes 1998).

Kurze Zeit nach Therapiebeginn wirken sich die direkten inhibitorischen Effekte der Zytostatika auf die DNA-Replikation und Mucosazellproliferation aus und erreichen ihren Höhepunkt etwa nach 7 bis 10 Tagen. Die Mucositis kann dabei als komplexer biologischer Prozess betrachtet werden, der in fünf Phasen abläuft: Initiation, Up-Regulation mit Freisetzung von Botenstoffen, Signalisierung und Amplifikation, Ulzeration mit Entzündung, Heilung (Sonis et al 2004). Initial bewirken Zytostatika und auch Radiotherapie die Freisetzung freier Sauerstoffradikale, die durch direkte

Zell- und Gewebeschädigung eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer Mucositis spielen (Gate et al 1999). In der zweiten und dritten Phase laufen verschiedene Ereignisse simultan ab. Zum einen verursachen die freien Sauerstoffradikale DNA-Strangbrüche mit Zelltod in der Epithelschicht der Mundschleimhaut, zum anderen werden Transkriptionsfaktoren, wie zum Beispiel nuclear factor-kappa B (NF-kappa B), aktiviert. NF-kappa B wiederum führt zur up-regulation vieler Gene, die ihrerseits durch die Produktion der proinflammatorischen Zytokine TNF-alpha, Interleukin-1beta und Interleukin-6 Gewebeschädigungen und Apoptose auslösen (Sonis et al 2004). Da die Zellschädigungen zunächst überwiegend in der Submucosa und im Basalepithel ablaufen, erscheint die Schleimhautoberfläche bei klinischer Inspektion noch intakt. Symptomatisch und sichtbar wird die Mucositis dann in der ulzerativen Phase, wenn es aufgrund reduzierter epithelialer Erneuerung erst zu atrophischen Veränderungen der Schleimhaut und dann zu Ulzerationen kommt. Die ulzerösen Läsionen, die häufig mit fibrinösen Pseudomembranen überzogen sind, treten ungefähr eine Woche nach Verabreichung der Chemotherapie auf und somit gleichzeitig mit Beginn der Neutropenie. Die Besiedelung der Erosionen mit Bakterien und anderen Mikroorganismen der Mundhöhle führt nicht nur zu lokalen Infektionen, sondern bei schlechter Abwehrlage der Patienten häufig auch zu Bakteriämie und Sepsis. Zudem penetrieren bakterielle Endotoxine die Submucosa und verstärken über weitere Stimulation der Zytokinfreisetzung und Makrophageninfiltration die Mucositis. Die abschließende Heilungsphase ist gekennzeichnet durch Epithelproliferation und Wiederherstellung der normalen mikrobiellen Mundflora bei gleichzeitigem Anstieg der Leukozyten als Zeichen einer Erholung des Knochenmarkes (Sonis 1998). Dabei ist zu beachten, dass auch bei augenscheinlich abgeheilter Mucositis noch residuelle Veränderungen (z.B. Angiogenese) vorhanden sind und die Patienten ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten einer Mucositis beim nächsten Chemotherapieblock haben (Sonis et al 2004).

Die wichtigsten in der Pädiatrie verwendeten Zytostatika, die eine solche direkte Mucositis verursachen, sind die Antimetabolite Methotrexat und Cytosin-Arabinosid (Alexan), die Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin, sowie das überwiegend in der Transplantation verwendete Alkylanz Busulfan.

Indirekt führen sämtliche Zytostatika über Myelosuppression – mit einem hämatologischen Nadir um Tag 12 bis 14 nach Medikamentengabe – zu einer neutropeniebedingten Abwehrschwäche mit erhöhter Anfälligkeit für lokale Infektionen der Mundhöhle.

Unter den viralen Infektionen spielt hier sicherlich die Herpes-simplex-Reaktivierung die größte Rolle (Carrega et al 1994). Zum einen wird in der Literatur die Häufigkeit eines positiven HSV-Nachweises bei Patienten mit Mucositis nach Chemotherapie mit 37% bis 68% angegeben, zum anderen scheinen die HSV-positiven Stomatitiden deutlich länger und schmerzvoller zu verlaufen (Redding 1990).

Pilzbefall mit *Candida albicans* – erkennbar an oberflächlichen, weißen Belägen – und bakterielle Superinfektionen der Mundhöhle, vor allem durch gramnegative Keime, sind in der Neutropenie ebenfalls häufig anzutreffen und bergen zudem die Gefahr einer systemischen Infektion bei schlechtem Immunstatus der Patienten (Wilkes 1998).

Obwohl die orale Mucositis eine häufige und dosis-limitierende Nebenwirkung der Chemotherapie darstellt und daher seit vielen Jahren in Studien untersucht wird, gibt es noch keine Richtlinien für eine Therapie, die zuverlässig Mucositis verhindert oder heilt (Rubenstein et al 2004, Schmid et al 2006).

So zeigten Studien, deren Ziel eine Verbesserung der Mundhygiene durch lokale Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen wie Chlorhexidin (Cheng et al 2004), Clindamycin (Donnelly et al 1992) oder antibiotischen Pastillen in der Kombination Polymyxin, Tobramycin und Amphotericin (Symonds et al 1996) war, nur variable Erfolge in der Verhinderung einer Mucositis (Schmid et al 2006).

Erwachsene Patienten mit einer schweren Chemotherapie-induzierten Mucositis profitierten von der Gabe des Keratinocyten-Wachstumsfaktors (KGF, Palifermin), wohingegen andere Wachstumsfaktoren und Zytokine wie zum Beispiel GM-CSF keine klaren, positiven Effekte zeigten (Chi et al 1995, Dazzi et al 2003, Karthaus et al 1999, Spielberger et al 2004, Foncuberta et al 2001, Schmid et al 2006).

In unserer Studie interessierte nun, inwieweit krebskranke Kinder mit einer Chemotherapie-induzierten Stomatitis von einer parenteralen Ernährung während ihres stationären Krankenhausaufenthaltes profitieren.

Da bei einer ausgeprägten Stomatitis meist auch die Schleimhäute von Rachen, Hals und dem gesamten Gastrointestinaltrakt mitbetroffen sind, verweigern die Kinder in der Regel selbst bei guter Schmerztherapie unter stationären Bedingungen jegliche orale Nahrungsaufnahme. Man wird daher häufig mit dem Anliegen der Eltern konfrontiert, die Kinder doch parenteral über den zur Verabreichung der Chemotherapie notwendigen und bereits vorhandenen Hickman- oder Portkatheter ausreichend mit Nährstoffen und Kalorien zu versorgen.

In vielen Behandlungszentren wird bei ersten Anzeichen einer oralen Mucositis mit parenteraler Ernährung begonnen, um eine katabole Stoffwechsellage zu verhindern, obwohl bislang keine Veröffentlichungen einen überzeugenden Benefit für die Patienten belegen (Schmid et al 2006).

Zur Anwendung von parenteraler Ernährung bei onkologischen Patienten gibt es eine Vielzahl von zum Teil sehr widersprüchlichen Veröffentlichungen. So wird die parenterale Ernährung einerseits als „sichere und effektive Methode“ zur Ernährungssubstitution bei Kindern mit maligner Grunderkrankung beschrieben (Filler et al 1977 und 1979, van Eys et al 1982, Rickard et al 1985), die auch eine schon bestehende „Protein-energy-malnutrition“ auszugleichen vermag (Rickard et al 1979). Andererseits wird nicht nur über metabolische Komplikationen unter parenteraler Ernährung berichtet (Merritt et al 1981, Baker et al 1986, Copeman 1994), sondern auch auf signifikant erhöhte Infektionsraten gerade bei onkologischen Patienten hingewiesen (Ghavimi et al 1982, Klein et al 1986, Mc Geer et al 1990, Christensen et al 1993).

Auch über den Einfluss der parenteralen Ernährung auf die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes bei Chemotherapie-induzierter Leukopenie und Thrombopenie finden sich in der Literatur recht unterschiedliche Darstellungen. Zum einen zeigt sich ein schnellerer Anstieg von Leukozyten und Thrombozyten bei Krebspatienten mit parenteraler Ernährung (Issell et al 1978, Hays et al 1983), andererseits gibt es aber auch Studien, die diesen Effekt der parenteralen Ernährung auf die Chemotherapie-induzierte Myelosuppression nicht bestätigen können (Popp et al 1981, Shamberger et al 1983, Szeluga et al 1987).

Mangelernährung hat zu Beginn oder auch während der Behandlung von Krebserkrankungen nicht nur negative Auswirkungen auf die Immunkompetenz

(Rickard et al 1979, Copeland et al 1979), die Verträglichkeit der Zytostatika (van Eys 1979, Obama et al 1983) und das Auftreten von Infektionen (Taj et al 1993, Eriksson et al 1998), sondern kann auch zu signifikant erniedrigten Heilungsraten führen (van Eys 1982).

Donaldson et al zeigten in einer prospektiven Studie an 455 Kindern mit onkologischer Erkrankung, dass der Ernährungsstatus einen signifikanten Einfluss auf Rezidivfreiheit und die Gesamtprognose hat (Donaldson et al 1981). In einer Studie an 18 Kindern mit Neuroblastom Stadium IV demonstrierten auch Rickard et al, dass mangelernährte Kinder signifikant früher ein Rezidiv erlitten oder verstarben (Rickard et al 1983). Bei 128 brasilianischen Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, die nach dem deutschen BFM-Protokoll behandelt wurden, hatte eine bestehende Mangelernährung signifikanten, negativen Effekt auf die Dauer der Remission (Viana et al 1994 und 2001). Auch Lobato-Mendizabal et al berichteten in ihrer Studie an 43 Kindern mit standard-risk ALL von einer deutlich höheren Anzahl an Knochenmarksrezidiven und einem signifikant schlechterem Outcome bei den mangelernährten Kindern im Vergleich zu den Kindern mit gutem Ernährungszustand (Lobato-Mendizabal et al 1989). Die gleiche Arbeitsgruppe bestätigte in einer retrospektiven Studie an 500 Kindern mit ALL diese Ergebnisse noch einmal und zeigte, dass der Ernährungszustand während Chemotherapie einen prognostischen Faktor für das Langzeit-Überleben darstellt (Lobato-Mendizabal et al 2003). In einer Fall-Kontroll-Studie von Mejia-Arangure et al an Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie war die Wahrscheinlichkeit während der Induktionsphase der Chemotherapie zu versterben für mangelernährte Kinder 2,6 mal höher als für Kinder mit gutem Ernährungsstatus (Mejia-Arangure et al 1999).

Es gibt allerdings auch Veröffentlichungen, die keinen negativen Einfluss von Mangelernährung auf die Heilungsrate nachweisen konnten (Wessels et al 1999, Yaris et al 2002). Weir et al bestimmten den Ernährungszustand von 1025 Patienten mit standard risk ALL zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und fanden für Kinder mit Malnutrition keine schlechtere Prognose (Weir et al 1998). Auch eine Studie an krebskranken Kindern in zwei Entwicklungsländern zeigte, dass Mangelernährung hier zwar häufig auftrat, aber die Überlebensrate nicht beeinflusste (Pedrosa et al 2000).

So war es Ziel der vorliegenden Arbeit, zu untersuchen, ob Kinder mit einer oralen Mucositis Grad IV (s. Abb. 1) von einer kurzfristigen parenteralen Ernährung profitieren. Es sollte dabei evaluiert werden, wie sich die parenterale Ernährung auf den Ernährungsstatus und die Körperzusammensetzung bei Kindern mit Chemotherapie-induzierter Stomatitis auswirkt und ob parenterale Ernährung das Auftreten von Infektionen, die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks, den Bedarf an intravenöser Analgesie, die aktuelle Krankenhausverweildauer und den weiteren Verlauf der Chemotherapie beeinflusst. Um die Frage zu beantworten, führten wir eine prospektive randomisierte Studie mit Kindern durch, die aufgrund ihrer Krebserkrankung eine Polychemotherapie erhielten und in deren Verlauf eine Stomatitis entwickelten. Wir verglichen dazu 15 Kinder, die parenteral ernährt wurden mit 15 Kindern, die Flüssigkeit in Form einer glukosehaltigen Infusion mit Elektrolyten substituiert bekamen.

Die Ergebnisse wurden mit Frau PD Dr. med Irene Schmid als Erstautorin im European Journal of Cancer wie folgt publiziert:

Schmid I, **Schmitt M**, Streiter M, Meilbeck R, Albert MH, Reinhardt D, Stachel D. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. Eur J Cancer 2006; 42: 205-211

Zitate sind in der Dissertation entsprechend gekennzeichnet: Schmid et al 2006.



Abbildung 1: Patient mit Stomatitis WHO Grad 4 nach Chemotherapie

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer prospektiven, randomisierten Studie, die von September 1998 bis März 2001 in der stationären, hämatologisch-onkologischen Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt wurde. In die Studie wurden alle pädiatrischen Patienten mit onkologischer Grunderkrankung fortlaufend eingeschlossen, die wegen einer Chemotherapie-induzierten Stomatitis WHO Grad IV mindestens fünf Tage stationär behandelt werden mussten (Schmid et al 2006).

Zu den Einschlusskriterien zählte ferner die Ausprägung der Stomatitis. Die Stomatitis im Rahmen einer Chemotherapie wird nach WHO-Richtlinien in fünf Schweregrade eingeteilt (Wilkes 1998):

Grad 0	keine Symptome
Grad I	schmerzlose Ulcera, Erytheme
Grad II	schmerzhafte Ulcera/Erytheme oder Ödeme, aber orale Nahrungsaufnahme ist möglich
Grad III	schmerzhafte Ulcera/Erytheme oder Ödeme, orale Nahrungsaufnahme ist nicht mehr möglich
Grad IV	parenterale Ernährung oder Sondennahrung ist nötig, parenterale Schmerztherapie ist erforderlich

Nur Kinder mit Mucositis WHO-Schweregrad IV, die aufgrund der schmerzhaften Ulzerationen in der Mundhöhle weder schlucken noch essen konnten und Morphin im Dauertropf benötigten, wurden der Studie zugeführt. Nach ausführlicher Aufklärung und mit Einverständnis der Eltern und Patienten wurde am Tag des Auftretens der Mucositis Grad IV per Zufallsprinzip festgelegt, ob die Kinder während ihres stationären Aufenthaltes ab dem Beginn mit Schmerzmitteln im Dauertropf eine parenterale Ernährung erhielten oder lediglich eine glukosehaltige Flüssigkeit und Elektrolyte substituiert wurden (Schmid et al 2006).

Die Randomisierung in die jeweilige Therapiegruppe erfolgte durch Würfeln. Gerade Würfelzahlen bedeuteten die Einordnung der Patienten in die Gruppe mit

parenteraler Ernährung (parenteral nutrition group = PN), ungerade Würfelzahlen die Einordnung in die Gruppe mit Substitution glukosehaltiger Flüssigkeit und Elektrolyten (fluid replacement therapy group = FT).

Eine Ablehnung der parenteralen Ernährung von Eltern und/ oder Patienten, sowie ein intravenöser Analgetikabedarf unter fünf Tagen führten zum Ausschluss aus der Studie (Schmid et al 2006).

Auf eine Ernährung über Magensonde wurde bei einem bereits bestehenden, Chemotherapie-induzierten Schleimhautschaden verzichtet (Schmid et al 2006).

Zur Dokumentation des aktuellen Ernährungszustandes wurden täglich anthropometrische Daten erhoben und bioelektrische Impedanzanalysen (BIA) durchgeführt. Zudem erfolgte täglich morgens eine Blutentnahme, um die Leukozytenzahl und weitere laborchemische Parameter zu bestimmen. Um einerseits einen möglichen Einfluss auf die Lebensqualität, andererseits ökonomische Gesichtspunkte beurteilen zu können, wurden die Länge des Krankenhausaufenthaltes, die Tage der intravenösen Antibiotika- und Opioidgabe, die Inzidenz von Infektionen, sowie die Verschiebung des nächsten Chemotherapiezyklus erfasst.

Die Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden an dem Tag beendet, an dem die Kinder wieder oral Nahrung zu sich nehmen und/oder das Morphin im Dauertropf reduziert werden konnte.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Klärung der Frage, ob parenterale Ernährung (PN) bei Chemotherapie-induzierter Stomatitis einen Vorteil gegenüber einer intravenösen Flüssigkeitsersatztherapie (FT) hat (Schmid et al 2006).

2.2 Patientenkollektiv

Im gesamten Zeitraum haben 30 Kinder an der Studie teilgenommen, von denen 15 parenteral ernährt wurden und 15 eine Elektrolytlösung infundiert bekamen. Die Versorgung erfolgte in allen Fällen über einen zentralen Hickman- oder Port-Katheter, der den Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zur Durchführung der First-Line-Chemotherapie implantiert worden war.

In der PN-Gruppe waren 7 Jungen und 8 Mädchen mit einem medianen Alter von 8,2 Jahren (2,0-15,2 Jahre), in der Elektrolytgruppe 11 Jungen und 4 Mädchen mit einem medianen Alter von 8,1 Jahren (2,1-17,2 Jahre) (s. Tabelle 1).

In beiden Studiengruppen präsentierte sich die akute lymphatische Leukämie (ALL) als häufigste maligne Grunderkrankung (PN: 7, FT: 5), gefolgt von den Non-Hodgkin-Lymphomen (PN: 4, FT: 5). Das myelodysplastische Syndrom (MDS) war in beiden Studiengruppen jeweils einmal vertreten, der Morbus Hodgkin mit zwei Kindern dagegen nur in der Elektrolytgruppe.

Die soliden Tumoren stellten Einzelfälle dar, darunter je 1 Osteosarkom, 1 peripher neuroektodermaler Tumor (PNET) und 1 Nasopharynx-Karzinom in der PN-Gruppe und je 1 hepatozelluläres Karzinom und 1 undifferenziertes Sarkom in der Elektrolyt-Gruppe. Zum einen spiegelt sich hier die Häufigkeitsverteilung der Krebserkrankungen im Kindesalter wieder, zum anderen liegt es sicherlich auch an den sehr unterschiedlichen Chemotherapieregimen der einzelnen onkologischen Erkrankungen.

Fünf Kinder nahmen zweimal an der Studie teil. Davon wurden je zwei Kinder in beide Therapiearme randomisiert, ein Kind zweimal in die PN-Gruppe und zwei Kinder zweimal in die Elektrolytgruppe.

	PN	FT
Anzahl	15	15
Alter in Jahren (median) (range)	8,2 2,0-15,2	8,1 2,1-17,2
Geschlecht m/w	7/8	11/4
Diagnosen		
ALL	7	5
MDS	1	1
Non-Hodgkin-Lymphom	4	5
M.Hodgkin	0	2
Hepatozelluläres Karzinom	0	1
Osteosarkom/ undifferenziertes Sarkom	1	1
PNET	1	0
Nasopharynx-Karzinom	1	0

Tabelle 1: Patientenkollektiv (Schmid et al 2006)

Das Methotrexat, bei insgesamt 20 Kindern der Studie das Mucositis-auslösende Medikament, gilt als Hauptbestandteil der Leukämie-und Lymphomtherapie, spielt dagegen in der Behandlung der soliden Tumoren nur eine untergeordnete Rolle - einzige Ausnahme ist hier die Therapie des Osteosarkoms im Rahmen der EURAMOS/COSS-Studie. Da die Therapieoptimierungsstudien der GPOH für die meisten Krebserkrankungen allerdings eine Kombination mehrerer Zytostatika pro Chemotherapieblock vorsehen, ist nicht in allen Fällen sicher zu bestimmen, welches der Medikamente die Stomatitis ausgelöst hat. So erklärt sich, dass insgesamt 38 potentiell verursachende Zytostatika aufgelistet sind, obwohl nur 30 Kinder an der Studie teilgenommen haben (s. Tabelle 2).

Zytostatikum	Gesamtdosis im Therapieblock	Anzahl der Fälle
Methotrexat	880 mg/m ²	1
	1000 mg/m ²	13
	5000 mg/m ²	6
Doxorubicin	30 mg/m ²	3
	50 mg/m ²	5
	60 mg/m ²	1
	80 mg/m ²	1
	90 mg/m ²	1
Cytarabin	2 g/m ²	1
	6 g/m ²	1
	12 g/m ²	2
Daunorubicin	35 mg/m ²	1
Idarubicin	14 mg/m ²	1
Mitoxantron	20 mg/m ²	1

Tabelle 2: Chemotherapeutika, die im Therapieblock vor der Mucositis gegeben worden sind

2.3 Erhebung der anthropometrischen Daten

Zu Beginn des stationären Aufenthaltes wurde einmalig bei jedem Kind älter als 2 Jahre die Körpergröße, bei Kindern jünger als 2 Jahre die liegende Länge bis auf 0,1 cm genau mittels eines Stadiometers (System Dr. Keller I, Limbach O, Deutschland) ausgemessen (Schmid et al 2006).

Das Körpergewicht wurde täglich morgens auf einer medizinischen, elektronischen Waage (SECA, Vogel&Halke, Hamburg, Deutschland) bis auf 100 Gramm genau bestimmt (Schmid et al 2006).

2.4 Durchführung der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA)

2.4.1 Biophysikalische Grundlagen

2.4.1.1 Körperkompartimente und ihre Modelle

Die Erfassung der Körperzusammensetzung stellt einen wesentlichen Aspekt in der Beurteilung des Ernährungszustandes dar. Es wurden deshalb verschiedene Kompartimentmodelle entwickelt, um die Zusammensetzung des menschlichen Körpers bestimmen zu können (s. Abb. 2).

