

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

**Sarkopenie und *frailty* bei chronisch kranken Kindern:  
Neue objektive Bewertungssysteme und die Rolle der intestinalen Integrität  
zur individuellen Therapieplanung.**



Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
im Fach Pädiatrie

vorgelegt von  
Dr. med. Eberhard Lurz  
München 2022

**Fachmentorat**

Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko

Prof. Dr. med. Markus Guba

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>2</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
3.1	Die Rolle objektiver Biomarker für die Interpretation des Ernährungsstatus bei Kindern mit chronischen Erkrankungen.....	4
3.2	Stand der Forschung .....	5
3.2.1	Sarkopenie bei Kindern .....	5
3.2.2	<i>Frailty</i> bei Kindern .....	8
3.2.3	Dextran Sulfat Natrium (DSS) induzierte Kolitis bei Mäusen.....	9
3.3	Zielsetzung .....	10
<b>4</b>	<b>Eigene Ergebnisse</b> .....	<b>11</b>
4.1	Sarkopenie .....	11
4.1.1	Erstellung von pädiatrischen Referenzwerten der Psoasmuskelfläche (tPMA) .....	11
4.1.2	Sarkopenie bei Kindern mit endständiger Lebererkrankung.....	13
4.1.3	Sarkopenie bei Kindern mit intra-abdominellen soliden Tumoren .....	14
4.2	<i>Frailty</i> .....	16
4.2.1	<i>Frailty</i> bei Kindern mit chronischen Lebererkrankungen .....	16
4.3	Dextran Sulfat Natrium (DSS) induzierte Kolitis – Mikrobiom .....	18
4.3.1	Vitamin B12, intestinale Barriere und das Darmmikrobiom <i>in-vitro</i> und <i>in-vivo</i> .....	18
4.3.2.	Antibiotikatherapie als Therapieoption bei Kindern mit CED .....	21
<b>5</b>	<b>Resümee und Ausblick</b> .....	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>Referenzen</b> .....	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>Vollständiges Schriftenverzeichnis</b> .....	<b>34</b>
8.1	Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor .....	34
8.2	Originalarbeiten als Koautor .....	35
8.3	Übersichtsarbeiten und Fallstudien .....	36
<b>9</b>	<b>Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift</b> .....	<b>37</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>39</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>40</b>
<b>12</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>41</b>

## 2 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, meiner Frau Petra und unseren Kindern Sophia, Lou und Lotte, sowie meinen Eltern für die Geduld und beständige und verständnisvolle Unterstützung wodurch es mir möglich war diese Arbeit abzuschließen.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. med. Susanne Schibli und Herrn Dr. med. Bruno Knöpfli, die während meiner Ausbildung zum Facharzt für Kinder und Jugendmedizin mein Interesse an Forschung geweckt und ein evidenzbasiertes Behandlungskonzept als Grundlage meiner ärztlichen Tätigkeit vermittelt haben. Sie haben den Grundstein für meine akademische Entwicklung in der Kindergastroenterologie gelegt. Ich danke Herrn Prof. Philipp Latzin, der mir während dieser Zeit als Freund und objektiver Berater zur Seite stand.

Besonders möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Philip M Sherman und Kathene Johnson-Henry bedanken, die mich in ihr Labor in Toronto aufgenommen haben und mir seither treue und wertvolle Mentoren geblieben sind.

Ich danke Frau Prof. Binita Kamath und Frau Prof Vicky Lee Ng, die mich in der klinischen Betreuung von Kindern mit chronischen Lebererkrankungen und Lebertransplantation ausgebildet und meine wissenschaftlichen Arbeiten zu *frailty* und Sarkopenie ermöglicht haben.

Dank geht auch an Frau Prof. Sibylle Koletzko, Herrn Prof. Markus Guba und Herrn Prof. Christoph Klein, die mir die Chance gegeben haben an dem Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München ein Kinderlebertransplantationsprogramm zu etablieren und die sich darüber hinaus als Mentoren für meine Habilitationsarbeit zur Verfügung gestellt haben.

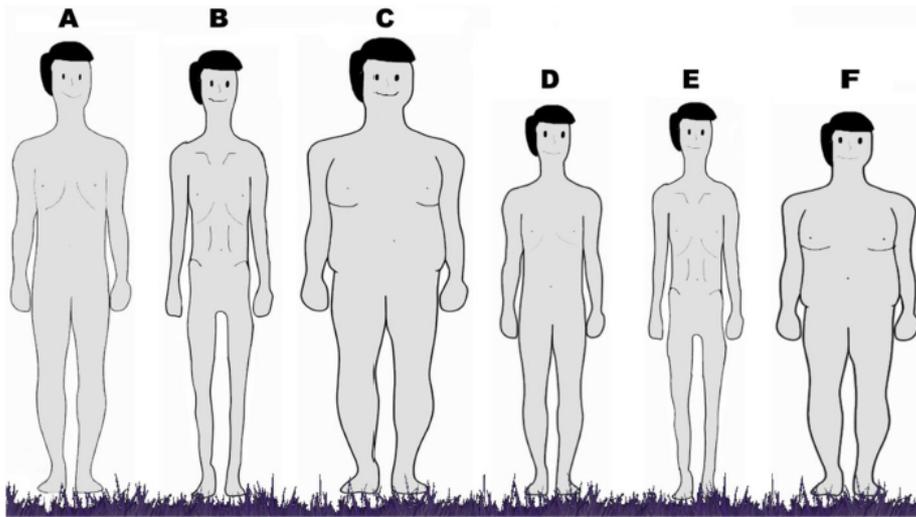
*It needs a village to raise a child* (afrikanisches Sprichwort)

### 3 Einleitung

#### 3.1 Die Rolle objektiver Biomarker für die Interpretation des Ernährungsstatus bei Kindern mit chronischen Erkrankungen

Kinder mit chronischen Erkrankungen leiden nicht nur an ihrer jeweiligen Grunderkrankung, sondern häufig auch an Entwicklungs-, Gedeih- und Wachstumsstörungen sowie Komorbiditäten. Ein regelrechtes körperliches Gedeihen, die bestmögliche, an die Bedürfnisse des wachsenden Kindes und seiner Grundkrankheit angepasste, Ernährung und die damit verbundene Lebensqualität bilden wichtige Säulen im Behandlungskonzept von Kindern mit chronischen Erkrankungen. Um ein solches Konzept zu etablieren, benötigt man objektive und altersentsprechende Referenzparameter. Bereits im 18. Jahrhundert wurde erstmals von George Buffon (1707 – 1788) das Körperlängenwachstum eines gesunden Jungen bis zu seinem 18. Lebensjahr publiziert. Im Weiteren wurden anthropometrische Werte vor allem zur Einstufung von Individuen z.B. für den Militärdienst genutzt. Ende des 19. Jahrhunderts wurden Wachstums Unterschiede in Zusammenhang mit dem sozialen Status und vor allem mit Kinderarbeit erkannt und später als Ausdruck von körperlicher Fitness und „Ethnie“ vor allem im Rahmen der Eugenik missbraucht. Erst Anfang des 20. Jahrhunderts wurden bestehende Wachstumsdaten bei der klinischen Einschätzung von Patienten genutzt. 1929 wurden im Rahmen der *Fels Growth Study* in den USA erstmalig anthropometrische Daten von Kindern von Geburt an longitudinal gesammelt und als Referenzen zur Verfügung gestellt. Seither gibt es international mehrere Ansätze diese Parameter lokal und auf unterschiedliche Art zu standardisieren. Wichtige Meilensteine waren zum einen die Entwicklung der von gesunden Schweizer Kindern longitudinal erhobenen Wachstumskurven von Tanner *et. al.* (1966), die insbesondere die Interpretation der Wachstumsgeschwindigkeit während der Pubertät ermöglichten und zum anderen die 2006 international im Rahmen der *WHO Multicentre Growth Reference Study* erhobenen Daten von gesunden Kindern aus 6 Ländern (USA, China, Brasilien, Ghana, Indien, Norwegen und Oman), die für die ersten beiden Lebensjahre longitudinal und im Weiteren im Rahmen einer Querschnittsstudie gesammelt wurden.<sup>2</sup> Diese klassischen anthropometrischen Werte reflektieren jedoch nicht immer den Ernährungszustand, besonders bei Krankheiten, die mit hormonellen Störungen, Maldigestion oder Katabolismus einhergehen und müssen im jeweiligen Kontext interpretiert werden. Abbildung 1 stellt diese Herausforderung bildlich dar.