Das Einkompartiment-Modell: Das Körpergewicht als einfachster und gleichzeitig größter Parameter ist einerseits unverzichtbar (Kuhn et al 1989), andererseits erlauben Änderungen des Körpergewichtes keine Aussage über die Ursache.

Das Zweikompartiment-Modell: Die Unterteilung des menschlichen Körpers in Fett und fettfreie Masse (FFM) ist historisch auf die Densitometrie (Unterwasserwägung) zurückzuführen (Fischer et al 1991). Die Dichte des reinen Fettes (total body fat TBF) beträgt $0,9\text{g/cm}^3$, wohingegen die fettfreie Masse einen Dichtewert von $1,1\text{g/cm}^3$ aufweist. Beim Zweikompartiment-Modell wird ein Körperkompartiment durch direkte oder indirekte Messung bestimmt, das zweite Kompartiment dann aus der Differenz zum Körpergewicht berechnet. Als klassische Beispiele sind hier die Anthropometrie (Kalipermessung der Hautfettfalten), die Densitometrie, die Bestimmung des Gesamtkörperwassers durch Isotopenverteilung und die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) zu nennen.

Nach dem Dreikompartiment-Modell wird die fettfreie Masse in die Körperzellmasse (body cell mass BCM) und die extrazelluläre Masse (ECM) unterteilt. Das dritte Kompartiment ist die Fettmasse.

Die BCM zeichnet verantwortlich für den Energieverbrauch und Kalorienbedarf des Organismus und wird als Summe aller sauerstoffverbrauchenden, kaliumreichen, glukoseoxydierenden Zellen definiert (Moore et al 1963). Dazu zählen die Zellen der Muskulatur, der inneren Organe, des Gastrointestinaltraktes, des hämatopoetischen Systems, der Drüsen und des Nervensystems.

Knochen und bindegewebige Strukturen wie Kollagen, Elastin, Haut, Sehnen und Faszien bilden den festen Bestandteil der extrazellulären Masse (ECM). Der flüssige Anteil der extrazellulären Masse – auch extrazelluläres Wasser (ECW) genannt – setzt sich zusammen aus Plasma, interstitiellem und transzellulärem Wasser.

Die Bestimmung von BCM und ECM stellt eine zentrale Bedeutung bei der Beurteilung der Körperzusammensetzung dar. Bei unverändertem Körpergewicht und konstanter fettfreier Masse zeigt eine Abnahme der BCM bei gleichzeitiger Zunahme der ECM eine bestehende Malnutrition an.

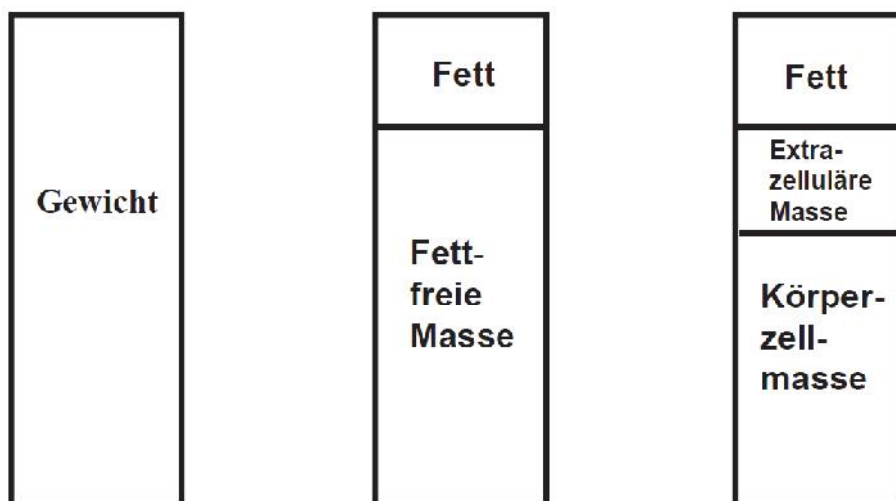


Abbildung 2: Körperkompartiment-Modelle: gegenübergestellt sind links das Einkompartiment-Modell, in der Mitte das Zweikompartiment-Modell, sowie rechts das Dreikompartiment-Modell

Zu den Verfahren, die eine Differenzierung von BCM und ECM ermöglichen, zählt neben den aufwendigen Methoden der Gesamtkörperkalium-Messung, der Isotopendilutionsmethode und der In-Vivo-Neutronenaktivierungsanalyse auch die bioelektrische Impedanzanalyse. Wegen ihrer einfachen Handhabung und der beliebigen Reproduzierbarkeit hat sich allein die bioelektrische Impedanzanalyse in der klinischen Praxis bewährt.

2.4.1.2 Mess- und Ergebnisparameter der BIA

Das Grundprinzip der bioelektrischen Impedanzanalyse beruht auf der Leitfähigkeit eines angelegten, elektrischen Wechselstroms innerhalb eines Organismus (Leweling 1995). Der Gesamtwiderstand eines biologischen Leiters gegen den Wechselstrom wird hierbei als Impedanz Z definiert und ist abhängig von der Länge L , dem Querschnitt A und der verwendeten Frequenz (Kushner 1992, van Marken Lichtenbelt et al 1994). Die Impedanz besteht aus den beiden Anteilen Resistance R und Reactance X_c .

Die Resistance R entspricht dabei dem reinen (ohmschen) Widerstand eines Leiters gegen Wechselstrom und ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser (total body water TBW). Die Resistance gilt somit als ein Maß für die Berechnung des Körperwassers.

Die Reactance X_c ist der kapazitive Widerstand, den die Zellmembranen des Körpers durch ihre Protein-Lipidschichten wie ein Minikondensator dem Wechselstrom entgegensetzen. Die Reactance beträgt normalerweise 10 – 12% der Resistance und ist ein Maß für die Körperzellmasse.

Die Unterscheidung der beiden Widerstandskomponenten Resistance und Reactance gelingt bei modernen BIA-Geräten über eine phasensensitive Elektronik. Durch die Kondensatoreigenschaften der Zellmembranen entsteht im sinusförmigen Wechselstromkreis eine Zeitverschiebung zwischen Strom- und Spannungsmaximum, die in Grad gemessen und als Phasenwinkel ϕ bezeichnet wird. Eine reine Zellmembranmasse würde einen Phasenwinkel von 90° , reines Elektrolytwasser dagegen einen Phasenwinkel von 0° ergeben (Dörhöfer 1996). Der Phasenwinkel ist somit direkt proportional zur Körperzellmasse.

Die Messparameter Resistance, Reactance und Phasenwinkel zeigen eine Abhängigkeit von der verwendeten Wechselstromfrequenz (Deurenberg et al 1992, Jenin et al 1975). Niedrige Frequenzen von 1-5 kHz können die Zellmembranen nicht überwinden und breiten sich daher nur im Extrazellulärraum aus (Kyle et al 2004). In diesem Frequenzbereich, der praktisch keinen Reactance-Anteil besitzt, kann man selektiv das Extrazelluläre Wasser (extra cellular water ECW) berechnen (Segal et al 1991). Bei höheren Frequenzen fließt der Strom sowohl durch den Extra- als auch Intrazellulärraum, wodurch die Kondensatoreigenschaften der Zellmembranen zum Tragen kommen. Der kapazitive Widerstandsanteil Reactance erreicht dann bei einer Frequenz von ungefähr 50 kHz sein Maximum und nimmt bei höheren Frequenzen wieder ab (Chumlea et al 1990). Der Phasenwinkel, der als direkter Messparameter eine Beurteilung von Membranintegrität und Zustand der Zellen zulässt, hat daher bei einer Frequenz von 50 kHz die höchste Aussagekraft (Dörhöfer et al 2003).

2.4.1.3 Errechnete Größen der BIA

Aus den gemessenen Parametern Resistance, Reactance und Phasenwinkel kann die Auswertungssoftware unter Berücksichtigung der aktuellen Patientendaten wie Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht die folgenden Körperkompartimente berechnen.

Gesamtkörperwasser TBW: Das Gesamtkörperwasser wird nach der modifizierten Formel von Kushner (Kushner et al 1986) berechnet, wobei R die Resistance bei 50 kHz, Ht die Größe des Patienten und p eine Konstante darstellt.

$$\text{TBW} = p \times \text{Ht}^2 / R$$

Fettfreie Masse FFM: Grundlage für die Berechnung der fettfreien Masse bildet die Annahme, dass die FFM bei gesunden euhydrierten Personen einen konstanten Wassergehalt von 73% aufweist (Wang et al 1999).

$$\text{FFM} = \text{TBW} / 0,732$$

Bei dieser Formel wird allerdings nicht berücksichtigt, dass die Hydrierung der fettfreien Masse altersabhängig ist. Der Hydrationsgrad der FFM sinkt von 80% bei Neugeborenen auf 75% bei 10jährigen Kindern und erreicht in der Pubertät schließlich den Wert gesunder Erwachsener (Fomon et al 1982). Daher wurden von verschiedenen Studiengruppen alters- und geschlechtsspezifische Formeln für die Berechnung der fettfreien Masse bei Kindern entwickelt (Cordain et al 1988, Deurenberg et al 1990 und 1991, Houtkooper et al 1992, Goran et al 1993, Schaefer et al 1994).

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Hydrierung der FFM die Formel nach Goran verwendet (Goran et al 1993, Schmid et al 2006). Diese erbrachte in einer groß angelegten Vergleichsstudie an 1291 gesunden und HIV-infizierten Kindern im Alter von 4 bis 18 Jahren die besten Ergebnisse für die fettfreie Masse verglichen mit der Dual Energy X-Ray Absorptiometry (Horlick et al 2002).

$$\text{FFM} = (0,59 \times (H^2/R) + 0,065W + 0,04) / 0,769 - 0,0025A - 0,19S$$

H = Größe in cm, R = Resistance, W = Gewicht in kg, A = Alter in Jahren, S = Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 0)

Körperzellmasse BCM: Die Berechnung der Körperzellmasse erfolgt unter Einbeziehung des Phasenwinkels mit folgender Formel:

$$\text{BCM} = \text{FFM} \times \text{Phasenwinkel} \times \text{Konstante}$$

Extrazellulärraum ECM: Die extrazelluläre Masse ergibt sich aus der Differenz von fettfreier Masse und Körperzellmasse.

$$\text{ECM} = \text{FFM} - \text{BCM}$$

ECM/BCM-Index: Bei gesunden Personen ist die Körperzellmasse stets deutlich größer als die extrazelluläre Masse, so dass sich ein Quotient kleiner 1 ergibt. Ein Anstieg des ECM/BCM-Index zeigt eine Verschlechterung des Ernährungsstatus bereits dann an, wenn Gewicht und auch fettfreie Masse noch konstant sind (Fischer et al 1991).

2.4.2 Technische Grundlagen

2.4.2.1 Verwendete Geräte und Software

Die bioelektrische Impedanzanalyse erfolgte mit dem Multi-Frequency-Analyzer B.I.A. 2000-M der Firma Data Input (Frankfurt am Main, Deutschland) unter Verwendung hochwertiger BIA-getesteter Gelelektroden (BIANOSTIC von der Firma Data Input), die folgende Anforderungen erfüllten: Geloherfläche > 4cm², Haut-Elektroden-Übergangswiderstand < 10 Ohm.

Bei Sinusfrequenzen von 1, 5, 50, 100 kHz wurden die Widerstände Resistance R und Reactance Xc, sowie der Phasenwinkel gemessen. Der Messstrom betrug bei 1 kHz 0,1 mA, bei den Messfrequenzen 5, 50 und 100 kHz dagegen 0,8 mA.

Mit Hilfe der Auswertungssoftware Nutri 4 der Firma Data Input wurden die aktuellen Patientendaten - Gewicht, Körpergröße, Alter, Geschlecht, Messergebnisse der bioelektrischen Impedanzanalyse - im PC bearbeitet und so die Körperzusammensetzung zur Beurteilung des Ernährungszustandes berechnet.

2.4.2.2 Standardisierte Bedingungen bei der Messung am Kind

Entsprechend den Vorgaben im BIA-Kompendium der Firma Data Input (Dörhöfer et al 2003) zur korrekten Durchführung der Impedanzanalyse wurde zur Erzielung optimaler Ergebnisse auf die Einhaltung nachstehender Bedingungen geachtet:

- Messung am nüchternen Kind
- Alkohol - und Sportkarenz von mindestens 24 Stunden

Die Erfüllung dieser geforderten Standardvoraussetzungen stellte in unserem Patientenkollektiv kein Problem dar, da definitionsgemäß nur Kinder mit Mucositis WHO Grad IV in die Studie aufgenommen wurden, die ohnehin nicht essen konnten und sich in einem zum Teil stark reduziertem Allgemeinzustand befanden.

Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage bei leicht erhöhtem Kopf und gespreizten Extremitäten. Während der Impedanzanalyse wurde die laufende Infusion kurzzeitig

abgestellt, um eine mögliche Ausdehnung des Wechselstromfeldes auf die angehängten Infusionsflüssigkeiten zu vermeiden.

2.4.2.3 Platzierung der Elektroden

Vor dem Anbringen der Hand – und Fußelektroden wurde die Haut mit Cutasept gereinigt und entfettet. Grundsätzlich wurde die Messung auf der rechten Körperseite durchgeführt.

Die Handelektroden wurden so aufgeklebt, dass die distale Fingerelektrode auf der Vertiefung zwischen 2. und 3. Fingergrundgelenk und die proximale Handelektrode über der tastbaren Vertiefung des Handgelenkspaltes auf Höhe des Processus styloideus der Ulna zu liegen kam.

Entsprechend wurden die Messelektroden am Fuß angebracht. Die distale Zehenelektrode wurde zwischen dem 2. und 3. Zehengrundgelenk und die proximale Fußelektrode auf dem Fußrücken in Höhe des Innenknöchels über der tastbaren Vertiefung des Sprunggelenkspaltes platziert.

Um den erforderlichen Mindestabstand von 3 cm zwischen den Elektroden beizubehalten, wurden bei sehr jungen Patienten mit kleinen Händen und Füßen die Elektroden der Länge nach halbiert.

2.5 Bestimmung der Laborparameter

Jeden Morgen wurde den Kindern im Rahmen der klinischen Routine Blut aus dem Hickman-Katheter entnommen und zur Untersuchung in das hauseigene Labor gesandt. Die Messung der Zytokine erfolgte eigenständig zu einem späteren Zeitpunkt und erforderte dazu das Tiefkühlen der abgeserten Blutproben bei – 80 °C.

Die Leukozyten wurden mit dem Gerät Coulter Micro Diff II der Firma Beckman Coulter GmbH Biomedical Research (Krefeld, Deutschland) bestimmt.

Zur Messung von C-reaktivem Protein (CRP), Harnstoff, Kreatinin, alkalischer Phosphatase, Albumin, Triglyceriden und Cholesterin wurde der Hitachi 912 Automatic Analyzer der Firma Roche Diagnostics (Basel, Schweiz) benutzt.

Die Laborparameter Eisen, Ferritin, Transferrin, Kupfer, Coeruloplasmin, Vitamin B12 und Folsäure wurden auf dem Cobas-Integra 800 (Roche Deutschland Holding GmbH), das Präalbumin dagegen auf dem Gerät Array der Firma Beckman Coulter GmbH Biomedical Research (Krefeld, Deutschland) analysiert.

Das Immunoassay Quantikine der Firma R&D Systems Inc. (Minneapolis, USA) ist ein solider Phasen-ELISA zum Nachweis von Zytokinen und wurde für die Bestimmung von Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA) und löslichem Tumornekrosefaktor-Rezeptor -II (sTNF RII) verwendet.

Das Hormon Leptin, das als Regulator der Nahrungsaufnahme gilt, wurde mit dem Milena Leptin Assay der Firma DPC Biermann (Bad Nauheim, Deutschland) gemessen.

2.6 Flüssigkeitersatztherapie (FT) versus parenterale Ernährung (PN)

Per Zufallsprinzip wurden die Kinder mit Mucositis WHO-Grad IV beim Ansetzen des Morphindauertropfes in zwei Gruppen randomisiert.

2.6.1 Flüssigkeitersatztherapie (FT) = Elektrolytgruppe (EL)

Die Kinder in der Gruppe mit Flüssigkeitersatztherapie erhielten eine alters- und bedarfsgerechte glukosehaltige Flüssigkeitssubstitution nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE 2000):

1 bis unter 4 Jahre	95ml/kg/Tag
4 bis unter 7 Jahre	75ml/kg/Tag
7 bis unter 10 Jahre	60ml/kg/Tag
10 bis unter 13 Jahre	50ml/kg/Tag
13 bis unter 19 Jahre	40ml/kg/Tag

Die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium wurden bei Bedarf der 1:1-Standardlösung (NaCl 0,45%, Glucose 2,5%) beigemischt und entsprechend den aktuellen Werten bei der täglichen Blutentnahme angepasst.

2.6.2 Parenterale Ernährung (= parenteral nutrition, PN)

Für die Kinder in der Gruppe mit parenteraler Ernährung wurde zunächst der Energiebedarf pro Tag nach folgender Tabelle ermittelt (nach DGE - Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin - 2000):

1 bis unter 4 Jahre	90kcal/kg/Tag
4 bis unter 7 Jahre	80kcal/kg/Tag
7 bis unter 10 Jahre	70kcal/kg/Tag
10 bis unter 13 Jahre	60kcal/kg/Tag
13 bis unter 15 Jahre	50kcal/kg/Tag
15 bis unter 19 Jahre	45kcal/kg/Tag

Über 50% der Gesamtenergiezufuhr wurde durch Kohlehydrate abgedeckt, entsprechend 5-10g/kg/Tag Glucose.

Die tägliche Fettgabe betrug 1,5-2g/kg/Tag und der Fettanteil an der Gesamtenergiezufuhr errechnete sich nach folgender Tabelle:

1 bis unter 4 Jahre	35-46%
4 bis unter 15 Jahre	35-40%
15 bis unter 19 Jahre	35%

Die Zufuhr von Aminosäuren richtete sich nach folgender Bedarfsaufstellung:

1 bis unter 4 Jahre	1,5-2,0g/kg/Tag
4 bis unter 19 Jahre	1,3-1,8g/kg/Tag

Die Flüssigkeitssubstitution wurde entsprechend den Empfehlungen der DGE 2000 wie in der Elektrolytgruppe gehandhabt:

1 bis unter 4 Jahre	95ml/kg/Tag
4 bis unter 7 Jahre	75ml/kg/Tag
7 bis unter 10 Jahre	60ml/kg/Tag
10 bis unter 13 Jahre	50ml/kg/Tag
13 bis unter 19 Jahre	40ml/kg/Tag

Auch in der PN-Gruppe erfolgte eine Versorgung mit den Elektrolyten Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium nach Bedarf und aktuellen Blutwerten.

2.7 Prophylaktische Maßnahmen

Alle teilnehmenden Kinder reinigten ihre Mundhöhle mindestens viermal täglich mit einer Chlorhexidin-Lösung (Schmid et al 2006).

Patienten, die seropositiv für das Herpes simplex Virus (HSV) waren, erhielten prophylaktisch Aciclovir intravenös (30 mg/kg/Tag in 2-3 Einzeldosen, Schmid et al 2006).

G-CSF (Granulozyten stimulierender Faktor) wurde in der PN-Gruppe fünf Patienten prophylaktisch verabreicht, in der FT-Gruppe vier Patienten (5-10 µg/kg/Tag über eine Stunde intravenös, Schmid et al 2006).

2.8 Definition einer Infektion und Berechnung der Antibiotikadage

Das Vorliegen einer Infektion wurde diagnostiziert, sobald in der Blut-, Stuhl- oder Urinkultur der Nachweis von Bakterien, Viren oder Pilzen erfolgte (Schmid et al 2006).

Mit einer empirischen intravenösen Antibiotikatherapie (Ceftazidim und Tobramycin) wurde begonnen, wenn Fieber – definiert als Körpertemperatur $> 38,5^{\circ}$ – auftrat. Im Falle eines Nichtentfiebers auf diese Standardmaßnahme wurde die antibiotische

Therapie in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik erweitert. Die Berechnung der Antibiotikatage erfolgte, indem die Anzahl der Tage jedes einzelnen Antibiotikums, das in der Phase der Mucositis gegeben wurde, addiert wurden (Schmid et al 2006).

2.9 Statistik

2.9.1 Mann-Whitney-U-Test

Der Vergleich zum Ausgangszustand erfolgte für alle Variablen mit dem Mann-Whitneys U-Test. Es handelt sich hierbei um einen Rang-Test bei fehlender Normalverteilung.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt.

2.9.2 Varianzanalyse

Die Varianzanalyse ist das wichtigste Analyseverfahren zur Auswertung von Experimenten. Sie kann sowohl zum Vergleich mehrerer Gruppen als auch zur Ermittlung von Einflussfaktoren, deren Interaktionseffekten und Kovariaten eingesetzt werden. Generell beruht die Varianzanalyse auf dem Vergleich von Varianzen (mittlere Summe der Abweichungsquadrate (Einzelwert – Mittelwert)²) innerhalb bzw. zwischen den Faktorstufen eines oder mehrerer Faktoren und der Gesamtvarianz mit Hilfe der F-Statistik (Backhaus et al 2003).

Obwohl die Varianzenhomogenität und die Normalverteilung der Daten formale Voraussetzungen der Varianzanalyse sind, ist sie gegenüber Verletzungen dieser Voraussetzungen relativ robust.

Da die Varianzenhomogenität bei den vorliegenden Daten nicht immer gegeben ist, wird die Irrtumswahrscheinlichkeit auf $\alpha=0,01$ festgelegt (Bühl et al 2000).

Die Varianzanalyse wurde mit der SPSS-Software (SPSS Inc., Chicago II, USA) durchgeführt.

2.9.3 Kontingenztafeln

Zusammenhänge mit Daten, die der Nominalskala angehören, werden in Kontingenztafeln analysiert. Diese wurden mit dem χ^2 -Homogenitätstest (nxm-Entsprechung zum Vierfeldertest χ^2 -Test) untersucht. Dieser Test analysiert, ob die Daten innerhalb der Zellen entsprechend der Gruppenstärken verteilt sind (=homogen) oder nicht. Nullhypothese war Homogenität, Alternativhypothese Inhomogenität. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha=0,05$ zugrunde gelegt (Sachs 1992).

2.9.4 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ist ein statistisches Verfahren, das die Länge von Zeitdauern zwischen zwei Ereignissen (hier: Beginn und Ende) vergleicht und dabei Fälle berücksichtigt, für die das zweite Ereignis nicht eintritt.

Die Funktion gibt die Wahrscheinlichkeit zu einem Zeitpunkt an, dass für einen Probanden ein bestimmter Zustand vorliegt.

Bei der Analyse der Überlebenszeiten wurde der Einfluss des Faktors Ernährungsregime untersucht.

Bei Vergleichen der Zeiten kam der Log-Rank-Test zum Einsatz. Nullhypothese war ein fehlender Unterschied, Alternativhypothese ein vorhandener Unterschied. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ausgangsstatus

In einer Voranalyse wurde zunächst untersucht, ob Körpergewicht, Gesamtkörperwasser, fettfreie Masse, Phasenwinkel und alle Laborwerte bereits im Ausgangszustand – zu Beginn der Stomatitis – differierten. Hierzu wurden die Ausgangswerte sämtlicher Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Unterschied getestet. Die zugrunde gelegte Irrtumswahrscheinlichkeit betrug $\alpha=0,05$.

Weder für die Körperzusammensetzung noch für die Laborparameter ergab sich zum Zeitpunkt des Ausgangsstatus eine Differenz zwischen den Patienten, die später parenteral ernährt wurden, und denjenigen, die eine Elektrolytlösung erhielten.

3.2 Ernährungsstatus

3.2.1 Körpergewicht

Für die Veränderungen des Körpergewichtes gegenüber dem Ausgangsstatus zu Beginn der Stomatitis wurden im Verlauf der Beobachtungszeit signifikante Einflüsse des Ernährungsregimes nachgewiesen (s. Abb. 3).

Unter parenteraler Ernährung tritt im Verlauf der Stomatitis eine signifikante Zunahme des Körpergewichtes ein – verglichen mit dem Ausgangswert (Tag 10 vs. Tag 1, $p < 0,001$) und verglichen mit der FT-Gruppe ($p < 0,005$).

Für die Kinder in der Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie dagegen konnte man keine signifikante Änderung des Körpergewichtes feststellen ($p = 0,321$). Die täglichen Schwankungen liegen hier im erwarteten Bereich (Schmid et al 2006).

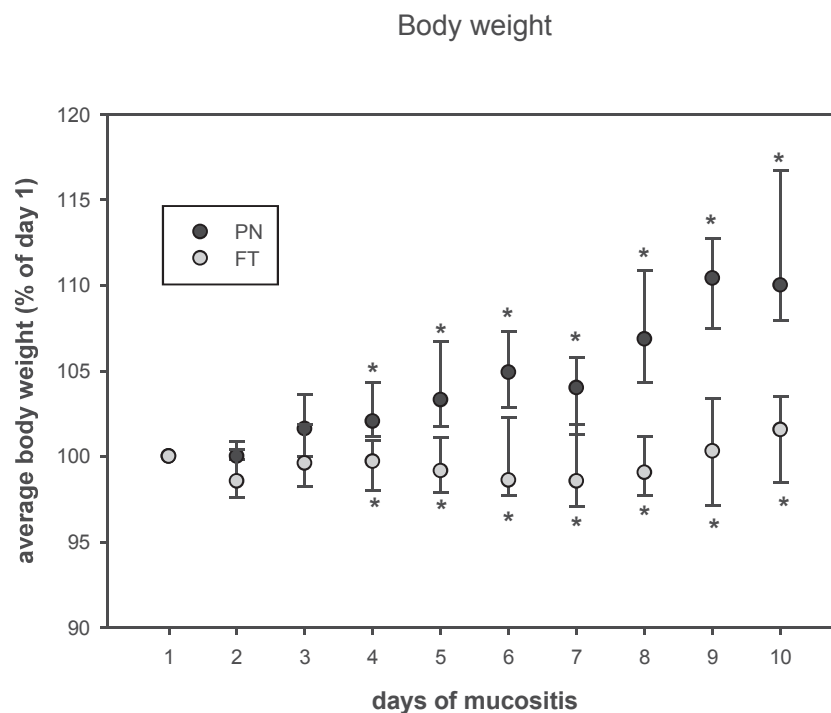


Abbildung 3: Boxplot für die Änderung des Körpergewichtes gegenüber dem Ausgangsgewicht in Abhängigkeit vom Ernährungsregime (Schmid et al 2006)
* delineates statistically significant difference between the two groups ($p < 0.05$).
Data are presented as median, 25th and 75th percentile (whiskers).

3.2.2 Gesamtkörperwasser

Das Gesamtkörperwasser wurde mit Hilfe der Bioelektrischen Impedanzanalyse als Absolutwert in Litern (= Kilogramm) ermittelt. Um die Änderungen des Gesamtkörperwassers in unserem Patientenkollektiv mit einem Alter zwischen 2 und 17 Jahren vergleichen zu können, wurde der Absolutwert in Relation zum Körpergewicht gesetzt und als prozentualer Wasseranteil angegeben (s. Abb. 4).

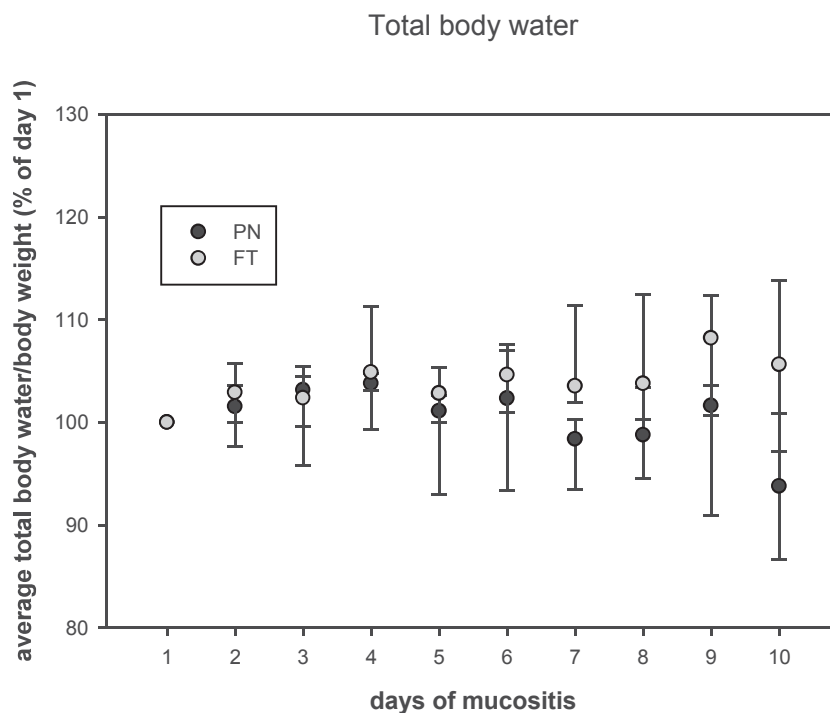


Abbildung 4: Boxplot für die Variable prozentualer Wasseranteil in Prozent von Tag 1 (Schmid et al 2006)

No statistically significant difference between the two groups.

Data are presented as median, 25th and 75th percentile (whiskers).

Abbildung 4 verdeutlicht, dass in der FT-Gruppe der prozentuale Wasseranteil zunimmt ($p=0,034$, Tag 1 im Vergleich zu Tag 10), während in der Gruppe mit parenteraler Ernährung das Gesamtkörperwasser abnimmt ($p=0,006$, Tag 1 im Vergleich zu Tag 10). Allerdings ist der Einfluss des Ernährungsregimes auf das Gesamtkörperwasser im Verlauf der Stomatitis statistisch nicht signifikant (Schmid et al 2006).

3.2.3 Fettfreie Masse

Die fettfreie Masse wurde mit den Daten der Bioelektrischen Impedanzanalyse nach der Formel von Goran berechnet.

Auch hier wurde der erhaltene Absolutwert zur besseren Vergleichbarkeit auf das Körpergewicht bezogen und so der prozentuale Anteil an fettfreier Masse berechnet.

Es zeigt sich, dass bei den Kindern mit parenteraler Ernährung die fettfreie Masse gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf abnimmt ($p=0,02$, Tag 1 im Vergleich zu Tag 10), bei den Kindern mit Flüssigkeitsersatztherapie dagegen zunimmt ($p=0,03$, Tag 1 im Vergleich zu Tag 10). Diese Unterschiede in Abhängigkeit vom Ernährungsregime waren jedoch statistisch nicht signifikant (s. Abb. 5, Schmid et al 2006).

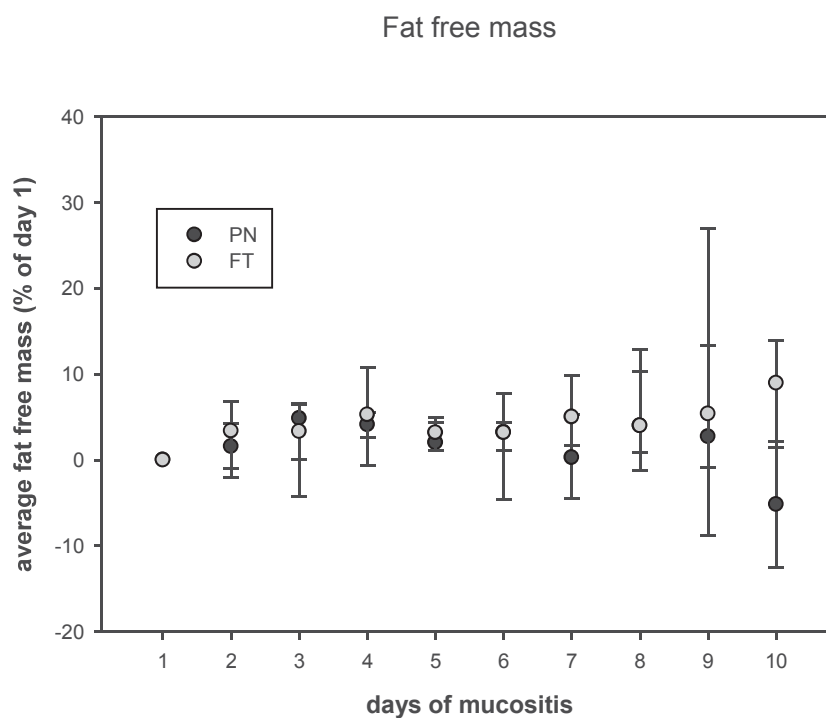


Abbildung 5: Verlauf des prozentualen Anteils der fettfreien Masse im Vergleich zum Ausgangswert in Abhängigkeit vom Ernährungsregime (Schmid et al 2006)

No statistically significant difference between the two groups.

Data are presented as median, 25th and 75th percentile (whiskers).

3.2.4 Phasenwinkel

Der Phasenwinkel, der einen direkten Messparameter („Rohwert“) der Bioelektrischen Impedanzanalyse darstellt, ist direkt proportional zur Körperzellmasse.

Im Verlauf der Stomatitis bleibt der Phasenwinkel in der PN-Gruppe weitgehend konstant ($p=0,51$, Tag 1 im Vergleich zu Tag 10). In der Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie nahm der Phasenwinkel leicht ab ($p=0,09$). Insgesamt konnte man somit keinen statistisch signifikanten Einfluss des Ernährungsregimes auf die Körperzellmasse ausmachen (Schmid et al 2006).

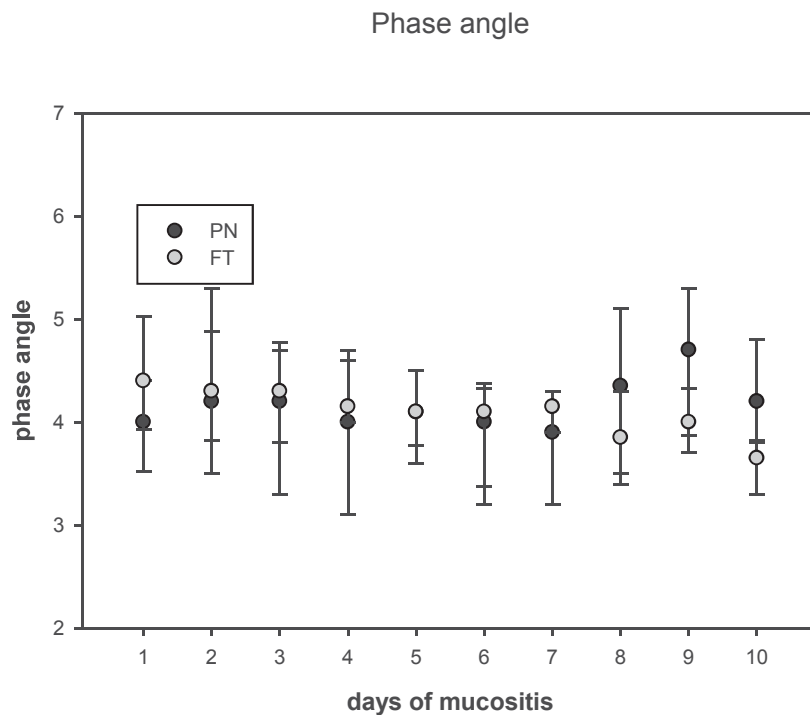


Abbildung 6: Phasenwinkel im Verlauf der Stomatitis in Abhängigkeit vom Ernährungsregime (Schmid et al 2006)

No statistically significant difference between the two groups.

Data are presented as median, 25th and 75th percentile (whiskers).

Auffallend ist allerdings, dass die Werte des Phasenwinkels in beiden Patientengruppen häufig unter den in der Literatur angegebenen Normbereichen liegen.

3.2.5 Körperzusammensetzung im Überblick

Im Verlauf der Stomatitis zeigen die Kinder mit parenteraler Ernährung eine signifikante Zunahme des Körpergewichtes im Vergleich zum Ausgangsgewicht ($p < 0,001$, Tag 1 im Vergleich zu Tag 10) und im Vergleich zur Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie ($p < 0,005$). Da der prozentuale Anteil an Gesamtkörperwasser ($p = 0,006$), sowie die fettfreie Masse signifikant abnehmen ($p = 0,02$), liegt die Schlussfolgerung nahe, dass der Anstieg des Körpergewichtes durch eine Erhöhung des Fettanteils bedingt ist (Schmid et al 2006).

Die Kinder mit Flüssigkeitsersatztherapie weisen im Verlauf der Stomatitis eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils an Gesamtkörperwasser ($p = 0,034$) und fettfreier Masse ($p = 0,03$) auf. Bei weitgehend konstantem Körpergewicht verlieren die Kinder in dieser Gruppe somit Fett (Schmid et al 2006).

3.3 Laborwerte

3.3.1 Leukozyten

Um einen möglichen Einfluss parenteraler Ernährung auf die Leukozyten im Verlauf der Stomatitis aufzeigen zu können, wurde die Zeitdauer bis zur Erholung der Leukozytenzahl in Abhängigkeit des Ernährungsregimes verglichen.

Als Erholung der Leukozytenzahl (white blood cell recovery) wurde der Zeitpunkt definiert, an dem die Anzahl der Leukozyten im Blut den Wert $1000/\mu\text{l}$ erreichte bzw. überschritt.

Eine prophylaktische Gabe von G-CSF erhielten fünf Kinder der PN-Gruppe für durchschnittlich 4 Tage und vier Kinder der FT-Gruppe für durchschnittlich 8 Tage. Da sich die G-CSF-Gabe in beiden Gruppen nicht signifikant unterschied, konnte ausgeschlossen werden, dass Abweichungen im Leukozytenanstieg auf die Wirkung von G-CSF zurückzuführen sind.

Im Median dauerte es sowohl in der PN-Gruppe, als auch in der FT-Gruppe 4 Tage, bis die Leukozyten den Wert $1000/\mu\text{l}$ erreichten. Ein Benefit der parenteralen Ernährung auf den Leukozytenanstieg konnte somit nicht nachgewiesen werden (s. Abb. 7, Schmid et al 2006).

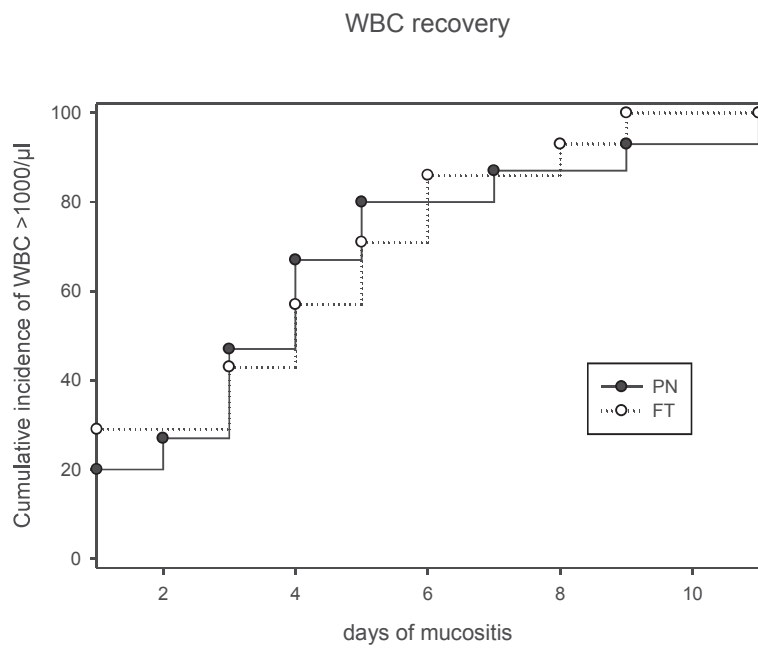


Abbildung 7: Erholung der Leukozyten (white blood cell recovery). Kumulative Inzidenz von Patienten, deren Leukozyten den Wert 1000/ μ l im Verlauf der Stomatitis erreichten (Schmid et al 2006).

Die Kurven beginnen nicht bei 0% und enden nicht bei 100%, da manche Patienten bereits zu Beginn der Studie Werte $> 1000/\mu$ l aufwiesen, manche dagegen den Wert auch am Ende der Studie nicht erreichten.

3.3.2 Konventionelle Laborparameter mit signifikanten Ergebnissen

3.3.2.1 Albumin

Unabhängig vom Ernährungsregime sinken die Albuminwerte im Verlauf der Stomatitis ab und liegen bereits am zweiten Tag unterhalb des Normwertes von 3,2g/dl.

Es zeigt sich allerdings, dass Albumin vor allem bei Vorliegen einer Infektion verringert ist ($p < 0,005$) und bei zusätzlicher lokaler Entzündung der Hickman-Katheter-Eintrittsstelle besonders niedrige Werte erreicht ($p < 0,002$, s. Abb. 8).

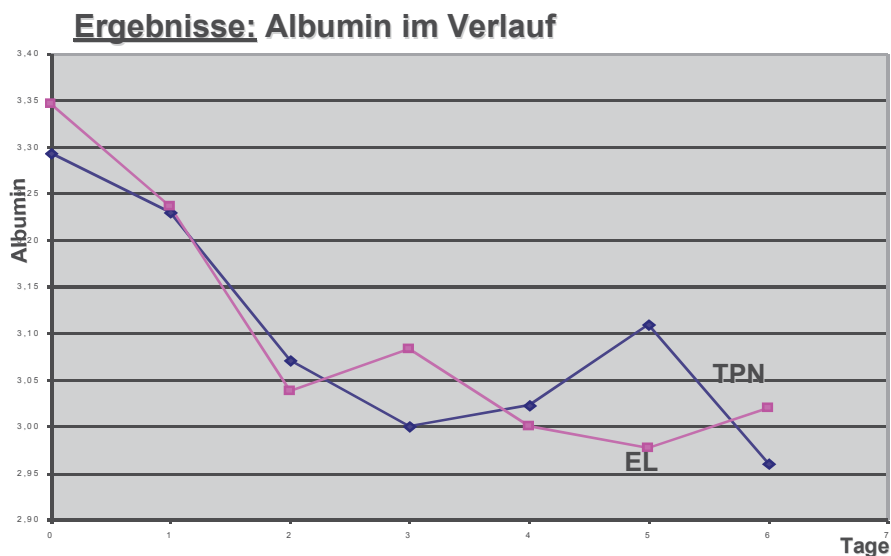


Abbildung 8: Albuminwerte im Verlauf der Stomatitis in Abhängigkeit vom Ernährungsregime

Blaue Linie: TPN (total parenteral nutrition) = PN (parenteral nutrition)

Rosa Linie: EL (Elektrolytlösung) = FT (Flüssigkeitsersatztherapie)

3.3.2.2 Kupfer

Das Ernährungsregime spielt für den Kupfergehalt im Verlauf der Stomatitis keine Rolle. Signifikanten Einfluss ($p < 0.002$) auf die Kupferwerte hat allerdings das Vorliegen einer Infektion. Hier kommt es zu einer regelrechten Entgleisung des Kupferhaushaltes.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass bei den Kindern mit parenteraler Ernährung auch Kupfer zugeführt wurde. Zur Anwendung kamen die Spurenelementpräparate Peditrace® oder Inzolen infantibus®, die 20 bzw. 32 $\mu\text{g/ml}$ Cu^{2+} enthielten.