Abbildung 1) Ernährungstypen



**Abbildung 1** adaptiert nach Ferreira<sup>1</sup> **1a)** eutrophes Kind (normale Körperlänge und -gewicht); **1b)** dystrophes Kind (reduziertes Körpergewicht bei altersentsprechend normaler Körperlänge); **1c)** übergewichtiges Kind (Übergewicht bei altersentsprechend normaler Körperlänge); **1d)** eutropher Kleinwuchs (symmetrisch reduzierte Körperlänge und -gewicht); **1e)** dystropher Kleinwuchs (disproportioniert reduziertes Körpergewicht bei Kleinwuchs); **1f)** hypertropher Kleinwuchs (disproportioniert, altersentsprechend ggf. normales Gewicht bei Kleinwuchs)

Mit dem sogenannten Body Mass Index (BMI) wird versucht diese Problematik zu umgehen in dem das Gewicht mit der Körperlänge ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ) korreliert wird. Bei Kindern mit malignen Tumoren, Organomegalie oder Aszites ist der BMI ebenfalls fehleranfällig, da damit das Körpergewicht ggf. fälschlicherweise im altersentsprechenden Normalbereich liegt. Präzisere Biomarker werden dementsprechend benötigt.

## 3.2 Stand der Forschung

### 3.2.1 Sarkopenie bei Kindern

Sarkopenie ist ein Begriff, der sich aus dem Griechischen „sarx“ (Fleisch) und „penia“ (altgriechisch Göttin der Armut) zusammensetzt und in der Medizin als Ausdruck von körperlicher Schwäche eingesetzt wird. Die *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) hat den Begriff Sarkopenie definiert und zuletzt 2019 spezifiziert. (siehe Tabelle 1).<sup>3</sup>

**Tabelle 1)** Definition von Sarkopenie (adaptiert von Cruz-Jentoft et al., 2019)

	Verdacht auf Sarkopenie	Sarkopenie	Schwere Sarkopenie
Muskelschwäche	x	x	x
Reduzierte Muskelquantität oder -qualität		x	x
Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit			x

Dabei wird nicht nur eine verminderte Muskelmasse, sondern insbesondere eine eingeschränkte Muskelfunktion zur Diagnose einer Sarkopenie benötigt. Neben der physiologischen Abnahme der Muskelmasse und -kraft mit dem Alter (primäre Sarkopenie) ist eine nicht physiologische (sekundäre) Sarkopenie bei Erwachsenen mit eingeschränkter Lebensqualität, erhöhtem Risiko für Unfälle, eingeschränkter Patientenautonomie, vermehrten Kosten für das Gesundheitssystem, aber auch mit erhöhtem Risiko für Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen und erhöhter Mortalität assoziiert.<sup>3</sup> Eine sekundäre Sarkopenie resultiert aus sich ergänzenden Faktoren der Erkrankungen wie z.B. i: systemische Entzündungsreaktionen; ii: körperliche Inaktivität; und iii: Mangel- oder Fehlernährung durch verminderte Zufuhr und/oder erhöhte Verluste.<sup>4</sup> Unterschiedliche Methoden wie z.B. die Griffstärkemessung, der sogenannte *sit to stand* Test und der 6-Minuten Laufstrecken Test werden zur Ermittlung von Muskelschwäche bei Erwachsenen herangezogen.<sup>5</sup> Die quantitative Bestimmung einer Sarkopenie bei Erwachsenen erfolgt häufig mittels Bioimpedanz Messung (BIA), oder bildgebenden Verfahren wie der Doppelröntgen-Absorptiometrie (engl. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA oder DEXA), und Computer Tomographie (CT) oder Magnet Resonanz Tomographie (MRT) Schnittbildgebung.<sup>6</sup> Der Vorteil der BIA, d.h. Bestimmung der fettfreien Körpermasse durch die unterschiedliche Leitfähigkeit von Geweben und deren Berechnung mit spezifischen Formeln, ist das relativ kostengünstige und unkompliziert portable Equipment, die nicht-invasive Messung und verfügbare Referenzwerte für Erwachsene sowie Kinder ab 5 Jahren. Der Nachteil ist, dass man keine Aussage zur Muskelqualität erbringen kann und die Messergebnisse durch den Hydrationsstatus der Probanden variieren können. Dem gegenüber steht der Nachteil der Strahlenbelastung bei der DXA und CT Bildgebung sowie die hohen Kosten einer MRT Untersuchung, die obendrein alle nicht portabel durchgeführt werden können. Die Beurteilung der Muskelmasse ist mit Hilfe dieser Messungen jedoch genauer. Der von der EWGSOP definierte Goldstandard für klinische Studien stellt die Messung der lumbalen Psoasmuskelfläche in Schnittbildgebung mittels MRT oder CT dar.<sup>7</sup> Diese Methoden eignen sich auf Grund der Strahlenbelastung (CT) und dem hohen Aufwand mit ggf. Sedierung

nicht für gesunde Kinder. Die Bilder stehen jedoch bei kranken Kindern häufig zur Verfügung und können somit zur Bestimmung der Psoasmuskelfläche (PMA) herangezogen werden.

Bei der Betreuung von gesunden und kranken Kindern in der Kindermedizin stehen eine ausgewogene Ernährung und altersgerechte psychomotorische Entwicklung an vorderster Stelle. Beginnend vor und während der Schwangerschaft sollte auf eine gesunde und ausgewogene Ernährung Wert gelegt werden und diese dynamisch anhand anthropometrischer Marker objektiv kontrolliert werden.<sup>8</sup> Hierfür stehen nationale und internationale alters- und geschlechtsspezifische Referenzkurven für Körperlänge, Wachstumsgeschwindigkeit, Gewicht, BMI, Kopfumfang und Triceps Falten Dicke (TCSF) zur Verfügung.<sup>2</sup> Bei diesen Referenzkurven wird jedoch nicht zwischen Körperfett und Muskelmasse unterschieden. Die Kurven werden nicht nur bei gesunden Kindern, sondern auch bei solchen mit chronischen Erkrankungen genutzt, um auf die jeweiligen nutritiven Bedürfnisse eingehen zu können, eine Mangelernährung und damit z.B. Wundheilungsstörungen oder Infektionen zu vermeiden und eine optimale psychomotorische Entwicklung zu ermöglichen. Erst seit kurzem hat sich auch in der Pädiatrie der Terminus Sarkopenie etabliert. Eine einheitliche Definition hat sich bislang jedoch noch nicht finden lassen, da die kindliche Entwicklung ein sehr dynamischer Prozess ist und einheitliche funktionelle Tests altersübergreifend schwierig zu etablieren sind. In einer Veröffentlichung von 2019 hat die Arbeitsgruppe um Ooi aus Edmonton in Kanada eine Übersicht der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Primärliteratur veröffentlicht.<sup>6</sup> Es wurden 12 Studien genannt, die sich mit der Erkennung von Sarkopenie (n=8) und dem Einfluss von Sarkopenie auf den Gesundheitsverlauf von chronisch kranken Kindern (n=4) beschäftigt haben. Ähnlich wie bei den Studien mit erwachsenen Patienten wurden unterschiedliche Untersuchungsmethoden zur Erkennung von reduzierter Muskelmasse angewandt. Neben der Messung von Länge und Gewicht wurden Messungen der TCSF und des mittleren Oberarm- (MUAC) und des Oberschenkelumfangs (CC) beschrieben. Die Messung des MUAC ist eine sehr einfache und in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen seit langem etablierte objektive Messmethode, für die es alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte gibt.<sup>9</sup> Wie bei den klassischen anthropometrischen Maßen Länge und Gewicht, ist diese Messung z.B. bei Ödemen ungenau und erfasst neben der Muskel- vor allem die Unterhautfettgewebsmasse. Spezifischere Methoden zur Bestimmung der Muskelmasse mittels BIA, DXA und vor allem die Bestimmung der tPMA in CT Bildern könnten somit einen Vorteil bieten.<sup>10</sup> In der Mehrzahl (n=6) der zusammengefassten Arbeiten wurde die tPMA aus MRT oder CT Schnittbildern auf Höhe unterschiedlicher Lendenwirbel (L3 bis L5) gemessen. Diese Methode kann aber nur bei verfügbarer Schnittbildgebung genutzt werden. Neben den von mir hier präsentierten

pädiatrischen Referenzwerten (siehe eigene Ergebnisse Kapitel 4) für die tPMA gibt es mittlerweile weitere Referenzwerte auf unterschiedlichen lumbalen Höhen L3, L3/4, L4 und L4/5, so dass damit insbesondere bei Kindern mit soliden Tumoren oder vor solider Organtransplantation eine präzise Methode zur Bestimmung der Muskelmasse verfügbar ist.<sup>11-</sup>  
<sup>13</sup> Bei gesunden Kindern korrelieren die tPMA Werte sehr gut mit dem Gewicht.<sup>12</sup> Weiter haben Tandon und Kollegen gezeigt, dass tPMA Messungen aus CT und MRT Bildern sehr gut korrelieren (ICC 0.89; 95% CI 0.96, 0.99), so dass sich diese Messmethode zur Bestimmung einer Sarkopenie vor allem bei Kindern bei denen eine Schnittbildgebung verfügbar ist, anbietet. Die indirekte Bestimmung der Muskelmasse mittels BIA ist im Kindesalter abhängig vom jeweiligen Hydrierungsgrad des Probanden und Referenzwerte für Kleinkinder sind nicht verfügbar.<sup>6,14</sup> Mittels DXA Messung kann auch im Kindesalter sehr präzise die Muskelmasse bestimmt werden, auch hier könnten die Ergebnisse allerdings je nach Hydrierungsstatus variieren und Referenzwerte gibt es erst für Kinder ab 5 Jahren.<sup>6,14</sup>

Eine allgemein anerkannte Definition von Sarkopenie im Kindesalter existiert bislang nicht. Die in mehreren Studien genutzte tPMA Messung scheint jedoch bei Kindern mit end-ständigen Organschädigungen (Leber, Niere, Darm), Malignomen und entzündlichen Darmerkrankungen, unabhängig vom Gewicht, mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert zu sein, (siehe auch eigene Ergebnisse, Kapitel 4.1.3).<sup>10,15-22</sup>

### 3.2.2 *Frailty* bei Kindern

*Frailty* ist ein englischer Begriff und steht für die Vulnerabilität eines Patienten gegenüber körperlichen und medizinischen Stressfaktoren und wurde erstmals 2001 von Fried und Kollegen als relevantes Syndrom bei geriatrischen Patienten beschrieben.<sup>23</sup> Hierbei wird die Kompetenz eines Patienten ausgedrückt, wie schnell sich dieser z.B. von einer Harnwegsinfektion erholt und ob nach dieser Infektion der individuelle Ausgangsstatus wieder erreicht werden kann. Ermittelt wird diese Kompetenz durch fünf, den sog. *Fried Kriterien*. 1) Gewichtsverlust > 10 lbs oder > 5 % des Ausgangsgewichts während eines Jahres; 2) mangelnde Ausdauer ermittelt durch einen Fragebogen; 3) Schwäche ermittelt durch die Handgriffstärke; 4) eingeschränkte körperliche Aktivität ermittelt aus dem geschätzten Kalorienverbrauch der vorherigen Woche; und 5) Langsamkeit ermittelt durch die benötigte Zeit für eine Gehstrecke von 15 Fuss, ca. 4,5 Meter. Die Abklärung von *frailty* wurde seither bei Erwachsenen in vielen klinischen Szenarien angewandt und adaptiert.<sup>24-29</sup> Insbesondere hat sich die Bestimmung von *frailty* vor Lebertransplantation als objektive Methode zur Risikoabschätzung etabliert.<sup>5,30</sup> Der Begriff *frailty* wurde bei Kindern bislang nicht angewandt.

Die erste Arbeit zu diesem Thema bei Kindern, basierend auf der Definition von Fried *et. al.* wurde im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie bei Kindern mit Lebererkrankungen durchgeführt (siehe eigene Ergebnisse, Kapitel 4.2.1). Mit dieser Arbeit wurde der Grundstein gelegt, die Vulnerabilität von Kindern ab 5 bis 6 Jahren mit chronischen Erkrankungen nicht nur durch die klinische Expertise des jeweiligen Untersuchers, sondern objektiv einzuschätzen.

### 3.2.3 Dextran Sulfat Natrium (DSS) induzierte Kolitis bei Mäusen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden klassischerweise in M. Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) eingeteilt, stellen aber viel mehr ein Spektrum von Erkrankungen mit intestinaler Inflammation z.B. auf Grund eines Defekts des Immunsystems oder Störung der intestinalen Barrierefunktion dar.<sup>31</sup> Die Inzidenz einer kindlichen CED nimmt weltweit zu und liegt in Deutschland bei ca. 17/100.000.<sup>32-34</sup> Mit der steigenden Inzidenz assoziiert scheinen vor allem Umwelteinflüsse und Ernährungsgewohnheiten mit Einfluss auf Epigenetik und das intestinale Mikrobiom, d.h. die Zusammensetzung der Darmbakterien, eine wichtige Rolle in der Entstehung einer CED zu spielen.<sup>35</sup>

Unterschiedliche Zell- und Tiermodelle stehen zur Analyse von genetischen-, Umwelteinflüssen oder Nahrungsmittel auf die Entstehung bzw. das Ausmaß einer intestinalen Inflammation und den Einfluss auf das intestinale Mikrobiom zur Verfügung.<sup>36,37</sup> Dextran Sulfat Natrium (DSS) ist eine chemische Noxe, die im Tiermodell zu einer CED ähnlichen Entzündung im Dickdarm führt.<sup>38,39</sup> Je nach Dosierung und Verabreichungsart dieser Substanz kann im Tiermodell eine eher schwere akute oder mildere chronische Entzündung ausgelöst werden. Den Tieren wird hierbei eine exakte DSS Konzentration über das frei zugängliche Trinkwasser, während eines klar definierten Zeitraums, angeboten. Dabei kommt es zu einem Aufbrechen der Zellkontakte und Schleimhautulcerationen im Dickdarm mit blutigen Durchfällen. Der Schweregrad der Colitis kann durch die klinische Beobachtung z.B. von Gewichtsabnahme und Ausmaß der blutigen Stühle, Messung der Darmlänge, oder histologische Begutachtung der Darmschleimhaut beurteilt werden.<sup>38</sup> Klassische fäkale Parameter wie das Protein S100A8/S100A9 (Calprotectin) sind im Rahmen der Entzündung ebenfalls erhöht zu messen. Zusätzlich können Entzündungsparameter im Blut oder Veränderungen von Metaboliten im Blut, Gewebe oder Stuhl analysiert und in kontrollierten Versuchsreihen miteinander verglichen werden.<sup>37</sup> Dieses Modell ist somit hilfreich um den Einfluss von bestimmten Lebensmitteln und einzelnen Inhaltsstoffen auf eine Darmentzündung zu analysieren und die Interaktion mit dem Darmmikrobiom zu untersuchen.