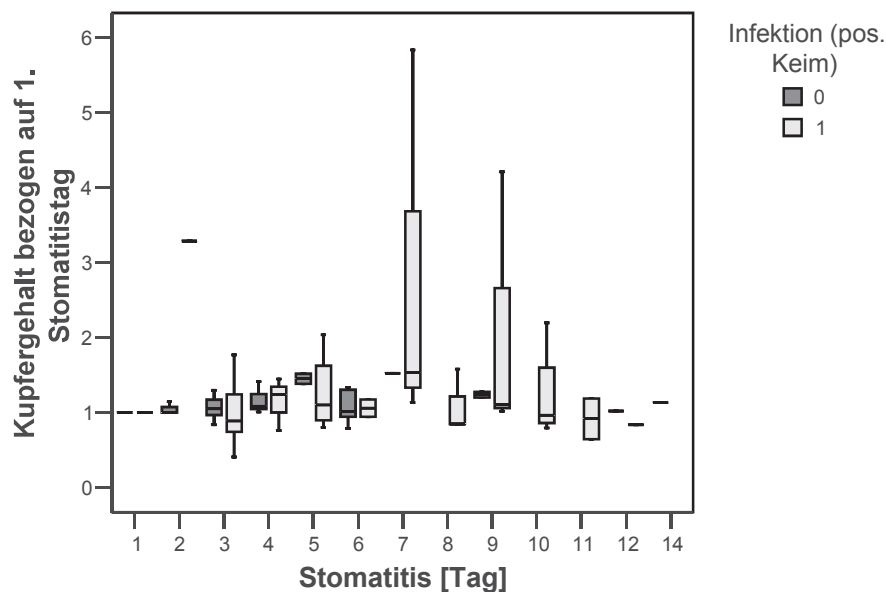


Abbildung 9: Boxplot (Min – 25%-Perzentil – Median – 75%-Perzentil – Maximum – Ausreißer) für den Kupfergehalt (normiert auf den Anfangswert) in Abhängigkeit vom Tag der Stomatitis und dem Vorliegen eines Keimnachweises
Infektion 0 = keine Infektion, Keimnachweis liegt nicht vor
Infektion 1 = Infektion, Keimnachweis liegt vor

3.3.2.3 Leptin

Bei den parenteral ernährten Patienten ist der Leptingehalt höher als bei den Kindern mit Flüssigkeitssubstitution ($p < 0,005$). Dieser Effekt zeigt sich bei allen Erkrankungsgruppen.

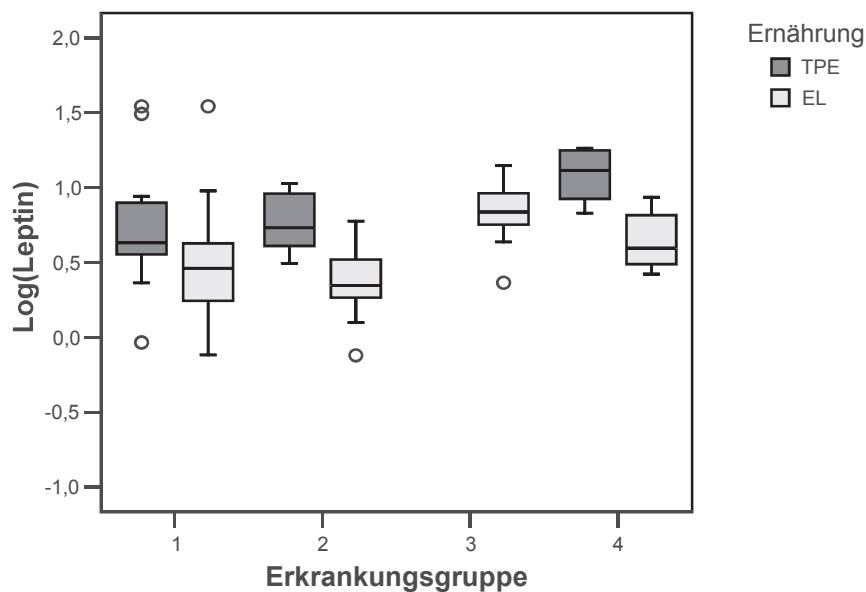


Abbildung 10: Boxplot (Min – 25%-Perzentil – Median – 75%-Perzentil – Maximum – Ausreißer) für die Variable Leptin in Abhängigkeit von der Erkrankungsgruppe und dem Ernährungsregime

Gruppe 1: Leukämien (14 Patienten)

Gruppe 2: Non-Hodgkin-Lymphome (9 Patienten)

Gruppe 3: M. Hodgkin (2 Patienten)

Gruppe 4: solide Tumoren (5 Patienten)

TPE (total parenterale Ernährung) = PN (parenteral nutrition)

EL (Elektrolytgruppe) = FT (Flüssigkeitsersatztherapie)

Eine Analyse der Leptinwerte bezogen auf die Anfangswerte war nicht möglich, da zu diesem Zeitpunkt häufig Werte = 0, also unterhalb der Nachweisgrenze, vorlagen.

3.3.3 Konventionelle Laborparameter ohne signifikante Ergebnisse

3.3.3.1 Präalbumin

Das Präalbumin sinkt in den ersten Tagen der Stomatitis unabhängig vom Ernährungsregime zunächst ab, steigt aber in der Gruppe mit parenteraler Ernährung ab dem dritten Tag wieder weitgehend kontinuierlich an, um schließlich am sechsten Tag annähernd den Ausgangswert zu erreichen. Ab dem vierten Tag der Stomatitis stabilisieren sich dann auch in der Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie die Präalbuminwerte, liegen aber insgesamt doch deutlich unterhalb des Ausgangsniveaus.

Dieser Unterschied im Verlauf erweist sich jedoch in der Varianzanalyse als statistisch nicht signifikant.

Auffallend ist noch, dass sämtliche Präalbuminwerte bereits zu Beginn und dann auch im weiteren Verlauf der Stomatitis unterhalb des Normbereiches von 20-40 mg/dl liegen.

Ergebnisse: Präalbumin im Verlauf

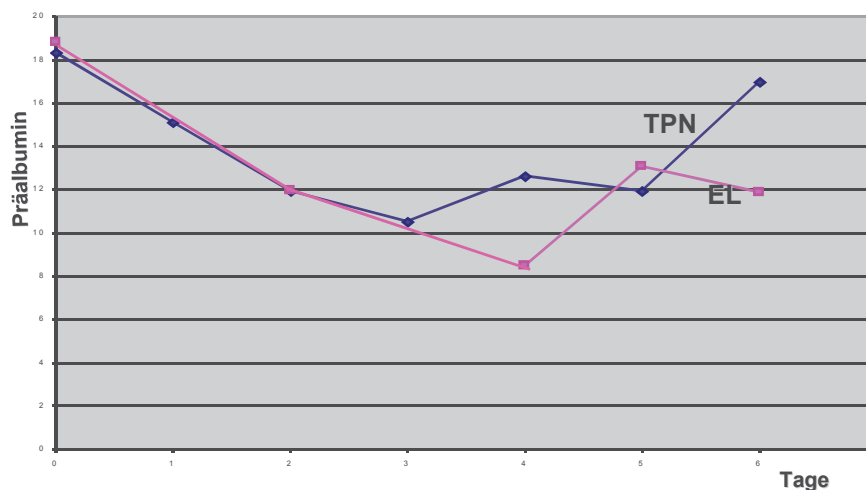


Abbildung 11: Präalbumin im Verlauf der Stomatitis in Abhängigkeit vom Ernährungsregime

Blaue Linie: TPN (total parenteral nutrition) = PN (parenteral nutrition)

Rosa Linie: EL (Elektrolytlösung) = FT (Flüssigkeitsersatztherapie)

3.3.3.2 Folsäure

Mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ in der Varianzanalyse scheint das Ernährungsregime im Verlauf der Stomatitis Einfluss auf die Folsäurewerte zu haben. In der Boxplotdarstellung allerdings erscheinen die Unterschiede bezüglich des Ernährungsregimes nicht systematischer Natur und werden deshalb als Zufallsbefund gewertet.

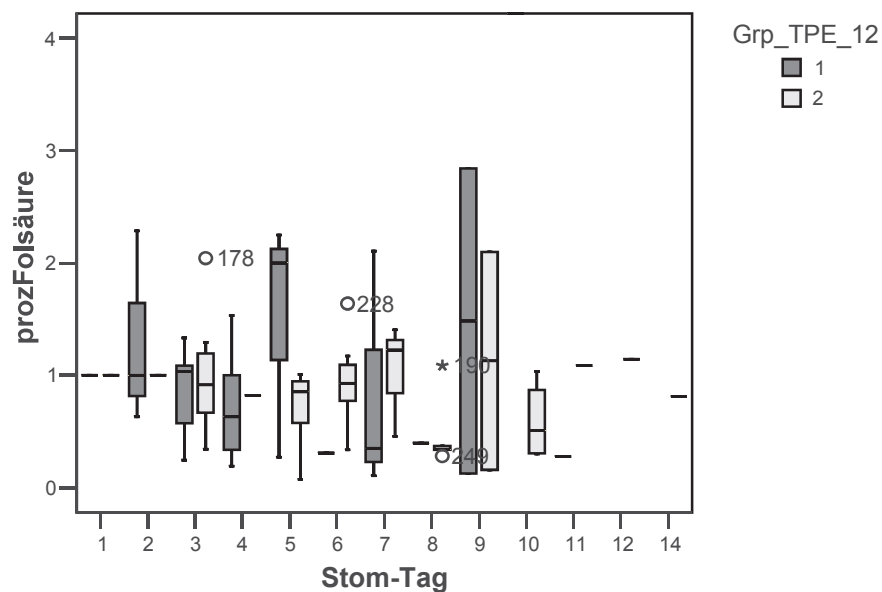


Abbildung 12: Boxplot (Min – 25%-Perzentil – Median – 75%-Perzentil – Maximum – Ausreißer) für die Variable Folsäure in Abhängigkeit vom Stomatistag und dem Ernährungsregime

1: TPE (total parenterale Ernährung) = PN (parenteral nutrition)

2: FT (Flüssigkeitsersatztherapie)

3.3.3.3 TNF-R2

TNF-R2 zeigt im Verlauf der Stomatitis eine Abhängigkeit von der Erkrankungsgruppe. Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen weisen nach etwa einer Woche erhöhte Werte auf ($p < 0,005$). Inwieweit dieser Signifikanznachweis allerdings klinische Relevanz besitzt, kann nicht beurteilt werden, da insgesamt zu wenig Proben zur Verfügung standen.

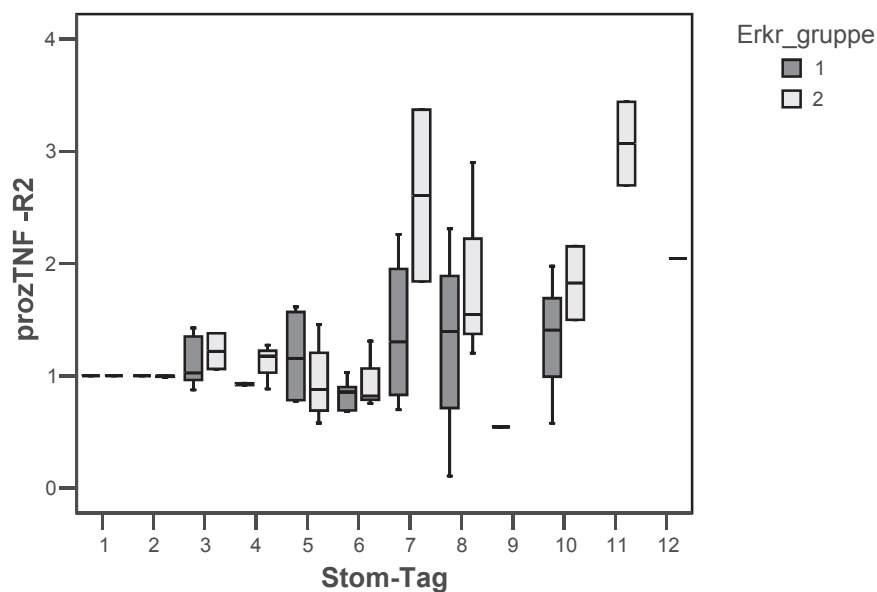


Abbildung 13: Boxplot (Min – 25%-Perzentil – Median – 75%-Perzentil – Maximum – Ausreißer) für die Variable TNF-R2 (bezogen auf den Ausgangswert) in Abhängigkeit vom Stomatitistag und der Erkrankungsgruppe - nur für die Gruppen 1 (Leukämien) und 2 (Non-Hodgkin-Lymphome)

3.3.3.4 Sonstige Laborparameter

Für die Parameter CRP, Kreatinin, Harnstoff, Eisen, Ferritin, Transferrin, Triglyceride, Cholesterin, alkalische Phosphatase, Coeruloplasmin, Vitamin B12 und IL-1-RA ergab sich in der Varianzanalyse kein erkennbarer Einfluss der getesteten Faktoren. Insbesondere zeigten sich diese Laborparameter unabhängig vom Ernährungsregime.

3.4 Ermittlung von gruppenunterschiedlichen Zeitdauern

Folgende Tabelle 3 zeigt einen Überblick über die stationäre Krankenhausverweildauer, die Dauer des intravenösen Morphinbedarfes und die Verschiebung des nächsten Chemotherapieblockes in Abhängigkeit vom Ernährungsregime.

Ernährungsregime	KH-Tage	Tage mit i.v. Opioidgabe	Verschiebung Chemotherapie in Tagen
PN	14	5	6
FT	13	6	5
Unterschied (Log-Rank-Test)	n.s. p=0,0817	n.s. p=0,345	n.s. p=0,627

Tabelle 3: Vergleich der medianen Zeitdauern: Krankenhausverweildauer, Tage mit intravenöser Opioidgabe, Verschiebung der Chemotherapie in Tagen

Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Ernährungsgruppen hinsichtlich der stationären Krankenhausverweildauer, der Dauer des intravenösen Morphinbedarfes und der zeitgerechten Fortführung der Chemotherapie (Schmid et al 2006).

Folgende Abbildungen verdeutlichen die Verhältnisse:

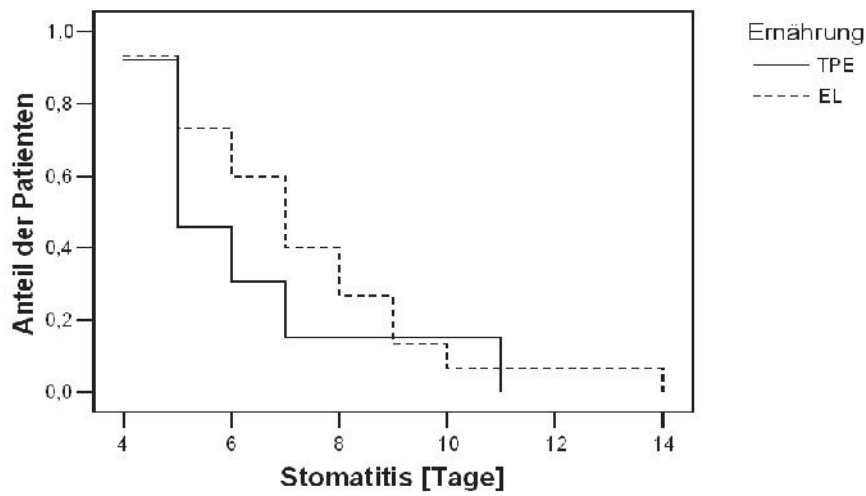


Abbildung 14: Anteil der Patienten mit Morphinbedarf im Verlauf der Stomatitis in Abhängigkeit des Ernährungsregimes

TPE (total parenterale Ernährung) = PN (parenteral nutrition)

EL (Elektrolytgruppe) = FT (Flüssigkeitsersatztherapie)

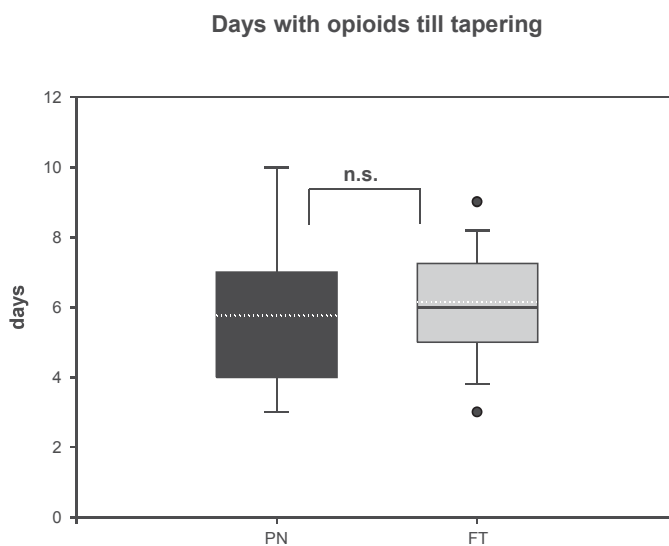


Abbildung 15: Anzahl der Tage mit intravenöser Opioidgabe bis zur Reduktion in Abhängigkeit des Ernährungsregimes (Schmid et al 2006)

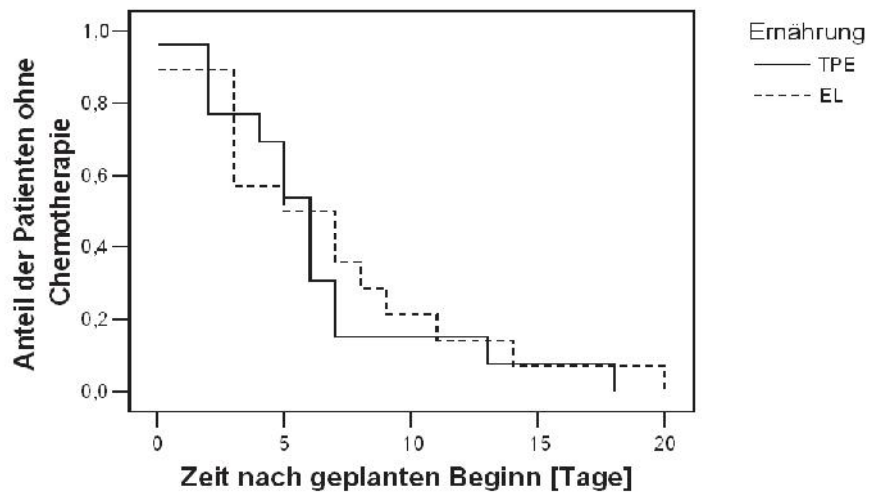


Abbildung 16: Anteil der Patienten ohne Chemotherapie in der Zeit nach ursprünglich geplantem Beginn der Therapie

TPE (total parenterale Ernährung) = PN (parenteral nutrition)

EL (Elektrolytgruppe) = FT (Flüssigkeitsersatztherapie)

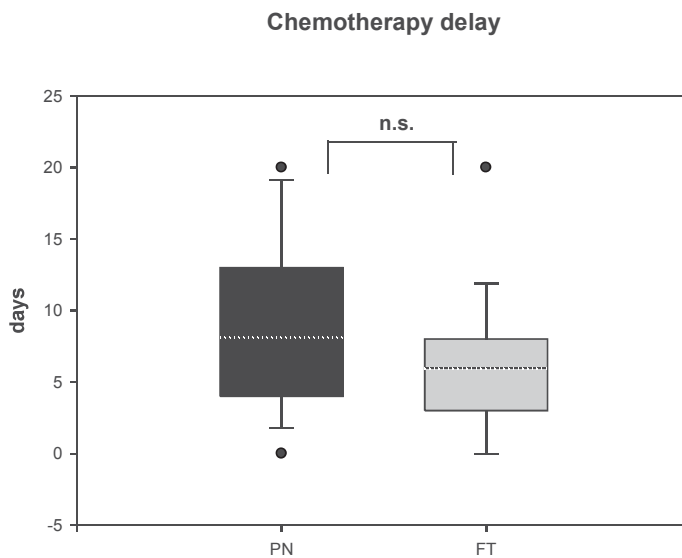


Abbildung 17: Verschiebung der Chemotherapie in Tagen in Abhängigkeit des Ernährungsregimes (Schmid et al 2006)

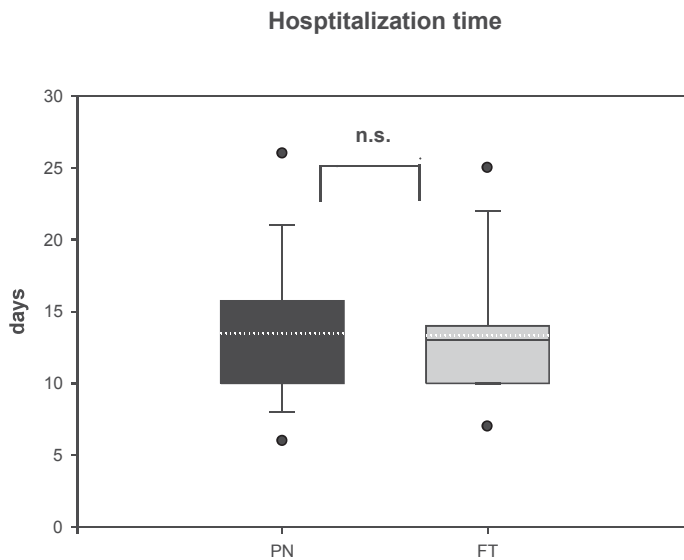


Abbildung 18: Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen in Abhängigkeit des Ernährungsregimes (Schmid et al 2006)

3.5 Ermittlung von gruppenunterschiedlichen Infektionszahlen

Die mediane Anzahl an Tagen mit Fieber – definiert als Körpertemperatur $> 38,5^\circ$ – betrug in der PN-Gruppe 2, in der EL-Gruppe 3. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Schmid et al 2006).