### 3.3 Zielsetzung

Mit der hier vorgelegten kumulativen Habilitationsschrift möchte ich meine wissenschaftlichen Ergebnisse aus den unterschiedlichen Bereichen, der Entwicklung neuer objektiver Biomarker einer Mangelernährung bei Kindern, den Einfluss von Vitamin B12 als Nahrungsbestandteil auf die Integrität der Darmbarriere und die damit assoziierten Veränderungen des Darmmikrobioms in einen Kontext zu der Betreuung von chronisch kranken Kindern nach Lebertransplantation, oder mit onkologischen sowie gastroenterologischen Grunderkrankungen setzen.

## 4 Eigene Ergebnisse

### 4.1 Sarkopenie

#### 4.1.1 Erstellung von pädiatrischen Referenzwerten der Psoasmuskelfläche (tPMA)

**Lurz E, ... Kamath B, Ng VL - Sarcopenia in Children With End-Stage Liver Disease *JPGN* Feb 2018<sup>16</sup> (IF3.02 – 2018)**

Bei der Analyse der totalen Psoas Muskelfläche (tPMA) von Kindern mit einer endständigen Lebererkrankung in Vorbereitung zur Lebertransplantation (LT) konnten wir sehen, dass diese Kinder, unabhängig von ihrem Gewicht, eine kleinere tPMA vorwiesen als alters- und geschlechts-entsprechende gesunde Kinder. In einer Pilotstudie am Hospital for Sick Children (HSC) haben wir die tPMA auf L3-4 und L4-5 gemessen. CT Bilder wurden am HSC nicht systematisch vor LT durchgeführt. Im Jahr 2015 konnten jedoch 27 Kinder identifiziert werden, die zur LT gelistet wurden und bei denen Abdomen CT Bilder verfügbar waren. Abbildung 2 zeigt, wie die tPMA bei 23 Kindern gemessen wurde. Drei Kinder wurden wegen eines zugrundeliegenden Stoffwechseldefekts und ein Kind wegen unzureichender Bildqualität von der Studie ausgeschlossen. Zum Vergleich dienten CT Bilder von gesunden Kindern aus 2 Trauma Kohorten, 1) HSC Toronto, Canada und 2) Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, USA, die bezüglich Alter und Geschlecht 2:1 mit den gelisteten Kindern gepaart wurden. Dabei zeigte sich, dass die zur LT gelisteten Kinder eine signifikant kleinere tPMA auf beiden Lendenwirbelniveaus L3-4 ( $p = 0,023$ ) und L4-5 ( $p = 0,009$ ) hatten. Das Ergebnis nach Korrelation der tPMA Messung mit der Körperlänge (tPMA Index) blieb auf Höhe L4-5 weiterhin hoch signifikant ( $p=0.0027$ ), während auf Höhe L3-4 der Unterschied nicht mehr signifikant war ( $p = 0,076$ ). Die z-Scores des Gewichts bezogen auf das Alter waren ebenfalls signifikant kleiner bei den gelisteten Kindern ( $p < 0,001$ ), z-Scores für den BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) unterschieden sich nicht ( $p = 0,99$ ). Eine signifikante Korrelation der tPMA mit dem Gewicht ( $r = 0,31$ , 95%CI 0,07 – 0,52) oder dem klinischen Marker des Risikos auf der Warteliste zu versterben, dem sogenannte Pediatric Endstage Liver disease (PELD) Score ( $r = 0,20$ ; 95%CI -0,42 – 0,44) konnten nicht gesehen werden. Die Übereinstimmung der tPMA Messungen von zwei unabhängigen Radiologen war auf beiden Lendenniveaus exzellent (ICC = 0,99).

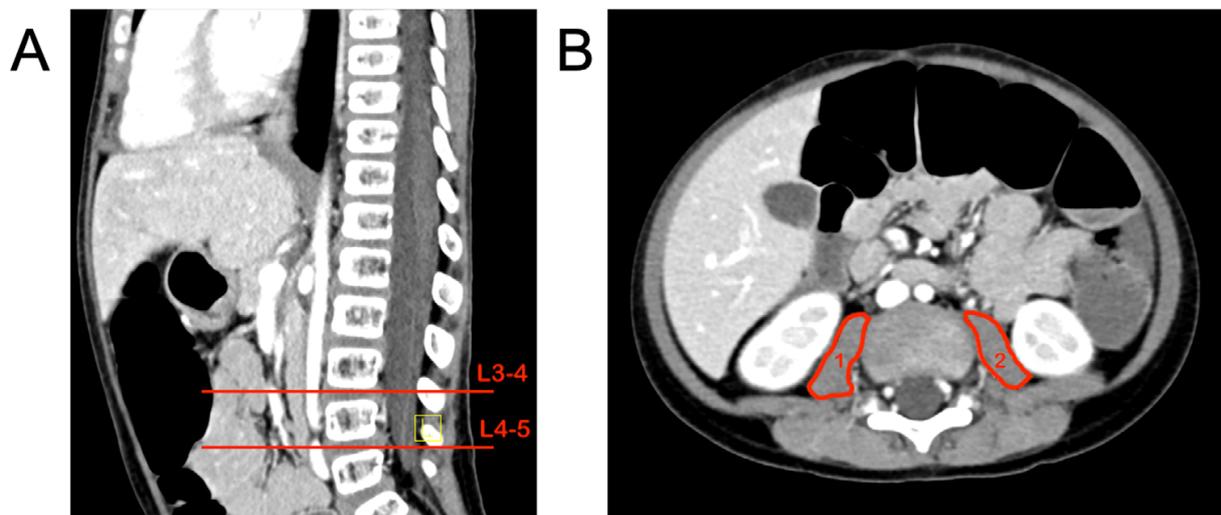
Die Ergebnisse aus dieser Pilotstudie und ähnliche parallel erscheinende Ergebnisse aus kleinen Kohorten von Kindern mit abdominalen Endorganstörungen<sup>15</sup> waren für uns die Grundlage, das Konzept der Muskelmasse als objektiven, leicht und verlässlich zu messenden Biomarker bei

Kindern mit chronischen Erkrankungen ergänzend zu den etablierten anthropometrischen Maßen weiter auszuarbeiten.

**Lurz E, ... Juni P, Ng VL - Pediatric reference values for total psoas muscle area. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* Nov 2020<sup>12</sup> (IF 10.75 – 2019)**

Aus der Trauma Datenbank des HSC wurden alle Kinder ohne bekannte Grunderkrankung aber verfügbaren Abdomen-CTs ausgewählt und die tPMA (siehe Abbildung 2) auf den oben genannten Lendenwirbelniveaus L3-4 und L4-5 von einem Kinderradiologen (Dr. Hiten Patel) gemessen.

#### **Abbildung 2) Messung der tPMA**



**Abbildung 2a)** Sagittales CT Bild zur Identifikation des Lendenwirbelsäulen Niveaus L3-4 und L-5, und Quer-Referenzierung zu **2b)** axiales CT-Bild zur Messung der beidseitigen Psoasmuskelfläche (PMA). Die gesamte (t)PMA ergibt sich aus der Summe der rechten und linken PMA.

Zur Bestimmung der Interobserver – Variabilität wurden 10% CT-Bilder von einem 2. Radiologen (Dr. G Chavhan) unabhängig gemessen. Die klinischen Daten zu den Patienten inklusive der anthropometrischen Maße wurden aus den Patientenakten erhoben. Insgesamt konnte bei 779 Kindern, davon 280 Mädchen, im Alter von 1 – 17 Jahren die tPMA gemessen werden. Für alle Kinder wurde das Gewicht in den Akten dokumentiert und konnte für weitere Analysen bei der Auswertung der Ergebnisse mitberücksichtigt werden. Die Körperlänge wurde nur bei 26 Kindern (3 %) der Kinder dokumentiert und stand dementsprechend für weitere Auswertungen der Kohorte oder Berechnung eines altersentsprechenden tPMA Index nicht zur Verfügung. Die Interobserver-Variabilität der Messung war exzellent bei einer ICC

von 0,97 auf L3-4 und 0,99 auf Höhe L4-5 bei hoher Korrelation der beiden Niveaus ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,01$ ). Alters- und geschlechtsspezifische Perzentilenkurven wurden erstellt und ergänzend zu der bildlichen Darstellung wurde eine digitale Applikation zur schnellen Berechnung eines individuellen tPMA z-scores online frei zugänglich gemacht (<https://ahrc-apps.shinyapps.io/sarcopenia/>). Hier kann durch Eingabe des Geburtsdatums und des Untersuchungsdatums oder über direkte Eingabe des Alters, sowie des Geschlechts und der gemessenen tPMA in  $\text{mm}^2$  die entsprechende tPMA Perzentile berechnet und visuell auf die Referenzkurve geplottet werden (Abbildung 3).

**Abbildung 3)** Online tPMA z-Score Rechner

### Pediatric Total Psoas Muscle Area (tPMA) z-score Calculator

Patient Age Calculation

From birth and CT imaging dates

Direct entry

Age (years)

4

Age (months)

3

Sex

Male

Female

Lumbar Level

L3-4

L4-5

tPMA from CT ( $\text{mm}^2$ )

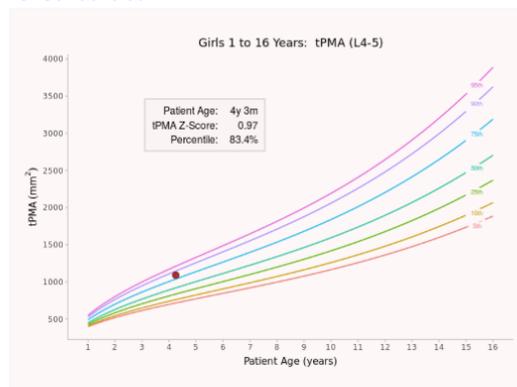
1090

This calculator provides age-specific, sex-specific and lumbar level-specific total psoas muscle area (tPMA) percentiles and z-scores for children between the ages of 1 year and 16 years inclusive.

Please click [here](#) to read the manuscript detailing the derivation of pediatric reference values for tPMA at intervertebral lumbar (L3-4 and L4-5) disc levels from abdominal computed tomography (CT) images in children.

If you have any questions about the calculator, please contact [Applied Health Research Centre](#)

**SickKids**  **AHRC**  
APPLIED HEALTH RESEARCH CENTRE



#### 4.1.2 Sarkopenie bei Kindern mit endständiger Lebererkrankung

Woolfson JP, ... **Lurz E**, Kamath B, Ng VL - Sarcopenia in Children With End-Stage Liver Disease on the Transplant Waiting List *Liver Transpl.* Oct 2020<sup>17</sup> (IF 5.79 – 2020)

Nach Verfügbarkeit der tPMA Referenzwerte und Verlaufsdaten der Kohorte von Kindern, die von Januar 2003 bis 2016 am HSC transplantiert wurden, konnte das LT Outcome mit der tPMA vor LT korreliert werden. Ein tPMA z-score  $< -2$  wurde als Definition einer Sarkopenie definiert.

Der Verlauf von 25 Kindern im Alter zwischen 1 und 17 Jahren konnte evaluiert werden. Davon waren 9 von 10 Mädchen und nur 1 von 15 Jungen sarkopen. In dieser Kohorte korrelierten die z-scores der tPMA mit den jeweiligen z-scores des Gewichts ( $r^2 = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ) und der Länge ( $r^2 = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ). Unabhängig von den retrospektiv gemessenen tPMA z-scores wurden sarkopene Kinder vor LT intensiver ernährungstherapeutisch betreut und über eine Naso-Gastrale Sonde ernährt. Post LT mussten sarkopene Kinder signifikant länger auf der Intensivstation betreut werden: Median 3,5 Tage (IQR 3 – 6) vs. 2 Tage (IQR 2 – 3,5). In den beiden Gruppen (sarkopen vs. nicht-sarkopen) konnten keine Unterschiede bzgl. Problemen an den Gefäßanastomosen (0 vs. 1) oder den Gallenwegen ( $n = 0$ ), sowie der postoperativen Dauer des stationären Aufenthalts, 28 vs. 18 Tage ( $p = 0,48$ ), Infektionen (1 vs. 0), akuten Abstoßungsreaktionen (1 vs. 0), Verlust der neuen Leber ( $n = 0$ ) oder Tod ( $n = 0$ ) gesehen werden.

Zusammenfassend sind die Mehrheit der zur LT gelisteten Kinder aus dieser Kohorte sarkopen, und die tPMA z-scores korrelieren gut mit den anthropometrischen Maßen. Das Risiko einer längeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach LT ist für die sarkopene Gruppe erhöht. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erfahrungen von Boster und Kollegen, die in einer etwas größeren Kohorte ( $n = 59$ ) von zur LT gelisteten Kindern oder Kindern, bei denen eine LT durchgeführt wurde, eine klare Korrelation von niedrigen tPMA Werten, gemessen auf Höhe L4, mit Tod auf der Warteliste oder nach LT zeigen konnten [HR 4,9; 95% CI, 1.2-34.5 ( $p = 0,05$ )].<sup>40</sup>

### 4.1.3 Sarkopenie bei Kindern mit intra-abdominellen soliden Tumoren

#### 4.1.3.1 Hepatoblastom

Das Hepatoblastom ist der häufigste primäre Lebertumor im Kindesalter und nach dem Neuroblastom und Nephroblastom der dritthäufigste solide Abdominaltumor in diesem Alter.<sup>41</sup> Die totale Tumorentfernung ist in der Regel bei dem fetalen Hepatoblastom ein kurativer Ansatz, der je nach Tumorlokalisierung, Größe und ggf. Metastasierung erst nach Chemotherapie und in seltenen Fällen bei sogenannten pre-treatment extent of disease Status 4 (PRETEXT 4) ggf. sogar nur durch eine primäre Lebertransplantation zu erreichen ist.<sup>42</sup> Neben dem initialen Tumor Staging PRETEXT 4, der Tumorhistologie und Multifokalität, Metastasen im Pfortadersystem oder der Lunge, sind Alter bei Diagnose ( $> 8$  Jahre), niedriges Geburtsgewicht ( $< 1500$  g) und extrem niedrige oder hohe  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) Konzentrationen im Blut ( $< 100$  ng/ml oder  $> 10^6$  ng/ml) als Hochrisikofaktoren für ein schlechtes Outcome identifiziert

worden (*high risk*).<sup>43</sup> Gewichtsverlust bei Diagnosestellung oder im Rahmen der Chemotherapie sind bei Kindern mit Hepatoblastom häufig. Ein klarer Zusammenhang mit dem Ernährungsstatus und postoperativen Komplikationen oder eingeschränkter Langzeitprognose konnte dennoch bislang nicht gesehen werden.