Im Median erhielten die Patienten der PN-Gruppe insgesamt 34 Tage eine intravenöse Antibiose, die Patienten der EL-Gruppe 33 Tage. Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,537$, Schmid et al 2006). Berechnet wurden die Tage mit intravenöser Antibiose, indem die Anzahl der Tage jedes einzelnen Antibiotikums, das in der Phase der Mucositis gegeben wurde, addiert wurden. Daher ist die Anzahl der Tage mit intravenöser Antibiose höher als die stationäre Krankenhausverweildauer.

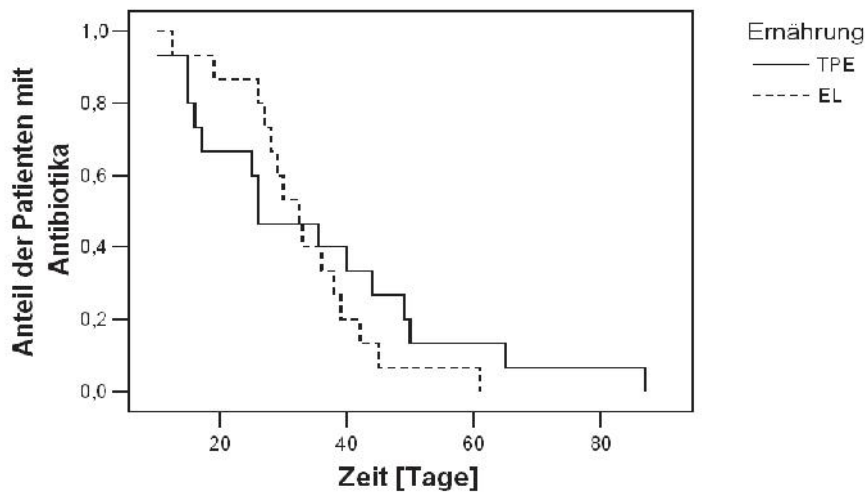


Abbildung 19: Anteil der Patienten mit Antibiotika in Abhängigkeit vom Ernährungsregime
 TPE (total parenterale Ernährung) = PN (parenteral nutrition)
 EL (Elektrolytgruppe) = FT (Flüssigkeitsersatztherapie)

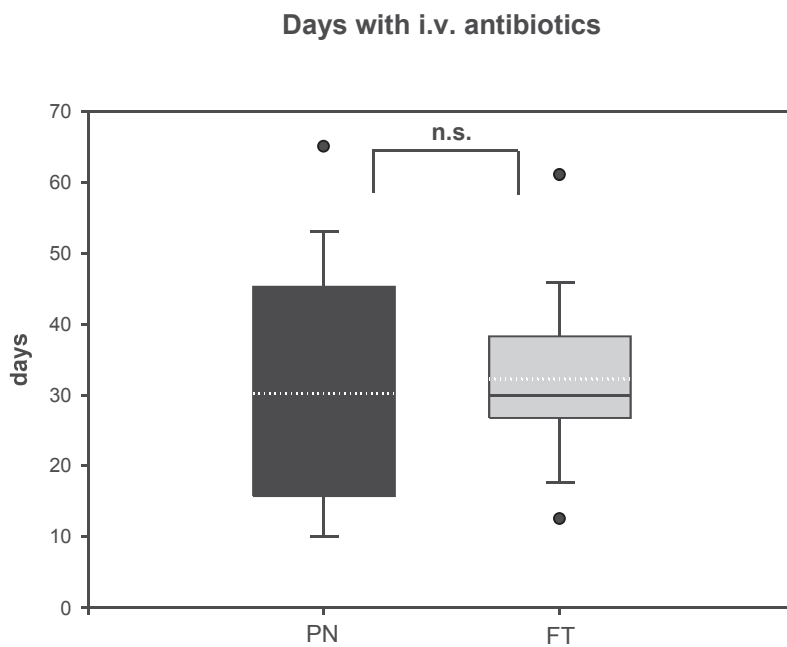


Abbildung 20: Tage mit intravenöser Antibiotikagabe in Abhängigkeit des Ernährungsregimes (Schmid et al 2006)

Im Falle der parenteralen Ernährung liegen weniger lokale Infektionen an der Hickman-Katheter-Eintrittsstelle vor. 4 Patienten der PN-Gruppe weisen eine derartige lokale Infektion auf, im Gegensatz zu 6 Patienten der FT-Gruppe. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,439$, Schmid et al 2006).

Unter parenteraler Ernährung traten allerdings mehr Infektionen mit positiver Blut-, Stuhl- oder Urinkultur auf. Bei 8 Kindern aus der PN-Gruppe (53%) wurde eine kulturpositive Infektion diagnostiziert - im Vergleich zu 4 Kindern in der Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie (27%). Dieser Unterschied ist jedoch fallzahlbedingt nicht signifikant ($p=0,136$, Schmid et al 2006).

Ernährungsregime	PN	FT
Tage mit Fieber	2	3
Tage mit intravenöser Antibiotikagabe	34	33
Lokale Infektion des Hickman-Katheters	4 (26,7%)	6 (40%)
Infektionen mit positiver Kultur	8 (53%)	4 (27%)
Erreger (bei einigen Patienten mehr als ein Erreger nachweisbar)	Bakteriämie (2) Oropharyngeale Candidiasis (2) Clostridium difficile Enteritis (2) Virale Enteritis (2) Invasive Mykose (1)	Bakteriämie (2) Oropharyngeale Candidiasis (1) Clostridium difficile Enteritis (1) Virale Enteritis (1) Harnwegsinfekt (1)

Tabelle 4: Zusammenhang Ernährungsregime – Tage mit Fieber, Tage mit intravenöser Antibiotikagabe und Inzidenz einer Infektion (Schmid et al 2006)

4. DISKUSSION

4.1 Ernährungsstatus im Verlauf der Stomatitis

4.1.1 Bioelektrische Impedanzanalyse: Körperzusammensetzung im Verlauf der Stomatitis

Bei den täglichen Gewichtskontrollen im Verlauf der Stomatitis zeigten die Kinder mit parenteraler Ernährung eine signifikante Zunahme ihres Körpergewichtes. Die ebenfalls täglich durchgeführte bioelektrische Impedanzanalyse ergab eine signifikante Abnahme für den prozentualen Anteil an Gesamtkörperwasser. Im Verlauf der Stomatitis nahm die - nach Goran berechnete fettfreie Masse (Goran et al 1993) - unter parenteraler Ernährung ebenfalls signifikant ab. Zur Beurteilung der Körperzellmasse (BCM) wurde der Phasenwinkel bei einer Frequenz von 50kHz benutzt. Als direkter Messparameter der bioelektrischen Impedanzanalyse ist der Phasenwinkel wenig anfällig für messtechnische Probleme und zudem unabhängig von Formeln (Dörhöfer et al 2003). Der Phasenwinkel blieb im Verlauf der Stomatitis von der parenteralen Ernährung unbeeinflusst und lag konstant bei Werten zwischen 4° und 5°. Dies bedeutet, dass die deutliche Zunahme des Körpergewichtes unter parenteraler Ernährung nicht auf einer gewünschten Erhöhung der Körperzellmasse, sondern auf einem Anstieg der Fettmasse beruhte (Schmid et al 2006).

Bei den Kindern, die lediglich eine Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution erhielten, veränderte sich das Körpergewicht im Verlauf der Stomatitis dagegen nicht. In der bioelektrischen Impedanzanalyse fand sich eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils an Gesamtkörperwasser. Einen ganz ähnlichen Kurvenverlauf mit signifikanter Zunahme zeigte auch die nach Goran berechnete fettfreie Masse. Der Phasenwinkel als direktes Maß für die Körperzellmasse nahm im Verlauf der Stomatitis leicht ab. Folglich war die Zunahme der fettfreien Masse flüssigkeitsbedingt. Da die Kinder aber ihr Körpergewicht im Verlauf der Stomatitis auf konstantem Niveau hielten, musste die Fettmasse abgenommen haben (Schmid et al 2006).

Von Bedeutung zur Klärung der Frage, ob parenterale Ernährung einer Flüssigkeitersatztherapie im Verlauf einer Chemotherapie-induzierten Stomatitis überlegen ist, ist zudem die Tatsache, dass die Körperzellmasse unabhängig vom Ernährungsregime in unserer Studie relativ konstant blieb. Allerdings lagen die

Phasenwinkel mit 4° bis 5° in beiden Ernährungsgruppen unterhalb der Normwerte für einen ausreichenden (>5°) oder gar guten (>6°) Ernährungszustand. Werte von 5,5° bis 5,9° bei Frauen und 6,0° bis 6,4° bei Männern finden sich beim Großteil der Bevölkerung und spiegeln einen befriedigenden Ernährungsstatus wider, der eine Grundversorgung mit Makronährstoffen wahrscheinlich gewährleistet. Erst Phasenwinkel mit noch höheren Werten weisen auf einen guten beziehungsweise sehr guten Ernährungszustand hin.

Die Kinder unserer Studie dagegen haben - unabhängig vom Ernährungsregime - überwiegend Werte unter 5°, zum Teil auch unter 4°, was als Zeichen einer mangelhaften Ernährungssituation zu deuten ist.

Da sich aber die für Erwachsenen gültigen Normwerte auf Kinder nicht einfach übertragen lassen, bleibt fraglich, ob man aus den niedrigen Phasenwinkeln tatsächlich eine generell bestehende Malnutrition während der Stomatitis ableiten kann. Die bioelektrische Impedanzanalyse wurde bisher in der pädiatrischen Onkologie nur vereinzelt als Methode zur Bestimmung des Ernährungszustandes eingesetzt.

Eigene, bislang unveröffentlichte Daten aus einer Studie zur bioimpedanzanalytisch gemessenen Körperzusammensetzung von gesunden Geschwisterkindern weisen auf eine Altersabhängigkeit des Phasenwinkels hin - mit niedrigeren Normwerten im Kindesalter.

Der Hersteller Data Input hat 2015 Normwerttabellen für Jungen und Mädchen im Alter von 3,0 bis 17,9 Jahren zur Verfügung gestellt, die er anhand eines großen Kollektives von mehr als 10.000 Kindern erstellt hat. Auch hier sieht man eine Abhängigkeit des Phasenwinkels von Alter und Geschlecht. Die Mittelwerte für Mädchen liegen zwischen 5,2° und 6,0° mit einer Standardabweichung von 0,6° bis 0,9°, die Normwerte für Jungen zwischen 5,2° und 6,6° mit einer Standardabweichung von 0,5° bis 0,9° (Data Input, 2015).

Zusammenfassend erbrachte die Studie also folgende Ergebnisse bezüglich des Ernährungsstatus krebskranker Kinder im Verlauf einer chemotherapie-induzierten Stomatitis: Die parenteral ernährten Kinder nahmen an Fettmasse zu, bei den Kindern mit Flüssigkeitssubstitution dagegen wurde die Fettmasse weniger. Eine Überlegenheit der parenteralen Ernährung gegenüber einer

Flüssigkeitsersatztherapie konnte somit nicht nachgewiesen werden (Schmid et al 2006).

Ähnlich enttäuschende Ergebnisse erbrachten Studien an erwachsenen Patienten mit Krebserkrankungen (Popp et al 1981, Harrison et al 1995). In einer Studie an 42 Lymphompatienten, von denen 21 nach dem Zufallsprinzip ausgewählt wurden und unterstützend zur aggressiven Chemotherapie eine parenterale Ernährung erhielten, zeigten Popp et al, dass die parenteral ernährten Patienten zwar an Gewicht, nicht jedoch an fettfreier Masse - bestimmt durch Ganzkörperkalium-Messungen - zunahmen (Popp et al 1981). So folgerten sie, dass dieser Anstieg des Körpergewichtes durch eine Zunahme an Fett, Wasser oder beidem bedingt ist. Die Patienten ohne Ernährungstherapie dagegen konnten während der Chemotherapiezyklen ihr Gewicht auf konstantem Niveau halten.

In einer Meta-Analyse prospektiver randomisierter Studien an erwachsenen Patienten mit eingeschränkter gastrointestinaler Funktion gelangten Braunschweig et al zu dem Resultat, dass bei normalernährten Patienten, die oral keine Nahrung zu sich nehmen können, 7 bis 10 Tage abgewartet werden kann, bevor mit parenteraler Ernährung begonnen wird (Braunschweig et al 2001). Aus diesem Grunde wird im St. Jude Children's Research Hospital die Strategie angewandt, mit parenteraler Ernährung erst dann anzufangen, wenn ein Unvermögen oraler Nahrungsaufnahme von mehr als 7 Tagen erwartet wird (Bowman et al 1998).

Alternativ ist eine enterale Ernährung über eine Magensonde oder ein Gastrostoma (üblicherweise über eine perkutane endoskopische Gastrostomie), deren Anlage vor Auftreten der Mucositis erfolgen sollte, das Standardverfahren in der klinischen Praxis vieler Zentren. In einer nur begrenzten Anzahl an Studien wird die enterale Ernährung mit der parenteralen Ernährung verglichen, meist bei Patienten mit Stammzelltransplantation (Murray et al 2002). Eine Studie an Kindern mit intensiver Chemotherapie konnte einen signifikanten Benefit der enteralen Ernährung über eine Magensonde belegen (Pietsch et al 1999).

Auf der anderen Seite wird in einer Vielzahl von Veröffentlichungen über den Einsatz parenteraler Ernährung bei Krebspatienten die dadurch eintretende Verbesserung des nutritiven Status belegt (Filler et al 1977 und 1979, Bozzetti et al 1980, van Eys et al 1980 und 1982, Dindogru et al 1981, Donaldson et al 1982, Ghavimi et al 1982). Auch die Arbeitsgruppe von Karyl Rickard, die in den Jahren um 1980 die meisten

Studien zu diesem Thema durchgeführt hat, wies in ihren Studien regelmäßig auf die positiven Auswirkungen der parenteralen Ernährung bezüglich des Ernährungszustandes von onkologischen Patienten hin (Rickard et al 1979, 1985, 1986 und 1989). In der häufig zitierten Veröffentlichung von 1979 beschrieben Rickard et al die deutliche Verbesserung des Ernährungszustandes der krebserkrankten Kinder durch den Einsatz von parenteraler Ernährung. Allerdings zeigte sich die Zunahme von Körpergewicht und Hautfaltendicke nur bei einer Verabreichung der parenteralen Ernährung über 28 Tage, nicht jedoch bei kürzeren Laufzeiten (9 bis 14 Tage). Auch in einer Studie von Dindogru et al fanden sich unterschiedliche Auswirkungen der parenteralen Ernährung in Abhängigkeit von der Verabreichungsdauer (Dindogru et al 1981). Bei einer PN-Laufzeit von weniger als 14 Tagen nahmen die Krebspatienten durchschnittlich 2,6 kg zu, dagegen zeigten Patienten mit einer parenteralen Ernährung über mehr als zwei Wochen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 4,5 kg.

4.1.2 Albumin, Präalbumin und Transferrin: Laborparameter zur Erfassung des Ernährungszustandes

In der Literatur schwanken die Angaben über die Inzidenz einer Mangelernährung bei krebserkrankten Kindern in Abhängigkeit von Art, Stadium und Lokalisation des Tumors zwischen 6% und 50% (Rickard et al 1986, Andrassy et al 1998, Sala et al 2003). Aber auch die Kriterien, die zur Diagnosestellung einer Malnutrition herangezogen werden, spielen hier eine Rolle (Rickard et al 1986). Die meisten Autoren benutzen zur Definition einer Protein-Energie-Malnutrition (PEM) die heute üblichen Parameter Gewichtsverlust >5%, Gewicht-zu-Größe < 5. Perzentile und Albumin < 3,2g/dl (Rickard et al 1985 und 1986, Coates et al 1986). Es gibt aber auch Studiengruppen, die bei einer Gewicht-Längen-Ratio < 80-90% der alters- und geschlechtsspezifischen Gewicht-Längen-Ratio das Vorliegen einer PEM diagnostizieren (van Eys et al 1980, Donaldson et al 1981 und Donaldson 1982, Uderzo et al 1996).

Zur Erfassung einer Mangelernährung werden auch die schnelllebigen Proteine Albumin, Präalbumin und Transferrin im Serum bestimmt. Albumin mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 12,5-21 Tagen und Transferrin mit einer HWZ von 8-10

Tagen dokumentieren die Proteinversorgung des Körpers in den letzten Wochen vor der Untersuchung (Howanietz et al 1987). Präalbumin dagegen hat nur eine HWZ von etwa 20 Stunden und kann deshalb frühzeitig auf eine Protein-Mangelernährung hinweisen (Tuten et al 1985).

Allerdings zählen diese Proteine zu den Akute-Phase-Proteinen und so findet man erniedrigte Werte auch in Stresssituationen wie zum Beispiel bei Fieber, Infektionen und Verletzungen (Fuhrman et al 2004). Zudem können Lebererkrankungen zu Störungen der Eiweißsynthese führen und mit niedrigen Werten einhergehen. Auch wenn hohe Eiweißverluste über Niere oder Darm die Synthesekapazität der Leber übersteigen, sind Albumin, Präalbumin und Transferrin vermindert (Karlavish et al 1994).

In unserer Studie sinken die Albuminwerte unabhängig von der Ernährungsgruppe im Verlauf der Stomatitis kontinuierlich ab und liegen bereits am zweiten Tag unter der Normwertgrenze von 3,2 g/dl. In der Varianzanalyse findet sich allerdings ein signifikanter Einfluss der Infektionsparameter auf die Albuminwerte, die vor allem bei Vorliegen eines fieberhaften Infektes mit Temperaturen über 38,5° Celsius vermindert sind und bei gleichzeitig bestehender, lokaler Entzündung der Hickman-Katheter-Eintrittsstelle besonders niedrige Werte erreichen. So liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die niedrigen Albuminwerte am ehesten auf die häufig auftretenden Begleitinfektionen während der Stomatitis zurückzuführen sind und sich daher als Parameter zur Bestimmung des Ernährungszustandes nicht eignen. Auch Merritt et al stellten in ihrer Studie an 90 Kindern mit onkologischer Grunderkrankung fest, dass niedrige Albuminwerte im Serum häufig in Assoziation mit Fieber auftreten und daher eher Ausdruck einer akuten Reaktion des Körpers auf die Infektion sind als der Hinweis auf eine mangelhafte Ernährungssituation (Merritt et al 1985).

Für diese Interpretation spricht auch die Tatsache, dass die parenterale Ernährung keinen Einfluss auf die Albuminwerte zeigte und das kontinuierliche Absinken des Albuminspiegels nicht verhindern konnte. Auch Gray et al kamen in ihrer Studie an 21 Patienten mit soliden Tumoren zu dem Ergebnis, dass parenterale Ernährung zwar einen deutlichen Anstieg des Körpergewichtes bewirkte, aber die bestehende Hypoalbuminämie nicht beseitigte (Gray et al 1990). Mc Cauley et al veröffentlichten 1983 eine Studie über 139 Krebspatienten, in der sich ebenfalls die Serumspiegel von Albumin unbeeinflusst von der parenteralen Ernährung präsentierten (Mc Cauley et al 1983). In einer Meta-Analyse von Karlavish et al wurden insgesamt 13 Studien

über parenterale Ernährung bei onkologischen Patienten berücksichtigt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen parenteraler Ernährung und Albuminwerten herauszufinden (Karlavish et al 1994). Aber auch hier unterschieden sich die Albuminspiegel der parenteral ernährten Patienten nicht von den Werten in den Kontrollgruppen. So folgerten Karlavish et al aus ihren Ergebnissen, dass sich der Albuminwert im Serum bei onkologischen Patienten nicht als Parameter zur Einschätzung der Ernährungssituation eignet.

Bereits zu Beginn der Stomatitis liegen sämtliche Präalbuminwerte in beiden Ernährungsgruppen unter dem Normbereich von 20-40 mg/dl und sinken dann im weiteren Verlauf der Stomatitis zunächst unabhängig vom Ernährungsregime noch ab. Bei den Kindern mit parenteraler Ernährung steigt ab dem dritten Tag das Präalbumin aber wieder weitgehend kontinuierlich an und erreicht schließlich nach etwa sechs Tagen annähernd die Ausgangswerte. Dagegen stabilisieren sich die Werte in der Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie zwar auch ab dem vierten Tag, bleiben aber doch deutlich unterhalb des Ausgangsniveaus.

Auch wenn diese unterschiedlichen Verläufe statistisch nicht signifikant sind, so bestätigen sie in ihrer Tendenz doch die Ergebnisse anderer Studien, in denen sich das Präalbumin als zuverlässiger Verlaufsparemeter zur Beurteilung des Ernährungszustandes bei parenteraler Ernährung zeigte und den anderen schnelllebigen Proteinen in der Aussagekraft deutlich überlegen war (Tuten et al 1985, Church et al 1987).