Ritz A, ... Berger M\*, **Lurz E\*** - Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma *Pediatr Blood Cancer* May 2021 \*contributed equally<sup>20</sup> (IF 3.17 – 2021)

Retrospektiv wurden die Daten von Kindern zwischen 1 bis 10 Jahren, die mit Hepatoblastom an der Dr. von Haunerschen Kinderklinik von 2009 bis 2018 betreut wurden, ausgewertet. Von 67 Kindern standen nur von 33 Kindern die relevanten Schnittbilder und klinischen Daten zur Verfügung. Die tPMA wurde wie oben beschrieben, hauptsächlich in MRT und teilweise CT Bildern, gemessen und mit dem Online-Rechner direkt die tPMA z-scores bestimmt. Aus dieser Kohorte hatten 15 Kinder einen Status PRETEXT 3 und 10 einen Status PRETEXT 4. Unabhängig von Geschlecht, Alter oder PRETEXT Status waren 17 (52 %) der Kinder sarkopen. Interessanterweise lag keine signifikante Korrelation von tPMA mit den Gewichts z-scores ( $r = 0,35$ ; 95%CI 0,01 – 0,62;  $p = 0,05$ ), den Körperlängen z-scores ( $r = 0,24$ ; 95%CI – 0,15 – 0,56;  $p = 0,22$ ) oder den BMI z-scores ( $r = 0,15$ ; 95%CI -0,24 – 0,49;  $p = 0,45$ ) vor. Von den Kindern, die als *high-risk* eingestuft wurden ( $n = 13$ ) entwickelten nur sarkopene Kinder ein Tumorrezidiv ( $n = 6$ ;  $p = 0,005$ ). Zusammenfassend scheint Sarkopenie bei Kindern mit *high-risk* Hepatoblastom ein objektiver Biomarker zur Risikostratifikation zu sein.

#### 4.1.3.2 Neuroblastom

Das Neuroblastom ist ein aggressiver Tumor der im Kleinkindesalter auftritt und der seinen Ursprung aus dem sympathischen Nervensystem nimmt.<sup>44</sup> Im Tiermodell wurden frühe mögliche Einflüsse einer Mangelernährung auf das Therapieansprechen von Subtypen des Neuroblastoms gesehen.<sup>4</sup> In einer Studie mit 18 Kindern mit Neuroblastom Grad IV wurde 1983 von Rickard und Kollegen gezeigt, dass mangelernährte Kinder, definiert an Hand des Gewicht z-scores  $< -2$ , im Trend früher ein Rezidiv entwickelten oder verstarben ( $p = 0,08$ ).<sup>45</sup> Im Weiteren wurden in nationalen und internationalen Registerstudien Risikofaktoren für ein unerwünschtes Ergebnis bei Kindern mit Neuroblastom evaluiert unter denen das Gewicht nicht als Risikofaktor identifiziert wurde. Aktuell gelten vor allem eine NMYC Expression, Tumor Grad 4, LDH, Ferritin und Alter bei Diagnose als Risikofaktoren für einen ungünstigen

Verlauf.<sup>46</sup> Die Auswirkung von Sarkopenie auf den Krankheitsverlauf für Kinder mit Neuroblastom war bislang unbekannt.

Ritz, A, ... **Lurz E\***, Berger M\* - Total Psoas Muscle Area as a Marker for Sarcopenia Is Related to Outcome in Children With Neuroblastoma *Front Surg.* Aug 202 \* contributed equally<sup>19</sup> (IF 2.72 – 2021)

In einer retrospektiven Analyse aller Kinder (n = 101), die mit Neuroblastom an der Dr. von Haunerschen Kinderklinik von 2008 bis 2016 betreut wurden, konnten wir zeigen, dass die Mehrzahl der Kinder mit Neuroblastom eine reduzierte tPMA mit einem mittleren tPMA z-score von -2,37 (SD 1,02) hatten und 63% der Kinder als sarkopen (tPMA z-score < -2) eingestuft wurden. Die *high-risk* Kinder mit Neuroblastom Grad IV hatten im Schnitt die niedrigsten tPMA (mean tPMA z-scores -2,58, SD 0,89). Auch in dieser Kohorte gab es nur eine mäßige Korrelation der tPMA z-scores mit den z-scores für Gewicht (r = 0,54; p = 0,001) und Länge (r = 0,35; p = 0,001). In der multivariaten Analyse konnte für diese Kohorte gezeigt werden, dass neben den klassischen Risikofaktoren, Neuroblastom Grad IV, NMYC Expression und Alter bei Diagnose auch eine Sarkopenie einen Risikofaktor für ein ungünstiges Therapieergebnis darstellt. Kinder, die vor Therapie Beginn nicht sarkopen waren, hatten eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit kein Rezidiv zu erleiden (OR = 7,09; 95%CI 2,64 – 19,82, p < 0,001). Zusammenfassend scheint auch für Kinder mit Neuroblastom die tPMA vor Therapie ein wichtiger Biomarker zu sein. Ob eine Intervention zur Verbesserung der tPMA den Krankheitsverlauf für Kinder mit Neuroblastom verbessert, muss erst in prospektiven Studien gezeigt werden.

## 4.2 *Frailty*

### 4.2.1 *Frailty* bei Kindern mit chronischen Lebererkrankungen

**Lurz E**, ... Ng VL, Kamath B - Frailty in Children with Liver Disease: A Prospective Multicenter Study. *J Pediatr*, 2018. 194: p. 109-115 e4<sup>47</sup> (IF 3.74 – 2019)

Die erste Studie zur Evaluation von *frailty* bei Kindern, definiert nach den klassischen Fried Kriterien, haben wir bei Kindern mit chronischen Lebererkrankungen durchgeführt. In einer prospektiven multizentrischen Studie in Nordamerika, wurden Kinder ab 5 Jahren mit chronischen Lebererkrankungen anhand etablierter pädiatrischer Untersuchungsmodalitäten systematisch auf die 5 definierten *Fried Kriterien*, 1) Langsamkeit, 2) Schwäche, 3)

Gewichtsverlust, 4) eingeschränkte körperliche Aktivität und 5) Erschöpfung untersucht. Tabelle 2 führt die entsprechenden Tests auf.

**Tabelle 2)** Übersicht der verwendeten Testmodalitäten zur Bestimmung von *frailty* bei Kindern

Table I. Tools used to assess frailty elements in adults compared with tools applied to assess frailty in children			
Frailty elements	Concept used in adults	Concept used in children	Method used in our study
Weakness	Grip strength	Grip strength	Jamar hand dynamometer (kg/m <sup>2</sup> )
Slowness	Gait speed	Walking distance	Hand wheel measured walking distance (m) after 6 min "normal" walking.
Shrinkage	Weight loss	Body constitution	Triceps skinfold thickness (cm)
Exhaustion	Self-report on scale	Validated pediatric questionnaires	PedsQL 4.0 Multidimensional Fatigue Scale 3 subscales (general fatigue, sleep/rest fatigue, cognitive fatigue)
			PedsQL Core 4.0 4 subscales (physical, emotion, social and school functioning)
Diminished physical activity	Estimated energy expenditure	Validated pediatric questionnaire	Modified PAQ PAQ-C (<13 y of age) and PAQ-A (>13y of age)

*PedsQL*, Pediatric Quality of Life Inventory.

Für jeden Test standen pädiatrische Referenzwerte zur Verfügung und die Ergebnisse des jeweiligen Tests konnten somit als normal (0 Punkte), eingeschränkt (1 Punkt) oder pathologisch (2 Punkte) kategorisiert werden. Somit konnte ein maximaler Punktwert von 10 Punkten erreicht werden, welcher ein maximal pathologisches Ergebnis reflektiert. Bei Erwachsenen entspräche dies einem maximal pathologischen Wert von 5 Punkten. Die Kohorte setzte sich aus 80 Kindern zusammen, die in 17 nordamerikanischen kinderhepatologischen Zentren behandelt wurden. Der mediane *frailty score* lag bei 4 (IQR 3 – 5). In der weiteren Auswertung zeigte sich, dass hauptsächlich eine eingeschränkte Griffstärke (Schwäche) und verminderte 6 min. Gehstrecke (Langsamkeit), also durch Muskelschwäche bedingte Faktoren, die erhöhten *frailty scores* beeinflussten. Bei Kindern mit einer kompensierten chronischen Lebererkrankung lag der *frailty score* signifikant niedriger bei 3 (IQR 2 – 4) verglichen mit 5 (IQR 4 – 7) bei den Kindern mit de-kompensierter chronischer Lebererkrankung, die für eine LT gelistet waren ( $p < 0,0001$ ). Durch Receiver Operator Curve (ROC) Analyse konnte ein idealer Cut-off Wert von 5 als Definition von krankhafter *frailty* in dieser Kohorte definiert werden und somit waren aus der gesamten Kohorte 24 % der Patienten *frail*. In der Untergruppe der Kinder mit dekompensierter Lebererkrankung waren 46 % *frail* verglichen mit nur 3 % der Kinder mit kompensierter Lebererkrankung. Interessanterweise konnte keine Korrelation der *frailty scores* mit der subjektiven Einschätzung der primär behandelnden Ärzte ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,16$ ) oder den etablierten PELD scores ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,19$ ) gesehen werden.

Das Ergebnis meiner Studie, bei der ich erstmalig *frailty* bei Kindern beschrieben habe, konnte aufzeigen, dass *frailty* ein wichtiger objektiver Risikofaktor für Kinder mit einer chronischen

Lebererkrankung ist und dieser vor allem mit einer eingeschränkten Muskelfunktion einhergeht.

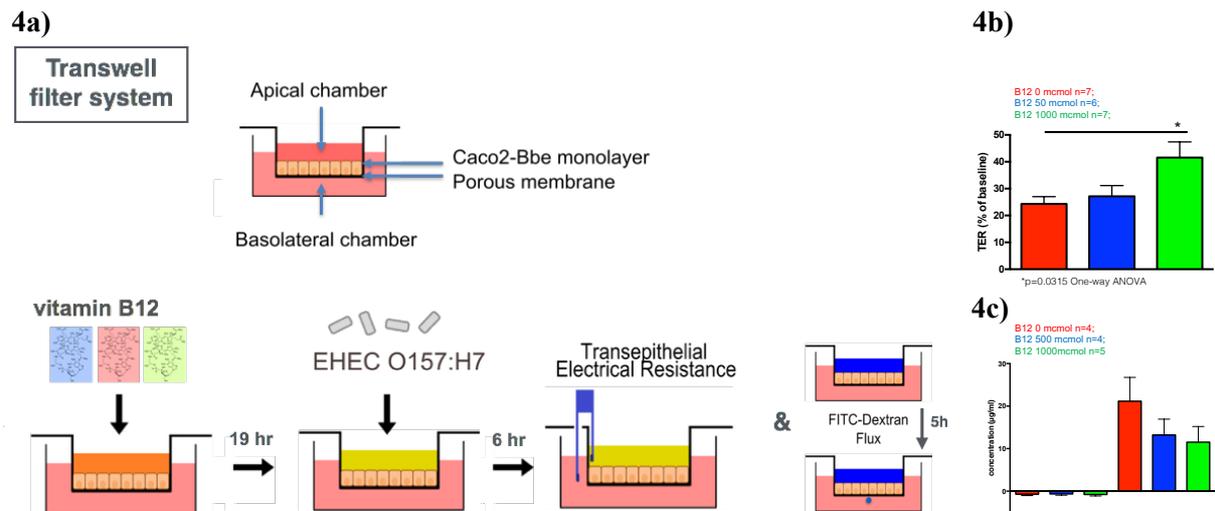
#### 4.3 Dextran Sulfat Sodium (DSS) induzierte Kolitis – Mikrobiom

##### 4.3.1 Vitamin B12, intestinale Barriere und das Darmmikrobiom *in-vitro* und *in-vivo*

Vitamin B12 ist ein essenzielles wasserlösliches Vitamin, dass in erster Linie von Bakterien synthetisiert wird. Durch tierische Produkte oder als Zusatz in Spezialnahrung wird in der Regel ausreichend Vitamin B12 aufgenommen, bei veganer oder vegetarischer Ernährung muss ggf. eine enterale Vitamin B12 Substitution ergänzend eingenommen werden. In seltenen Fällen kommt es durch angeborene Erkrankungen u.a. einer Autoimmungastritis, MC oder dem Imerslund Grasbeck Syndrom zu einem Vitamin B12 Mangel. Vitamin B12 muss an den Intrinsic-Faktor gebunden werden und wird im terminalen Ileum resorbiert. Bei Patienten mit MC besteht oft eine Entzündung in diesem Bereich, so dass die Resorption eingeschränkt sein kann. Im Blut kann der Vitamin B12 Mangel an niedrigen Vitamin B12 Blutspiegeln, einem erhöhten Homocystein oder Methylmalonsäure gemessen werden. [Lurz, *Vitamin B12; Absorption, Metabolism, and Deficiency* (S.727–733) und *Pernicious Anemia* (S. 219–220) - *Encyclopedia of Gastroenterology*, 2nd edition] Interessanterweise wird bei Patienten mit CED dennoch häufig ein erhöhter Vitamin B12 Spiegel im Blut gemessen. Der erhöhte Spiegel könnte möglicherweise durch eine vermehrte Vitamin B12 Synthese von Pathobionten, also krankmachenden, oder auf eine Verdrängung der günstigen, aber Vitamin B12 konsumierenden, Darmbakterien im Rahmen einer Dysbiose des intestinalen Mikrobioms zu erklären sein.

Im *in-vitro* Modell (unveröffentlichte Daten; Lurz E, ..., Sherman PM, *Vitamin B12 supplementation maintains epithelial barrier integrity in vitro*, Poster University of Toronto Research Day 2015) konnten wir zeigen, dass der Zusatz von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) ins Zellmedium die Barrierefunktion von Caco2-BBe, Colon Karzinom Zellen, die als Zellkultur auf Transwellplatten als dünne Zellschicht kultiviert wurden (Abbildung 3), Dosis abhängig die Barrierefunktion stärkt.