In unserer Studie liegen die Transferrinwerte zwar häufig unterhalb der Norm, zeigen sich im Verlauf der Stomatitis jedoch unbeeinflusst von Ernährungsregime und Infektionsgeschehen. Bei der Bewertung der Transferrinspiegels ist allerdings zu berücksichtigen, dass im Verlauf der Stomatitis aufgrund der Zytostatika-induzierten Myelosuppression nicht selten die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderlich war und so auch der Eisenstoffwechsel beeinflusst wurde. Das Transferrin eignete sich daher in unserer Studie nicht, um den Ernährungszustand der Patienten zu beurteilen. Auch Howanietz et al fanden in ihrer Studie an 16 pädiatrischen Patienten mit onkologischer Erkrankung zwar einen signifikanten Anstieg von Albumin und Präalbumin unter parenteraler Ernährung, nicht aber von Transferrin (Howanietz et al 1987).

In unserer Studie stellte sich somit die Bestimmung der schnelllebigen Proteine Albumin, Präalbumin und Transferrin im Serum als ungeeignet zur Verlaufsbeurteilung des Ernährungszustandes krebserkrankter Kinder heraus.

4.1.3 Leptin

Leptin ist ein Proteinhormon, das fast ausschließlich von den Adipozyten gebildet wird (Elimam et al 2002) und eine zentrale Rolle bei der physiologischen Regulation des Körpergewichtes spielt (Spitzweg et al 1997). Nach Sekretion durch die Adipozyten bindet das Leptin an seinen hypothalamischen Rezeptor und reduziert durch eine negative Feedback-Hemmung die weitere Nahrungsaufnahme (Spitzweg et al 1997). Die Leptinkonzentrationen im Serum unterliegen dabei einer zirkadianen Rhythmik mit Maximalwerten um Mitternacht und in den frühen Morgenstunden (Sinha et al 1996) und korrelieren positiv mit dem Körperfettanteil (Considine et al 1996, Larsson et al 1996) beziehungsweise dem Body-Mass-Index (Maffei et al 1995, Argente et al 1997, Argüelles et al 2000).

In unserer Studie weisen die parenteral ernährten Kinder – unabhängig von der Grunderkrankung – signifikant höhere Leptinspiegel auf als die Kinder mit Flüssigkeitssubstitution. Dieser Befund passt sehr gut zu der Tatsache, dass sowohl das Körpergewicht, als auch die impedanzanalytisch gemessene Fettmasse bei den parenteral ernährten Kindern im Verlauf der Stomatitis zunimmt.

Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis kamen auch Elimam et al in ihrer Studie an 14 normalgewichtigen Patienten, von denen die Hälfte im Rahmen eines elektiven chirurgischen Eingriffes parenterale Ernährung erhielt (Elimam et al 2001). Dabei zeigte sich, dass bei den parenteral ernährten Patienten die Leptinkonzentrationen um das Vierfache anstiegen, bei den Patienten mit Kochsalzinfusionen dagegen abfielen. Eine Erhöhung der Leptinwerte durch parenterale Ernährung bei mangelernährten Patienten beschrieben auch schon LeGall-Salmon et al in ihrer Veröffentlichung 1999. Mc Cowen et al fanden diesen Effekt der parenteralen Ernährung auf die Leptinkonzentration allerdings nur bei den weiblichen, nicht aber bei den männlichen Patienten (Mc Cowen et al 2002). In einer Studie von Grinspoon et al zeigte sich nach Verabreichung einer Glukoseinfusion über 24 Stunden

ebenfalls ein signifikanter Anstieg des Leptins, während es zuvor beim viertägigen Fasten abgefallen war (Grinspoon et al 1997). Auch andere Studien bestätigen, dass bei reduzierter Nahrungsaufnahme die Leptinkonzentrationen absinken (Kolaczynski et al 1996, Boden et al 1996).

Da Leptin über ein negatives Regulationssystem zu einer Drosselung der Nahrungsaufnahme führt, könnten die höheren Leptinspiegel in der PN-Gruppe mitverantwortlich für den mangelnden Appetit der Kinder während der parenteralen Ernährung sein.

4.2 Laborparameter

4.2.1 Leukozyten

In unserer Studie dauerte es in beiden Ernährungsgruppen im Median 4 Tage bis die Leukozyten sich erholt hatten, also den Wert von 1000/µl im Blut erreichten bzw. überschritten. Ein schnellerer Anstieg der Leukozytenzahl unter parenteraler Ernährung konnte nicht nachgewiesen werden, die parenterale Ernährung war in dieser Hinsicht der Flüssigkeitsersatztherapie nicht überlegen (Schmid et al 2006).

Studien, die mögliche Auswirkungen einer parenteralen Ernährung auf die therapiebedingte Myelosuppression und bessere Verträglichkeit der intensiven Chemotherapie untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige randomisierte prospektive Studien zeigten einen Vorteil der parenteralen Ernährung im Vergleich zu einer oralen ad libitum Ernährung bei Kindern mit metastasierter Krebserkrankung und akuter nicht-lymphoblastischer Leukämie (Ghavimi et al 1982, Hays et al 1983, Van Eys et al 1980). Einen Anstieg der Leukozytenzahl unter parenteraler Ernährung konnten Hays et al in ihrer Studie an 10 Kindern mit akuter myeloischer Leukämie nachweisen (Hays et al 1983). Während der Induktionsphase der Therapie hatten die parenteral ernährten Kinder signifikant höhere Leukozytenwerte als die Kinder ohne Ernährungssubstitution und benötigten zudem weniger Thrombozytenkonzentrate. Issell et al beschrieben schon 1978 in einer Studie an 26 Lungenkrebspatienten die positiven Auswirkungen von parenteraler Ernährung auf die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarkes nach Chemotherapie (Issell et al 1978).

Dem stehen allerdings einige Veröffentlichungen von Studien gegenüber, in denen sich kein Einfluss der parenteralen Ernährung auf die Myelosuppression zeigte (Popp et al 1981, Shamberger et al 1983, Szeluga et al 1987, De Cicco et al 1993). Shamberger et al bestimmten bei 27 Patienten, die aufgrund von malignen Knochen- und Weichteiltumoren intensive Chemotherapie erhielten, die absolute Anzahl an Tagen mit Leukopenie und Thrombopenie und den Bedarf an Bluttransfusionen. Dabei fand sich kein Unterschied zwischen parenteral ernährten und nicht parenteral ernährten Patienten (Shamberger et al 1983). Auch Popp et al verglichen bei 36 Lymphompatienten, von denen 17 parenteral ernährt wurden, die Dauer des hämatologischen Nadirs während Chemotherapie und konnten dabei keinen Benefit der parenteralen Ernährung erkennen (Popp et al 1981). Zu dem gleichen Ergebnis gelangten auch Szeluga et al in einer Studie an 57 Knochenmarkstransplantierten Patienten (Szeluga et al 1987). Cetin et al berichteten sogar von einem verzögerten Thrombozytenanstieg und dadurch bedingt einem höheren Bedarf an Thrombozytenkonzentraten bei parenteral ernährten Patienten nach autologer Blutstammzelltransplantation (Cetin et al 2002).

4.2.2 Kupfer

Kupfer gehört zur Gruppe der essentiellen Spurenelemente und wird normalerweise bei ausgewogener Ernährung in ausreichender Menge zugeführt. Im Rahmen einer parenteralen Ernährung kann ein Kupfermangel auftreten (Lowry et al 1979, Askari et al 1980), jedoch in der Regel nur bei Anwendung über einen längeren Zeitraum (Bozzetti et al 1983).

Die Dauer der parenteralen Ernährung in unserer Studie beträgt zwischen wenigen Tagen bis maximal zwei Wochen und es zeigen sich keinerlei Auswirkungen auf die Kupferkonzentration im Serum in Abhängigkeit des Ernährungsregimes. Da aber bei den Kindern mit parenteraler Ernährung auch Kupfer in Form von Spurenelementpräparaten wie Peditrace® oder Inzolen infantibus®, die 20 bzw. 32 µg/ml Cu²⁺ enthielten, zugeführt wurde, ist die Aussagekraft der Kupferwerte sehr eingeschränkt. Unserer Theorie nach war die Applikationsdauer der parenteralen Ernährung zu kurz, um einen Effekt auf die Kupferserumspiegel zu haben.

Akute Infektionen dagegen führen zu einer unspezifischen Erhöhung des Kupferspiegels im Serum (Oleske et al 1975, Thomas 1998) und so kommt es auch in unserer Studie bei Vorliegen einer Infektion - unabhängig vom Ernährungsregime - zu einer regelrechten Entgleisung der Serumkupferwerte.

4.3 Zeitdauern

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich die beiden Ernährungsgruppen hinsichtlich der stationären Krankenhausverweildauer, der Anzahl an Tagen mit Antibiotika, der Dauer des Morphinbedarfes und der zeitgerechten Fortführung der Chemotherapie unterscheiden. Die im folgenden Absatz aufgeführten, geringen Differenzen erwiesen sich alle im Log-Rank-Test als nicht signifikant:

Die Kinder mit parenteraler Ernährung benötigten im Median 14 Tage eine stationäre Behandlung mit insgesamt 34 Antibiotiktagen. Die Kinder in der Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie dagegen verbrachten 13 Tage mit insgesamt 33 Antibiotiktagen auf der Station (Schmid et al 2006).

Der nächste Chemotherapieblock musste bei den parenteral ernährten Kindern im Median um sechs Tage verschoben werden. Für die Kinder mit Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution verzögerte sich der Beginn der nächsten Therapie im Median um fünf Tage (Schmid et al 2006).

Bei den parenteral ernährten Kindern vergingen im Median fünf Tage bis das Morphin im Dauertropf reduziert werden konnte, bei den Patienten in der Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie dagegen sechs Tage (Schmid et al 2006).

Somit konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, dass durch den Einsatz von parenteraler Ernährung – wie in einigen Veröffentlichungen berichtet (Filler et al 1977 und 1979, Ghavimi et al 1982, Rickard et al 1983, 1985 und 1989) – die Einhaltung der Therapieprotokolle besser ermöglicht wird und weniger Verschiebungen im Chemotherapieplan auftreten. Donaldson et al konnten allerdings in ihrer Studie an 29 bislang unbehandelten Kindern mit soliden Tumoren auch keinen Benefit der parenteralen Ernährung auf die planmäßige Durchführung der Bestrahlungs- und Chemotherapieprotokolle feststellen (Donaldson et al 1982).

4.4 Infektionszahlen

Auch wenn sich in unserer Studie die Anzahl der Fiebertage zwischen den Ernährungsregimes nicht unterschieden (2 in der PN-Gruppe versus 3 in der FT-Gruppe), so kam es doch unter parenteraler Ernährung gehäuft zu systemischen Infektionen (Schmid et al 2006).

Bei 8 Kindern aus der PN-Gruppe fiel der Keimnachweis aus Blut, Urin oder Stuhl positiv aus, wobei bei einem Patienten sowohl im Blut (Staphylokokken), als auch im Stuhl (Adeno- und Rotaviren) ein Befund vorlag. Bei 2 Kindern fand man *Candida albicans* im Rachenabstrich, bei einem Kind *Aspergillus* im Nasensekret. Clostridien im Stuhl waren bei 2 Kindern, Rota- und Adenoviren bei einem Kind nachzuweisen. Ein Kind mit schwerer Sepsis hatte *E. coli* in der Blutkultur (Schmid et al 2006).

Dagegen hatten nur 4 Kinder in der Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie einen positiven Keimbefund in Blut, Urin oder Stuhl. Bei zwei Kindern war die Blutkultur positiv (Staphylokokken). Zusätzlich fand sich bei einem dieser Kinder noch *Candida albicans* im Rachenabstrich. Eine Patientin hatte Adenoviren im Stuhl und Streptokokken im Urin. Einmal konnten Clostridien im Stuhl nachgewiesen werden (Schmid et al 2006).

Aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie sind diese unterschiedlichen Infektionszahlen zwar statistisch nicht signifikant (Schmid et al 2006), bestätigen aber die Ergebnisse einiger Veröffentlichungen, in denen über ein gehäuftes Auftreten von Infektionen bei parenteraler Ernährung während onkologischer Behandlung berichtet wird (Klein et al 1986, McGeer et al 1990, Christensen et al 1993).

Christensen et al fanden in ihrer Studie an 310 Kindern mit onkologischer Erkrankung ein 2,4fach erhöhtes Infektionsrisiko während Verabreichung der parenteralen Ernährung (Christensen et al 1993). McGeer et al und Klein et al führten jeweils eine Literaturrecherche zur parenteralen Ernährung in der Krebstherapie durch und beschrieben beide einen signifikanten Anstieg der Infektionszahlen unter parenteraler Ernährung (Klein et al 1986, McGeer et al 1990). Über ein gehäuftes Auftreten von septischen Episoden unter parenteraler Ernährung berichteten auch Yeung et al in ihrer Studie an 378 pädiatrischen Patienten, die sich wegen unterschiedlichen Grunderkrankungen (20 Kinder davon mit maligner Erkrankung) in stationärer Behandlung befanden (Yeung et al 1998).

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die erhöhte Infektionsrate unter parenteraler Ernährung. Zum einen treten bei parenteral ernährten Patienten vermehrt Hyperglykämien auf, die zu verminderter Chemotaxis und Phagozytose der neutrophilen Granulozyten führen und daher einen Risikofaktor für Infektionen darstellen (Braunschweig et al 2001). Bei den Patienten in unserer Studie konnten wir allerdings keine erhöhten Blutzuckerspiegel unter der parenteralen Ernährung nachweisen. Zum anderen ist in manchen Studien die Verabreichung von Lipiden assoziiert mit einer erhöhten Infektionsrate, sowohl bei Erwachsenen (Desai et al 1990), als auch bei Neugeborenen (Freeman et al 1990). Generell ist aber nicht nur durch die Infusion von parenteraler Ernährung, sondern auch durch jede andere Art der Manipulation am zentralen Katheter (Blutentnahme, Verabreichung von Blutprodukten, Katheterpflege) die Möglichkeit zur Kontamination und damit Infektion gegeben. Eine andere Erklärung für gehäuftes Auftreten von Infektionen unter parenteraler Ernährung sehen Alverdy et al in den Veränderungen der Darmschleimhaut bei fehlender oraler Nahrungsaufnahme (Alverdy et al 1985 und 1988). Die bakteriellen Translokationen werden zusätzlich noch durch die schleimhauttoxische Wirkung der Zytostatika begünstigt (Tancrede et al 1985, Fox et al 1988) und können systemische Infektionen verursachen.

Dem steht eine ganze Reihe von Veröffentlichungen gegenüber, die die parenterale Ernährung für eine sichere Methode zur nutritiven Unterstützung während onkologischer Therapie halten (Copeland et al 1979 , Dindogru et al 1980 , van Eys et al 1980 und 1982 , Uderzo et al 1991).

Bei van Eys et al korrelierten die infektiösen Komplikationen zwar signifikant mit dem schlechten Ernährungszustand der Patienten, nicht aber mit der parenteralen Ernährung (van Eys et al 1980). Auch in einer späteren Studie an 66 onkologischen Patienten im Kindesalter fanden van Eys et al keinen Zusammenhang zwischen parenteraler Ernährung und dem Auftreten von Infektionen (van Eys et al 1982). Copeland et al fanden in ihrer Studie an über 1000 Krebspatienten kein erhöhtes Risiko für Infektionen unter parenteraler Ernährung (Copeland et al 1979). Zu dem gleichen Ergebnis kamen Dindogru et al in einer Studie an 26 mangelernährten Patienten, die während zytostatischer Therapie eine parenterale Ernährung erhielten (Dindogru et al 1980). Auch in einer Studie von Uderzo et al an 25 leukämiekranken

Kindern nach Knochenmarkstransplantation war die parenterale Ernährung in keinem Fall verantwortlich für eine Infektion (Uderzo et al 1991).

4.5 Diskussion zur Methodik

4.5.1 Bioelektrische Impedanzanalyse

4.5.1.1 Historische Einblicke

Luigi Galvani, ein bedeutender Wissenschaftler an der Universität von Bologna, gilt als Begründer der Elektrophysiologie (Piccolino 1998). Im Jahre 1791 veröffentlichte er sein Hauptwerk „De viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius“ und beschrieb darin den Einfluss von elektrischem Strom auf Gewebestrukturen des Frosches.

Die eigentliche Geschichte der bioelektrischen Impedanzanalyse als Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung begann allerdings erst in der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts (Heymsfield et al 1996).

Die ersten Studien zu Impedanzmessungen am Menschen stammen von dem amerikanischen Forscher und Kardiologen J. Nyboer, die er in den Jahren 1959, 1970 und 1972 veröffentlichte.

In den 60er Jahren untersuchte dann der französische Arzt Thomasset den Zusammenhang zwischen elektrischem Widerstand und Flüssigkeitsgehalt des menschlichen Körpers und entwickelte einen der ersten Impedanzanalysatoren für Messungen an biologischen Geweben (Thomasset 1962, Dörhöfer et al 2003).

1969 konnten auch Hoffer und seine Arbeitsgruppe eine hohe Korrelation zwischen elektrischer Impedanz und Gesamtkörperwasser nachweisen (Hoffer et al 1969).

1985 führte Lukaski die bioelektrische Impedanzanalyse als eine simple Methode zur Einschätzung der Körperzusammensetzung ein (Nagano et al 2000). Die sichere, nicht-invasive Messung der Körperkompartimente mittels bioelektrischer Impedanzanalyse konnte nun aufgrund ihrer schnellen Durchführbarkeit und der tragbaren Geräte (Lukaski et al 1985) in der klinischen Praxis eingesetzt werden.

4.5.1.2 Validität der Bioelektrischen Impedanzanalyse

Die Densitometrie gilt als „Goldstandard“ zur Bestimmung der fettfreien Masse (Lukaski 1987, Kuhn et al 1989, Fischer et al 1991). Zahlreiche Studien an Erwachsenen belegen, dass die Berechnungen der fettfreien Masse mit Hilfe der bioelektrischen Impedanzanalyse gut übereinstimmen mit denen der Densitometrie (Lukaski et al 1985, Baumgartner et al 1988, Segal et al 1988, Deurenberg et al 1989).

Ein etabliertes Verfahren zur Ermittlung des Gesamtkörperwassers ist die Isotopendilutionsmethode, allerdings stehen Aufwand und Kosten dem Routineeinsatz im klinischen Alltag entgegen (Kuhn et al 1989, Fischer et al 1991). Auch hier zeigen eine ganze Reihe von Vergleichsstudien an erwachsenen Probanden, dass das impedanzanalytisch erfasste Gesamtkörperwasser gut korreliert mit den Ergebnissen der Isotopendilutionsmethode (Hoffer et al 1969, Lukaski et al 1985, Kushner et al 1986, van Loan et al 1987, Fredrix et al 1990). Insbesondere erbrachten Studien an Dialysepatienten den Nachweis, dass der vom Dialysegerät angezeigte Flüssigkeitsentzug durch BIA-Messungen hervorragend quantifiziert werden konnte (Tedner et al 1985, Böhm et al 1989).

Nachdem die bioelektrische Impedanzanalyse bei Erwachsenen als ein präzises, zuverlässiges, einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Bestimmung von Körperzellmasse, fettfreier Masse und Gesamtkörperwasser etabliert wurde (Lukaski et al 1985, Kusner et al 1986, Kotler et al 1996), wurden auch vermehrt Studien zur Validität und Durchführbarkeit der bioelektrischen Impedanzanalyse bei Kindern veröffentlicht.

So veranschaulichte die Studiengruppe um Vettorazzi, dass sogar bei sehr jungen und kranken Kindern geschulte Anwender der bioelektrischen Impedanzanalyse reproduzierbare Daten erhalten (Barillas-Mury et al 1986, Vettorazzi et al 1994). Die gleiche Gruppe konnte in einer Studie an 34 Kindern im Alter von 2 – 60 Monaten zeigen, dass im Verlauf einer schweren Protein-Energie-Mangelernährung die Veränderungen des Gesamtkörperwassers mit Hilfe der BIA klar ermittelt werden können (Vettorazzi et al 1990). Sie bestätigten damit die Ergebnisse einer vorangegangenen Studie an Kindern mit massiver Diarrhoe, in der die Korrelation zwischen Rehydrierung und Anstieg der gemessenen Resistance demonstriert wurde (Molina et al 1987). Auch Kabir belegte in einer Studie an 35 mangelernährten

Kleinkindern mit Shigellose, dass die bioelektrische Impedanzanalyse ein probates Mittel zur Erfolgsbeurteilung der Ernährungssubstitution darstellt (Kabir et al 1994).

Eine der ersten Studien zur Validierung der bioelektrischen Impedanzanalyse bei Kindern führten Cordain und ihre Mitarbeiter durch (Cordain et al 1988). Bei 30 gesunden zehn- bis dreizehnjährigen Kindern ermittelten sie die fettfreie Masse mit Hilfe von Densitometrie, Gesamtkörperkalium-Messung und bioelektrischer Impedanzanalyse. Die Daten erbrachten für die bioelektrische Impedanzanalyse einen Reliabilitätskoeffizienten von 0,97.

Ähnlich den Validierungsstudien bei Erwachsenen wurde auch bei Kindern das impedanzanalytisch bestimmte Gesamtkörperwasser mit Ergebnissen der Isotopendilutionsmethode verglichen und es zeigten sich hierbei sehr gute Übereinstimmungen (Fjeld et al 1990, Suprasongsin et al 1995, Phillips et al 2003, Masuda et al 2004). Phillips zum Beispiel untersuchte die Körperzusammensetzung von 196 gesunden, normalgewichtigen Mädchen im Alter von 8 bis 12 Jahren über mehrere Jahre hinweg und stellte fest, dass die bioelektrische Impedanzanalyse ein zuverlässiges Verfahren ist, um die Änderungen von fettfreier Masse und Körperfett zu erfassen.

Andere Studiengruppen benutzten die Dual Energy X-Ray-Absorptiometry (DEXA) zur Validierung der BIA bei Kindern (Boot et al 1997, de Lorenzo et al 1998, Okasora et al 1999, Pietrobelli et al 2003). Boot et al beispielsweise bestimmten bei 85 gesunden holländischen Kindern und Jugendlichen die fettfreie Masse mit diesen beiden Methoden und fanden dabei sehr gute Übereinstimmungen (Boot et al 1997).

Neuere Untersuchungen ergaben auch eine hohe Korrelation zwischen impedanzanalytisch erfasster fettfreier Masse und anthropometrischen Daten (Groeneweg et al 2002, Pecoraro et al 2003, Casanova et al 2004). So konnten Pecoraro et al in einer Studie an 228 italienischen Kindern im Alter von 6 Jahren nachweisen, dass die bioelektrische Impedanzanalyse eine geeignete Methode zur Erfassung der fettfreien Masse im Kindesalter darstellt (Pecoraro et al 2003).

Bislang gibt es nur vereinzelt Publikationen über BIA-Messungen bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung.

So veröffentlichten Delbecq-Boussard et al 1997 eine Studie über den Ernährungszustand von 15 Kindern mit low-risk-ALL im Vergleich zu 15 gesunden

alters- und geschlechtsgematchten Kontrollkindern. Über einen Zeitraum von 71 Tagen ab Diagnosestellung wurde die fettfreie Masse mittels Anthropometrie und bioelektrischer Impedanzanalyse bestimmt. Dabei korrelierte die impedanzanalytisch erhaltene fettfreie Masse gut mit der fettfreien Masse, die aus der Hautfaltendicke an vier verschiedenen Stellen berechnet wurde. Zu keinem Zeitpunkt fanden sich Unterschiede bezüglich der fettfreien Masse zwischen den krebskranken und den gesunden Kindern (Delbecque-Boussard et al 1997).

Warner et al ermittelten bei 56 krebskranken Kindern in Remission (davon 35 mit ALL) und 32 gesunden Geschwisterkindern die Körperzusammensetzung unter Verwendung von Dual Energy X-Ray-Absorptiometry (DEXA), Isotopendilutionsmethode, Gesamtkörperkalium-Messung und bioelektrischer Impedanzanalyse (Warner et al 2004). Dabei wiesen die 35 Kinder, die wegen akuter lymphatischer Leukämie behandelt worden waren, einen höheren Body-mass-Index und in der Dual Energy X-Ray-Absorptiometry mehr Fettmasse auf als die übrigen Kinder. Zudem fand sich isoliert bei den 35 Kindern mit ALL ein verminderter Wasser- und Kaliumgehalt der fettfreien Masse, so dass in diesem Fall die BIA-Messung eine zu niedrige fettfreie Masse erbrachte. Sowohl bei den 21 Kindern mit anderen malignen Tumoren als auch bei den gesunden Geschwisterkindern korrelierten die Messwerte der BIA aber gut mit den Ergebnissen der anderen, oben genannten Verfahren.

In einem Review beschrieb Brennan die vielen Vorteile der bioelektrischen Impedanzanalyse zur Bestimmung des Ernährungszustandes krebskranker Kinder (Brennan 1998). Vor allem die einfache Handhabung und die sofortig mögliche Auswertung der Messergebnisse über spezielle Softwareprogramme erlauben den Einsatz im Alltag der pädiatrischen Klinik.

4.5.2 Die Rolle der parenteralen Ernährung in der Onkologie

Es gibt zahlreiche Studien über Ernährungstherapie bei onkologischen Erkrankungen, die der Frage nachgehen, ob durch die parenterale Ernährung die Tumormasse zunimmt, also der Tumor „gefüttert“ wird.

In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um Experimente an Tiermodellen, die allein wegen der Unterschiede bezüglich der Tumorverdopplungszeiten (Copeland 1986) und des Tumorgewicht/Wirtsgewicht-Quotienten nicht einfach auf Menschen übertragen werden können (Holm 1991, Bozzetti et al 1999).

In einigen dieser Tierversuche zeigte sich eine potentiell stimulierende Wirkung der parenteralen Ernährung auf die Tumorgröße (Steiger et al 1975, Cameron et al 1976, Popp et al 1983, Torosian et al 1991). Daly et al konnten in ihrer Studie an 60 Ratten diesen Effekt allerdings nicht bestätigen (Daly et al 1978) und Mahaffey et al berichteten sogar von Mäusen, die unter parenteraler Ernährung eine Verkleinerung des Primärtumors und ein verringertes Auftreten von Lungenmetastasen aufwiesen (Mahaffey et al 1985). Auch andere Experimente belegten, dass Tiere mit adjuvanter parenteraler Ernährung besser auf Methotrexat (Daly et al 1981, Torosian et al 1985) und Adriamycin (Torosian et al 1983) ansprachen.

Untersuchungen an Patienten finden sich eher spärlich (Brennan 1981, Holm 1991), doch die breite Anwendung parenteraler Ernährung in der Onkologie der letzten Jahrzehnte ergab keine Hinweise auf ein gesteigertes Tumorwachstum (Rickard et al 1985, Souba et al 1989, Copeland 1998). Auch die Arbeitsgruppe mit der meisten Erfahrung über parenterale Ernährung in der Behandlung von Krebserkrankungen konnte in einer Studie an über 1000 Patienten kein erhöhtes Tumorwachstum feststellen (Copeland et al 1979). Ganz im Gegenteil bewirkte in dieser Studie die parenterale Ernährung durch eine Beseitigung der bestehenden Malnutrition scheinbar ein besseres Ansprechen auf die Chemotherapie und steigerte nachweislich die Verträglichkeit der Zytostatika.

So formuliert Holm 1991 die klinisch relevante Leitlinie, dass Fasten dem Patienten mehr schadet als dem Tumor und der Patient wiederum von einer kalorisch nicht bedarfsüberschreitenden Ernährung mehr profitiert als der Tumor.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die orale Mucositis stellt in der Behandlung kindlicher Krebserkrankungen eine häufige und potentiell schwerwiegende Akutkomplikation nach Chemotherapie dar. Die ulzerösen Läsionen der Mundschleimhaut machen eine orale Nahrungsaufnahme häufig unmöglich und erfordern bei ausgeprägtem Befund eine intravenöse Schmerzmedikation unter stationären Bedingungen. Unklar ist bisher, ob die Patienten in dieser Zeit von einer parenteralen Ernährung über den zentralen Hickman-bzw. Port-Katheter profitieren würden.

Deshalb wurden in einer prospektiven Studie 30 pädiatrische Patienten mit onkologischer Grunderkrankung, die sich wegen einer Chemotherapie-induzierten Stomatitis WHO-Schweregrad IV mindestens 5 Tage in stationärer Behandlung befanden und selbst unter kontinuierlicher, intravenöser Schmerztherapie keine orale Nahrung aufnehmen konnten, in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Ernährungsregime randomisiert. 15 Kinder (medianes Alter 8,2 Jahre) erhielten dabei eine parenterale Ernährung und bei 15 Kindern (medianes Alter 8,1 Jahre) erfolgte eine Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten nach Bedarf.

Um die Auswirkungen des Ernährungsregimes auf den Ernährungszustand und die Körperzusammensetzung der Patienten zu ermitteln, wurden im Verlauf der Stomatitis täglich anthropometrische Daten erhoben, bioelektrische Impedanzanalysen durchgeführt, sowie verschiedene Laborparameter bestimmt. Zur Beurteilung eines möglichen Einflusses auf die Lebensqualität der Patienten wurden die stationäre Krankenhausverweildauer, die Tage mit intravenöser Antibiotika – bzw. Opioidgabe, die Verschiebung des nächsten Chemotherapiezyklus, die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks, sowie die Inzidenz von Infektionen erfasst.

Hierbei zeigte sich, dass die Kinder mit parenteraler Ernährung signifikant an Körpergewicht zunahmen – im Vergleich zum Ausgangsgewicht ($p < 0,001$) und im Vergleich zur Gruppe mit Flüssigkeitsersatztherapie ($p < 0,005$). Der Anstieg des Körpergewichtes beruhte dabei aber auf einer Zunahme der Fettmasse (Schmid et al 2006).

Die parenterale Ernährung führte zu mehr Infektionen mit positiver Blut-, Stuhl- oder Urinkultur (53% versus 27%). Aufgrund der niedrigen Fallzahl zeigte diese Differenz jedoch statistisch keine Signifikanz. Die Regeneration der Leukozyten dagegen blieb vom Ernährungsregime unbeeinflusst (Schmid et al 2006).

Da sich in unserer Studie für die stationäre Krankenhausverweildauer, die Anzahl der Tage mit intravenöser Antibiose, die Anzahl der Tage mit intravenöser Analgetikatherapie, sowie die zeitgerechte Fortführung der Chemotherapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Ernährungsregimes ergaben, sehen wir aus klinischen und ökonomischen Gesichtspunkten keine Indikation zur parenteralen Ernährung bei Chemotherapie-induzierter Stomatitis im Kindesalter (Schmid et al 2006).

Die Ergebnisse wurden mit Frau PD Dr. med Irene Schmid als Erstautorin im European Journal of Cancer wie folgt publiziert:

Schmid I, **Schmitt M**, Streiter M, Meilbeck R, Albert MH, Reinhardt D, Stachel D. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. Eur J Cancer 2006; 42: 205-211

Zitate sind in der Dissertation entsprechend gekennzeichnet: Schmid et al 2006.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985;202(6) :681-684

Alverdy J, Aoye E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988;104(2): 185-190

Andrassy RJ, Chwals WJ. Nutritional support of the pediatric oncology patient. *Nutrition* 1998;14(1):124-129

Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997;131:833-838

Argüelles B, Barrios V, Buno M, Madero L, Argente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2000;143:243-250

Askari A, Long CL, Blakemore WS. Zinc, copper, and parenteral nutrition in cancer: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980;4(6):561-571

Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung.* Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York 2003

Baker SS, Dwyer E, Queen P. Metabolic derangements in children requiring parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1986;10(3):279-281

Barillas-Mury C, Vettorazzi C, Molina S, Pineda O. Experience with bioelectrical impedance analysis in young children: Source of variability. In *in vivo body composition studies*, eds. Ellis KJ, Yasumura S, Morgan WD. Boca Raton press limited Oxford 1986

Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 16-23

Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3419-3423

Böhm D, Odaischi M, Beyerlein C. Impedanzmessungen zur Bestimmung von Veränderungen des Körperwasserghaltes. *Infusionstherapie* 1989; 16: 25

Bonnaure-Mallot M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, Guerin J, Bergeron C, LeGall E. Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998;34 :1588-1591

Boot AM, Bouquet J, de Ridder MA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Determinants of body composition measured by dual-energy-X-ray absorptiometry in Dutch children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):232-238

Bowman LC, Williams R, Sanders M, Ringwald-Smith K, Baker D, Gajjar A. Algorithm for nutritional support: experience of the metabolic and infusion support service of St. Jude Children's Research Hospital. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:76-80

Bozzetti F, Terno G, Baticci F, Bonalumi MG, Scotti A, Ammatuna M, Migliavacca S, Emanuelli H. Effect of supportive intravenous hyperalimentation on the nutritional status of cancer patients. *Tumori* 1980;66(2):241-254

- Bozzetti F**, Inglese MG, Terno G, Pupa A, Sequeira C, Migliavacca S. Hypocupremia in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983;7(6):563-566
- Bozzetti F**, Gavazzi C, Mariani L, Crippa F. Artificial nutrition in cancer patients: Which route, what composition? *World J Surg* 1999;23:577-583
- Braunschweig CL**, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74(4):534-542
- Brennan BM**. Sensitive measures of the nutritional status of children with cancer in hospital and in the field. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:10-13
- Brennan MF**. Total parenteral nutrition in the cancer patient. *N Engl J Med* 1981;305(7):375-382
- Bühl A**, Zöfel P. SPSS Version 9. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Hrsgb Pearson Studium. Addison – Wesley, München – Boston 2002
- Cameron IL**, Pavlat WA. Stimulation of tumor growth of a transplantable hepatoma in rats by parenteral nutrition. *J Nat Cancer Inst* 1976;56: 597-601
- Carrega G**, Castagnola E, Canessa A, Argenta P, Haupt R, Dini G, Garaventa A. Herpes simplex virus and oral mucositis in children with cancer. *Support Care Cancer* 1994;2(4):266-269
- Casanova RM**, Rodriguez RI, Rico de Cos S, Casanova BM. Body composition analysis using bioelectrical and anthropometric parameters. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(1):23-31
- Cetin T**, Arpacı F, Dere Y, Turan M, Öztürk B, Kömürçü S, Özet A, Beyzadeoglu M, Kaptan K, Beyan C, Yalcin A. Total parenteral nutrition delays platelet engraftment in patients who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2002;18(7/8):599-603
- Cheng KKF**, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40:1208-1216
- Chi KH**, Chen CH, Chan WK, Chow KC, Chen SY, Yen SH, Chao JY, Chang CY, Chen KY. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2620-2628
- Christensen ML**, Hancock ML, Gattuso J, Hurwitz CA, Smith C, McCormick J, Mirro J Jr. Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer* 1993;72(9):2732-2738
- Chumlea WC**, Baumgartner RN. Bioelectric impedance methods for the estimation of body composition. *Can J Spt Sci* 1990; 15, 3: 172-179
- Church JM**, Hill GL. Assessing the efficacy of intravenous nutrition in general surgical patients: dynamic nutritional assessment with plasma proteins. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(2):135-139
- Coates TD**, Rickard KA, Grosfeld JL, Weetman RM. Nutritional support of children with neoplastic diseases. *Surg Clin North Am* 1986;66(6):1197-1212
- Considine RV**, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295
- Copeland EM 3rd**, Daly JM, Ota DM, Dudrick SJ. Nutrition, cancer and intravenous hyperalimentation. *Cancer* 1979;43:2108-2116
- Copeland EM 3rd**. Jonathan E. Rhoads Lecture. Intravenous hyperalimentation and cancer. A historical perspective. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10(4):337-342

- Copeland EM 3rd**. Historical perspective on nutritional support of cancer patients. *CA Cancer J Clin* 1998;48(2):67-68
- Copeman MC**. Use of total parenteral nutrition in children with cancer: a review and some recommendations. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11(5):463-470
- Cordain L**, Whicker RE, Johnson JE. Body composition determination in children using bioelectrical impedance. *Growth Dev Aging* 1988;52:37-40
- Creutzig U**, Klusmann J-H. Die Erfolge der pädiatrischen Onkologie in den letzten 25 Jahren. *Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie und Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie* 22.11.2002
- Creutzig U**, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J-H, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H. Krebserkrankungen bei Kindern – Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl* 2003; 100:A 842–852 [Heft 13]
- Daly JM**, Copeland EM 3rd, Dudrick SJ. Effects of intravenous nutrition on tumor growth and host immunocompetence in malnourished animals. *Surgery* 1978;84(5):655-658
- Daly JM**, Reynolds HM Jr, Copeland EM 3rd, Dudrick SJ. Effects of enteral and parenteral nutrition on tumor response to chemotherapy in experimental animals. *J Surg Oncol* 1981;16(1):79-86
- Dazzi C**, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertogen B, Leoni M, Thienghi A, Turci D, Rosti G, Nanni O, Rondoni C, Marangolo M. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2003;14:559-563
- De Cicco M**, Panarello G, Fantin D, Veronesi A, Pinto A, Zagonel V, Monfardini S, Testa V. Parenteral nutrition in cancer patients receiving chemotherapy: effects on toxicity and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17(6):513-518
- Delbecq-Boussard L**, Gottrand F, Ategbo S, Nelken B, Mazingue F, Vic P, Farriaux JP, Turck D. Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:95-100
- De Lorenzo A**, Sorge SP, Iacopino L, Andreoli A, de Luca PP, Sasso GF. Fat-free mass by bioelectrical impedance vs dual-energy-X-ray absorptiometry (DXA). *Appl Radiat Isot* 1998;49(5-6):739-741
- Desai TK**, Kinzi J. Meta-analysis of 12 prospective randomized controlled trials of parenteral nutrition during cancer therapy: association between parenteral lipid infusion and infection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14(1Suppl):7S
- Deurenberg P**, Kusters GSL, Smit HE. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in children and young adults is strongly age-dependent. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:261-268
- Deurenberg P**, Schouten FJM. Loss of total body water and extracellular water assessed by multifrequency impedance. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 247-255
- Deurenberg P**, van der Kooy K, Leenen R, Weststrate JA, Seidell JC. Sex and age specific prediction formulas for estimating body composition from bioelectrical impedance: a cross-validation study. *Int J Obes* 1991;15:17-25
- Deurenberg P**, Weststrate JA, Hautvast JGAJ. Changes in fat-free mass during weight loss measured by bioelectrical impedance and by densitometry. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 33-36

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (D-A-CH). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus GmbH, Frankfurt, 2000

Dindogru A, Pasick S, Rutkowski Z, Vinson B, Vaitkevicius VK. Total parenteral nutrition in leukopenic cancer patients. JAMA 1980;244(7):680-681

Dindogru A, Pasick S, Rutkowski Z, Leichman LP, Vaitkevicius VK. Total parenteral nutrition in cancer patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1981;5(3):243-245

Dörhöfer RP. Bioelektrische Impedanzanalyse (B.I.A.) – Grundlagen und klinische Anwendungsbereiche unter besonderer Berücksichtigung der HIV-Infektion. AIDS-Management der Erkrankung: Szenarien zur Verbesserung von Diagnose und Behandlung. Landsberg/Lech. Ecomed 1996; 318-322

Dörhöfer RP, Pirlich M. Das BIA – Kompendium 2. Ausgabe 09/2003. Data – Input GmbH 2003

Donaldson SS, Wesley MN, DeWys WD, Suskind RM, Jaffe N, van Eys J. A study of the nutritional status of pediatric cancer patients. Am J Dis Child 1981;135:1107-1112

Donaldson SS. Effects of therapy on nutritional status of the pediatric cancer patient. Cancer Res 1982;42(2 Suppl):729s-736s

Donaldson SS, Wesley MN, Ghavimi F, Shils ME, Suskind RM, DeWys WD. A prospective randomized clinical trial of total parenteral nutrition in children with cancer. Med Pediatr Oncol 1982;10(2):129-139

Donnelly JP, Muus P, Horrevorts AM, Sauerwein RW, De Pauw BE. Failure of clindamycin to influence the course of severe oromucositis associated with streptococcal bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients. Scand J Infect Dis. 1993;25:43-50

Elimam A, Tjäder I, Norgren S, Wernerman J, Essen P, Ljungqvist O, Marcus C. Total parenteral nutrition after surgery rapidly increases serum leptin levels. Eur J Endocrinol 2001;144:123-128

Elimam A, Marcus C. Meal timing, fasting and glucocorticoids interplay in serum leptin concentrations and diurnal profile. Eur J Endocrinol 2002;147:181-188

Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy: Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer 2003;98:1531-1539

Eriksson KM, Cederholm T, Palmblad JEW. Nutrition and acute leukemia in adults. Relation between nutritional status and infectious complications during remission induction. Cancer 1998;82(6):1071-1077

Filler RM, Jaffe N, Cassady JR, Traggis DG, Das JB. Parenteral nutritional support in children with cancer. Cancer 1977;39(6):2665-2669

Filler RM, Dietz W, Suskind RM, Jaffe N, Cassady JR. Parenteral feeding in the management of children with cancer. Cancer 1979;43(5 Suppl):2117-2120

Fischer H, Lembcke B. Die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes. Inn Med 1991; 1: 13-17

Fjeld CR, Freundt-Thurne J, Schoeller DA. Total body water measured by ¹⁸O dilution and bioelectrical impedance in well and malnourished children. Pediatr Res 1990;27(1):98-102

Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. Am J Clin Nutr 1982; 35: 1169-1175

- Foncuberta MC**, Cagnoni PJ, Brandts CH, Mandanas R, Fields K, Derigs HG, Reed E, Sonis ST, Fay J, LeVeque F, Pouillart P, Schrezenmeier H, Emmons R, Thiel E. Topical transforming growth factor- β 3 in the prevention or alleviation of chemotherapy-induced oral mucositis in patients with lymphomas or solid tumors. *J Immunother* 2001;24:384-388
- Fox AD**, Kripke SA, De Paula J, Berman JM, Settle RG, Rombeau JL. Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12(4): 325-331
- Fredrix EWHM**, Saris WHM, Soeters PB, Wouters EFM, Kester ADM, von Meyenfeldt, Westerterp KR. Estimation of body composition by bioelectrical impedance in cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 749-752
- Freeman J**, Goldman DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990;323(5):301-308
- Fuhrman MP**, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004;104(8):1258-1264
- Gate L**, Paul J, Ba GN, Tew KD, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed Pharmacother* 1999;53(4):169-180
- Ghavimi F**, Shils ME, Scott BF, Brown M, Tamaroff M. Comparison of morbidity in children requiring abdominal radiation and chemotherapy, with and without total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1982;101(4):530-537
- Goran MI**, Kaskoun MC, Carpenter WH, Poehlman ET, Ravussin E, Fontvieille Am. Estimating body composition of young children by using bioelectrical resistance. *J Appl Physiol* 1993; 75(4): 1776-1780
- Gray GE**, Meguid MM. Can total parenteral nutrition reverse hypoalbuminemia in oncology patients? *Nutrition* 1990;6(3):225-228
- Grinspoon SK**, Askari H, Landt ML, Nathan DM, Schoenfeld DA, Hayden DL, Laposata M, Hubbard J, Klibanski A. Effects of fasting and glucose infusion on basal and overnight leptin concentrations in normal-weight woman. *Am J Clin Nutr* 1997;66(6):1352-1356
- Groeneweg M**, Tan S, Boot AM, de Jongste JC, Boucquet J, Sinaasappel M. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients. *J Cyst Fibros* 2002;1:276-280
- Gutjahr P**. Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Köln. Deutscher Ärzte – Verlag 2004
- Harrison LE**, Brennan MF. The role of parenteral nutrition in the patient with cancer. *Curr Probl Surg* 1995;32:835-917
- Hays DM**, Merritt RJ, White L, Ashley J, Siegel SE. Effect of total parenteral nutrition on marrow recovery during induction therapy for acute nonlymphocytic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1983;11(2):134-140
- Heymssfield SB**, Wang Z, Visser M, Gallagher D, Pierson Jr RN. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (suppl): 478S-484S
- Hoffer EC**, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969;27:531-534
- Holm E**. Ernährungstherapie bei Tumorkrankheiten: Wird der Tumor „gefüttert“? Ernährung und Tumorerkrankungen. Schauder P (Hrsg) Basel, Karger 1991;454-476

Horlick M, Arpadi SM, Bethel J, Wang J, Moye Jr J, Cuff P, Pierson Jr RN, Kotler D. Bioelectrical impedance analysis models for prediction of total body water and fat-free mass in healthy and HIV-infected children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002;76:991-999

Houtkooper LB, Going SB, Lohmann TG, Roche AF, van Loan M. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. *J Appl Physiol* 1992;72(1):366-373

Howanietz H, Thun-Hohenstein L, Haschke F, Pietschnig B, Bruckner R, Camaya Z, Jürgenssen OA. Protein-Malnutrition bei pädiatrischen Patienten mit onkologischen Erkrankungen. *Klin Padiatr* 1987;199(2):73-76

Issell BF, Valdivieso M, Zaren HA, Dudrick SJ, Freireich EJ, Copeland EW, Bodey GP. Protection against chemotherapy toxicity by IV hyperalimentation. *Cancer Treat Rep* 1978;62(8):1139-1143

Jenin P, Lenoir J, Rouillet C, Thomasset AL, Ducrot H. Determination of body fluid compartments by electrical impedance measurements. *Aviat Space Environ Med* 1975; 46, 2: 152-155

Kaatsch P. Jahresbericht des Deutschen Kinderkrebsregisters, Mainz 2003

Kaatsch P, Spix C, German Childhood Cancer Registry - Report 2013/14 (1980-2013). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz 2014

Kabir I, Malek MA, Rahman MM, Khaled MA, Mahalanabis D. Changes in body composition of malnourished children after dietary supplementation as measured by bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr* 1994;59:5-9

Karlawish J, Craig RM, Koretz R. The effect of total parenteral nutrition on serum albumin. *J Clin Gastroenterol* 1994;19(4):300-302

Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced mucositis – are there new strategies? *Bone Marrow Transplant* 1999;24(10):1095-1108

Kennedy L, Diamond J. Assessment and management of chemotherapy-induced mucositis in children. *J Pediatr Oncol Nurs* 1997;14(3):164-174

Klein S, Simes J, Blackburn GL. Total parenteral nutrition and cancer clinical trials. *Cancer* 1986;58(6):1378-1386

Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, Myint M, Caro JF. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996;45(11):1511-1515

Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson Jr RN. Prediction of body cell mass, fat free mass and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease. *Am J Clin Nutr* 1996;64(suppl):489S-497S

Kuhn C, Leweling H, Staedt U, Barth H, Saeger H-D, Holm E. Erfassung des Ernährungszustandes mit modernen Methoden. *Beitr Infusionsther Basel, Karger* 1989; 25: 29-79

Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986;44:417-424

Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 1992;11,2:199-209

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C. ESPEN guidelines. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-1243

- Larsson H**, Elmstahl S, Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal woman. *Diabetes* 1996;45(11):1580-1584
- LeGall-Salmon E**, Stevens WD, Levy JR. Total parenteral nutrition increases serum leptin concentration in hospitalized, undernourished patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23(1):38-42
- Leweling H**. Zusammensetzung des Körpers. *Ernährungsmedizin*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1995; 3-9
- Lobato-Mendizabal E**, Ruiz-Arguelles GJ, Marin-Lopez A. Leukaemia and nutrition. I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989;13(10):899-906
- Lobato-Mendizabal E**, Lopez-Martinez B, Ruiz-Arguelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin* 2003;55(1):31-35
- Lowry SF**, Goodgame JT Jr, Smith JC, Maher MM, Makuch RW, Henkin RI, Brennan MF. Abnormalities of zinc and copper during total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1979;189(1):120-128
- Lukaski HC**. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 537-556
- Lukaski HC**, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat – free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 810-817
- Maffei M**, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1(11):1155-1161
- Mahaffey SM**, Copeland EM 3rd, Economides E, Talbert JL, Baumgartner TG, Sitren HS. Decreased lung metastasis and tumor growth in parenterally fed mice. *J Surg Res* 1987;42(2):159-165
- Masuda T**, Komiya S. A prediction equation for total body water from bioelectrical impedance in Japanese children. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004;23(2):35-39
- Mc Cauley RL**, Brennan MF. Serum albumin levels in cancer patients receiving total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1983;197(3):305-309
- Mc Cowen KC**, Ling PR, Friel C, Sternberg J, Forse RA, Burke PA, Bistran BR. Patterns of plasma leptin and insulin concentrations in hospitalized patients after the initiation of total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2002;75:931-935
- Mc Geer AJ**, Detsky AS, O'Rourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutrition* 1990;6(3):233-240
- Mejia-Arangure JM**, Fajardo-Gutierrez A, Reyes-Ruiz NI, Bernaldez-Rios R, Mejia-Dominguez AM, Navarrete-Navarro S, Martinez-Garcia MC. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: a predictor of early mortality during the induction-to-remission phase of the treatment. *Arch Med Res* 1999;30(2):150-153
- Merritt RJ**, Ennis CE, Thomas DW, Sinatra FR. Lactic acidosis in pediatric patients with cancer receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1981;99(2):247-250
- Merritt RJ**, Kalsch M, Roux LD, Ashley-Mills J, Siegel SS. Significance of hypoalbuminemia in pediatric oncology patients – malnutrition or infection? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985;9(3):303-306
- Molina S**, Arango T, Pineda O, Solomons NW. Response of bioelectrical impedance analysis (BIA) indices to rehydration therapy in severe infantile diarrhea. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:837

- Moore FD**, Olesen KH, McMurray JD. The body-cell mass and its supporting environment. Body composition in health and disease. WB Saunders Co. Philadelphia 1963, 23
- MurraySM**, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. Cochrane database Syst Rev 2002;(2):CD002920
- Nagano M**, Suita S, Yamanouchi T. The Validity of Bioelectrical Impedance Phase Angle for Nutritional Assessment in children. J Pediatr Surg 2000;35; 7: 1035-1039
- Nyboer J**. Electrical impedance plethysmography. Charles C Thomas, Springfield,1959
- Nyboer J**. Electrical impedance plethysmography. 2nd ed. Charles C Thomas, Springfield, 1970
- Nyboer J**. Workable volume and flow concepts of bio-segments by electrical impedance plethysmography. T.-I.-T.J. Life Sci 1972; 2: 1-13
- Obama M**, Cangir A, van Eys J. Nutritional status and anthracycline cardiotoxicity in children. South Med J 1983;76(5):577-578
- Okasora K**, Takaya R, Tokuda M, Fukunaga Y, Oguni T, Tanaka H, Konishi K, Tamai H. Comparison of bioelectrical impedance analysis and dual energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in children. Pediatr Int 1999;41(2):121-125
- Oleske JM**, Valentine JL, Minnefor AB. The effects of acute infection on blood lead, copper, and zinc levels in children. Health Lab Sci 1975;12(3):230-233
- Pecoraro P**, Guida B, Caroli M, Trio R, Falconi C, Principato S, Pietrobelli A. Body mass index and skinfold thickness versus bioimpedance analysis: fat mass prediction in children. Acta Diabetol 2003;40 Suppl 1: S278-281
- Pedrosa F**, Bonilla M, Liu A, Smith K, Davis D, Ribeiro RC, Wilimas JA. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22(6):502-505
- Phillips SM**, Bandini LG, Compton DV, Naumova EM, Must A. A longitudinal comparison of body composition by total body water and bioelectrical impedance in adolescent girls. J Nutr 2003;133(5):1419-1425
- Piccolino M**. Animal electricity and the birth of electrophysiology: The legacy of Luigi Galvani. Brain Res Bull 1998; 46, 5: 381-407
- Pietrobelli A**, Andreoli A, Cervelli V, Carbonelli MG, Peroni DG, de Lorenzo A. Predicting fat-free mass in children using bioimpedance analysis. Acta Diabetol 2003;40 Suppl 1:S212-S215
- Pietsch JB**, Ford C, Whitlock JA. Nasogastric tube feedings in children with high-risk cancer: a pilot study. J Pediatr Hematol Oncol 1999;21:111-114
- Popp MB**, Fisher RI, Wesley R, Aamodt R, Brennan MF. A prospective randomized study of adjuvant parenteral nutrition in the treatment of advanced diffuse lymphoma: influence on survival. Surgery 1981;90:195-203
- Popp MB**, Fisher RI, Simon RM, Brennan MF. A prospective randomized study of adjuvant parenteral nutrition in the treatment of diffuse lymphoma: effect on drug tolerance. Cancer Treat Rep 1981;65 Suppl 5:129-135
- Popp MB**, Wagner SC, Brito OJ. Host and tumor responses to increasing levels of intravenous nutritional support. Surgery 1983;94(2):300-308
- Redding SW**. Role of Herpes simplex virus reactivation in chemotherapy-induced oral mucositis. NCI Monographs 1990; 9: 103-105

Rickard KA, Grosfeld JL, Kirksey A, Ballantine TVN, Baehner RL. Reversal of protein-energy malnutrition in children during treatment of advanced neoplastic disease. *Ann Surg* 1979; 190(6):771-781

Rickard KA, Detamore CM, Coates TD, Grosfeld JL, Weetman RM, White NM, Provisor AJ, Boxer LA, Loghmani ES, Oei TO, Yu PL, Baehner RL. Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in stage IV neuroblastoma. *Cancer* 1983;52(4):587-598

Rickard KA, Grosfeld JL, Coates TD, Weetman RM, Provisor AJ, Baehner RL. Advances in parenteral nutrition support of children with neoplastic diseases. *Haematol Blood Transfus* 1985;29:137-142

Rickard KA, Loghmani ES, Grosfeld JL, Lingard CD, White NM, Foland BB, Jaeger B, Coates TD, Yu PL, Weetman RM, Provisor AJ, Oei TO, Baehner RL. Short- and long-term effectiveness of enteral and parenteral nutrition in reversing or preventing protein-energy-malnutrition in advanced neuroblastoma. A prospective randomized study. *Cancer* 1985;56(12):2881-2897

Rickard KA, Coates TD, Grosfeld JL, Weetman RM, Baehner RL. The value of nutrition support in children with cancer. *Cancer* 1986;58(8):1904-1910

Rickard KA, Grosfeld JL, Coates TD, Weetman RM, Baehner RL. Advances in nutrition care of children with neoplastic diseases: A review of treatment, research, and application. *J Am Diet Assoc* 1986;86(12):1666-1676

Rickard KA, Godshall BJ, Loghmani ES, Coates TD, Grosfeld JL, Weetman RM, Lingard CD, Foland BB, Yu PL, McGuire W, Provisor AJ, Oei TO, Baehner RL. Integration of nutrition support into oncologic treatment protocols for high and low nutritional risk children with Wilms' tumor. A prospective randomized study. *Cancer* 1989;64(2):491-509

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST for the Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(Suppl.9):2026-46

Sachs L. *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. Springer-Verag Berlin – Heidelberg - New York 1992

Sala A, Wade L, Barr RD. Nutritional support for children with cancer. *Indian J Pediatr* 2003;70(10):813-816

Schaefer F, Georgi M, Zieger A, Scharer K. Usefulness of bioelectrical impedance and skinfold measurements in predicting fat-free mass derived from total body potassium in children. *Pediatr Res* 1994;35(5):617-624

Schmid I, Schmitt M, Streiter M, Meilbeck R, Albert MH, Reinhardt D, Stachel D. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur J Cancer* 2006; 42: 205-211

Segal KR, van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 7-14

Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson Jr RN, Wang J. Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 26-29

Shamberger RC, Pizzo PA, Goodgame JT, Lowry SF, Maher MM, Wesley RA, Brennan MF. The effect of total parenteral nutrition on chemotherapy-induced myelosuppression. A randomized study. *Am J Med* 1983;74(1):40-48

Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97:1344-1347

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34(1):39-43

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl): 1995-2025

Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FKL, Horowitz M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201-2205

Soeba WW, Copeland EM 3rd. Hyperalimentation in cancer. *CA Cancer J Clin* 1989;39(2):105-114

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre F, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New Engl J Med* 2004;351:2590-2598

Spitzweg C, Joba W, Brabant G, Heufelder AE. Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Leptin beim Menschen. *Dt. Ärztebl* 1997;94:A-2909-2914 (Heft 44)

Steiger E, Oram-Smith J, Miller E, Kuo L, Voss HM. Effects of nutrition on tumor growth and tolerance to chemotherapy. *J Surg Res* 18(4):455-466

Suprasongsin C, Kalhan S, Arslanian S. Determination of body composition in children and adolescents: validation of bioelectrical impedance with isotope dilution technique. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8(2):103-109

Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br J Cancer* 1998;77(10):1689-1695

Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, Speekenbrink ABJ, McMurray A, Lindemann E, Thomas M. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 1996;74:312-317

Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987;47(12):3309-3316

Taj MM, Pearson AD, Mumford DB, Price L. Effect of nutritional status on the incidence of infection in childhood cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10(3):283-287

Tancrede CH, Andreumont AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 1985;152(1):99-103

Tedner B, Lins LE, Asaba H, Wehle B. Evaluation of impedance technique for fluid-volume monitoring during hemodialysis. *Int J Clin Monit Comput* 1985; 2(1): 3-8

Thomas Lothar (Hrsg). Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage, Frankfurt/Main, TH-Books-Verlags-Gesellschaft 1998

Thomasset MA. Bioelectrical properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained. *Lyon Med.* 1962 Jul 15; 94: 107-118

- Torosian MH**, Mullen JL, Miller EE, Wagner KM, Stein TP, Buzby GP. Adjuvant, pulse total parenteral nutrition and tumor response to cycle-specific and cycle-nonspecific chemotherapy. *Surgery* 1983;94(2):291-299
- Torosian MH**, Mullen JL, Stein TP, Miller EE, Zinsser KR, Buzby GP. Enhanced tumor response to cycle-specific chemotherapy by pulse total parenteral nutrition. *J Surg Res* 1985;39(2):103-113
- Torosian MH**, Donoway RB. Total parenteral nutrition and tumor metastasis. *Surgery* 1991;109(5):597-601
- Tuten MB**, Wogt S, Dasse F, Leider Z. Utilization of prealbumin as a nutritional parameter. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 1985;9(6):709-711
- Uderzo C**, Rovelli A, Bonomi M, Fomia L, Pirovano L, Masera G. Total parenteral nutrition and nutritional assessment in leukaemic children undergoing bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1991;27(6):758-762
- Uderzo C**, Rovelli A, Bonomi M, Barzaghi A, Strada S, Balduzzi A, Pirovano L, Masera G. Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23(1):34-37
- Van Eys J**. Malnutrition in children with cancer. Incidence and consequence. *Cancer* 1979;43:2030-2035
- Van Eys J**, Copeland EM, Cangir A, Taylor G, Teitell-Cohen B, Carter P, Ortiz C. A clinical trial of hyperalimentation in children with metastatic malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1980;8(1):63-73
- Van Eys J**, Cangir A, Carter P, Coody D. Effect of nutritional supportive therapy on children with advanced cancer. *Cancer Res* 1982;42(2 Suppl):713s-714s
- Van Eys J**. Effect of nutritional status on response to therapy. *Cancer Res* 1982; 42(2 Suppl):747s-753s
- Van Eys J**, Wesley N, Cangir A, Copeland EM, Donaldson SS, Ghavimi F, Shils M, Suskind R, Jaffe N, Filler R. Safety of intravenous hyperalimentation in children with malignancies: a cooperative group trial. *J Parenter Enteral Nutr* 1982;6(4):291-294
- Van Loan M**, Mayclin P. Bioelectrical impedance analysis: Is it a reliable estimator of lean body mass and total body water? *Hum Biol* 1987; 59: 299-309
- Van Marken Lichtenbelt WD**, Westerterp KR, Wouters L, Luijendijk SCM. Validation of bioelectrical-impedance measurements as a method to estimate body-water compartments. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 159-166
- Vettorazzi C**, Molina S, Grazioso C, Mazariegos M, Siu M-L, Solomons NW. Bioelectrical impedance indices in protein-energy malnourished children as an indicator of total body water status. In vivo body composition studies, eds. Yasumura S et al, Plenum Press New York 1990
- Vettorazzi C**, Smits E, Solomons NW. The interobserver reproducibility of bioelectrical impedance analysis measurements in infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19,3:277-282
- Viana MB**, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, Colosimo EA, Silvestrini WS. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994;71(4):304-310
- Viana MB**, Fernandes RA, de Oliveira MB, Murao M, de Andrade Paes C, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001;86(2):113-120
- Wang Z**, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB. Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):833-841

Warner JT, Evans WD, Webb DKH, Gregory JW. Pitfalls in the assessment of body composition in survivors of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 2004;89:64-68

Weir J, Reilly JJ, McColl JH, Gibson BE. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(6):534-538

Wessels G, Hesselink PB, van Ommeren KH, Boonstra V. Nutrition, morbidity, and survival in South African children with Wilms` tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16(4):321-327

Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25, 5: 538-551

Yaris N, Akyuz C, Coskun T, Kutluk T, Buyukpamukcu M. Nutritional status of children with cancer and its effects on survival. *Turk J Pediatr* 2002;44(1):35-39

Yeung CY, Lee HC, Huang FY, Wang CS. Sepsis during total parenteral nutrition: exploration of risk factors and determination of the effectiveness of peripherally inserted central venous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:135-142

7. EIGENE PUBLIKATIONS- UND BUCHBEITRÄGE

Schmid I, **Schmitt M**, Streiter M, Meilbeck R, Albert MH, Reinhardt D, Stachel D. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children.

Eur J Cancer 2006; 42: 205-211 (**Impact Factor 4,167**)

Schmid I, Streiter M, **Schmitt M**, Kauws F, Kern T, Mäusl R, Meilbeck R, Reinhardt D, Stachel D.

Ernährungsstatus krebskranker Kinder während Chemotherapie: keine signifikante Mangelernährung.

Monatsschr Kinderheilkd 2007; 155: 35-39 (Impact Factor 0,199)

Schmid I, **Schmitt M**, Streiter M, Meilbeck R, Haas RJ, Stachel D.

Effects of soluble TNF receptor II (sTNF-RII), IL-1 Receptor Antagonist (IL-1ra), tumor load and hypermetabolism on malnutrition in children with acute leukemia.

Eur J Med Res 2005; 10: 457-461 (Impact Factor 1,25)

Schmid I, Streiter M, **Schmitt M**, Meilbeck R, Rolinski B, Haas RJ, Koletzko B, Stachel DK.

Increased serum levels of soluble tumor necrosis factor receptor II (sTNF-RII) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) in children with malignant tumors: possible nutrition implications?

Ital J Pediatr 2005; 31: 178-183

Schmid I, Streiter M, **Schmitt M**, Stachel D.

Wann ist eine Ernährungstherapie bei krebskranken Kindern sinnvoll?

Aktuel Ernaehr Med 2005; 30: 124-129

Schmid I, Stachel DK, Freudenberg S, **Schmitt M**, Schuster F, Haas RJ.

Megestrol acetate to correct the nutritional status in an adolescent with growth hormone deficiency: Increase of appetite and body weight but only by increase of body water and fat mass followed by profound cortisol and testosterone depletion.

Klin Pädiatr 2002; 214: 54-57 (Impact Factor 0,61)

Schmid I, **Schmitt M**, Streiter M, Meilbeck R, Stachel D.

Ernährung krebskranker Kinder. Ein Ratgeber für Eltern und Therapeuten.

Herausgeber: Mehr Leben für krebserkrankte Kinder – Bettina-Bräu-Stiftung, 2005

Eidesstattliche Versicherung

Schmitt, Melanie

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Parenterale Ernährung ist der Flüssigkeitsersatztherapie
in der supportiven Therapie bei
Chemotherapie-induzierter Mukositis nicht überlegen:
eine prospektive, randomisierte Studie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen worden sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 28.06.2016

Unterschrift Melanie Schmitt