#### Abbildung 4) *In Vitro* Versuchsaufbau Vitamin B12 und intestinale Barriere

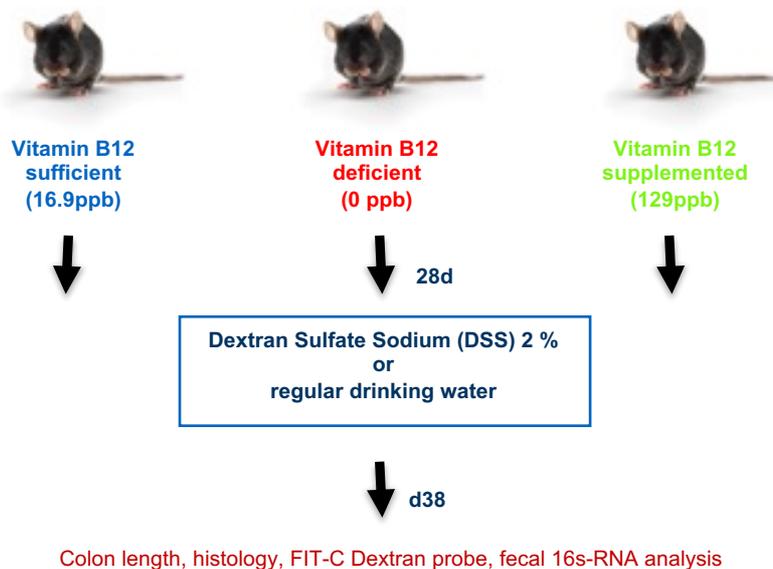


**Abbildung 4a)** zeigt das *Transwell* Kultursystem. In der oberen Kammer werden die Caco-2Bbe Zellen als Zellschicht auf einer permeablen Filtermembran kultiviert. Im Versuchsaufbau wird Vitamin B12 (rot 0 µmol, blau 50 µmol, grün 1000 µmol) in das Kulturmedium in der unteren Kammer hinzugefügt. Nach 19 Stunden wird dann *EHEC 0157:H7* als Epithel zerstörendes Agens hinzugegeben. Nach weiteren 6 Stunden wird die Transepitheliale Resistenz (TER) als Spannung gemessen oder eine FITC-Dextran Permeabilitätstestung durchgeführt. **4b)** zeigt das Vitamin B12 dosisabhängig nach 6 h zu einer signifikanten Zunahme der TER führt. Die Permeabilität scheint zusätzlich in der FITC-Dextran Prüfung **4c)** tendenziell geringer zu sein.

**Lurz, E\*, Horne\* , ...., Surette MG, Sherman PM - Vitamin B12 Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis *Front Nutr.* June 2020 \*contributed equally<sup>48</sup> (IF 5.87 – 2020)**

*In-vivo* wurde der Einfluss von Vitamin B12 in der Nahrung analysiert. Abbildung 4 fasst den primären Versuchsaufbau zusammen. Weibliche C57/BL6 Mäuse wurden über einen Zeitraum von 4 Wochen entweder mit regulärer Diät, mit Vitamin B12 freier oder mit Vitamin B12 angereicherter Diät gefüttert. Nach 4 Wochen wurde den Mäusen für 5 Tage entweder unverändert reguläres Trinkwasser oder eine Wasserlösung mit DSS 2% angeboten. Nach 2 Tagen „Auswaschphase“ wurden die Mäuse auf das Ausmaß der Darmentzündung in den drei unterschiedlichen Gruppen untersucht. Die Tiere die mit Vitamin B12 freier Nahrung, vom Hersteller gemessen 0 µmol, zeigten einen deutlichen Vitamin B12 Mangel, gemessen an der Vitamin B12 Konzentration im Blut (Halsvenenpunktion, quantitative Messung mittels Chemiluminiszenz - ARCHITECT B12 assay; Abbot Park, IL) ( $p < 0.0001$ , One-way ANOVA;  $n = 10$  je Gruppe).

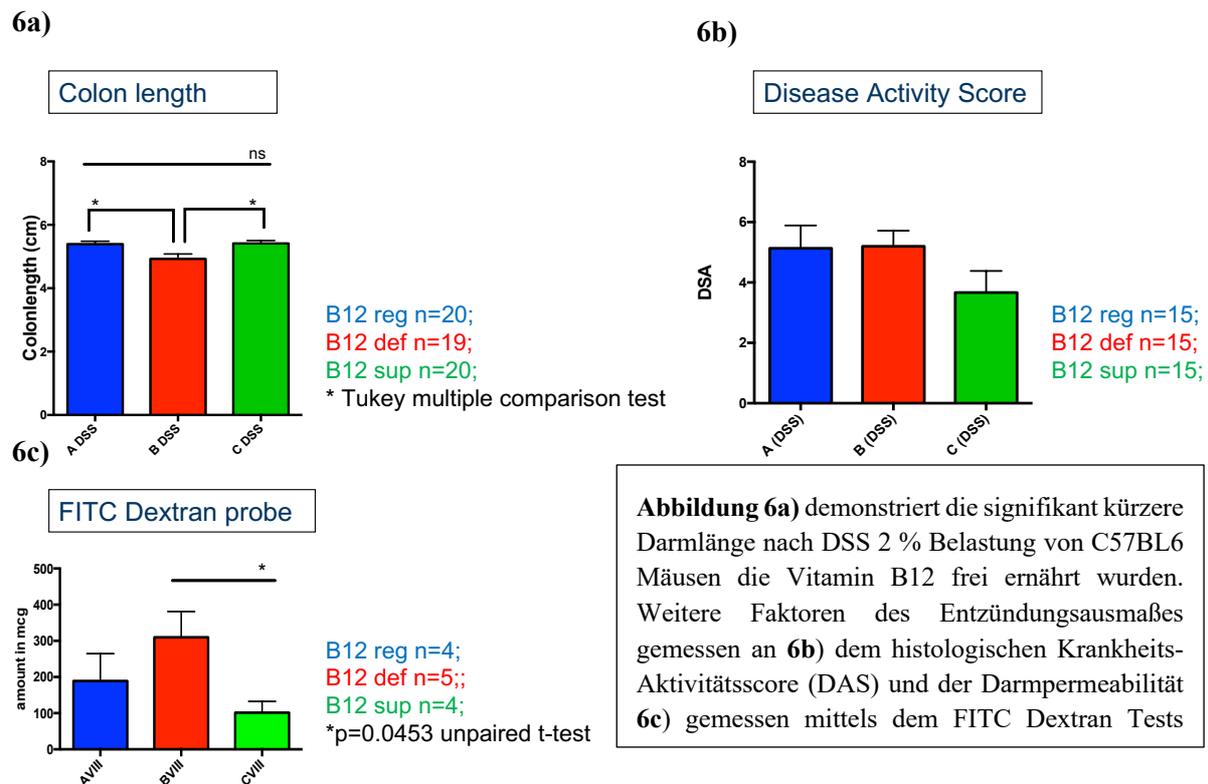
**Abbildung 5)** Versuchsaufbau DSS induzierte Colitis und Vitamin B12



Die Vitamin B12 mangelernährten Mäuse zeigten während der ersten 4 Wochen eine tendenziell stärkere Gewichtszunahme und nach DSS Exposition eine deutlichere Gewichtsabnahme (n=55 /Gruppe und n=20 /Gruppe respektive). Abbildung 5 zeigt die Auswirkung der Vitamin B12 Konzentration in der Nahrung auf die Darmentzündung. In wöchentlichen Abständen, während der ersten 28 Tage, und nach DSS 2% Exposition oder Placebo (reguläres Trinkwasser) jeden 2. Tag, wurde Stuhl von den Tieren gesammelt und mittels 16 sRNA Gen Analyse untersucht.

Auf mikrobieller Ebene ergaben sich während der erste 28 Tage keine relevanten Unterschiede der mikrobiellen  $\alpha$ -Diversität oder des Spezienreichtums des Stuhls, gemessen durch den Chao1 Index. Erst nach 38 Tagen konnte in der Vitamin B12 supplementierten Gruppe eine spezienreichere Zusammensetzung des Stuhlmikrobioms gesehen werden. Nach DSS 2 % kam es insbesondere in der Vitamin B12 depletierten, aber auch in der Vitamin B12 supplementierten Gruppe zu einer relevanten Änderung der  $\alpha$ -Diversität sowie zu Unterschieden auf Bakterien Genus Ebene. In beiden Gruppen kam es zu einer Zunahme von *Escherichia*, und in der Vitamin B12 depletierten Gruppe zu einer signifikanten Abnahme von *Lactobacillus*. Ausserdem kam es in der Vitamin B12 depletierten Gruppe zu einer Zunahme von *Bacteroides* und *Enterococcus*.

**Abbildung 6)** Ausmaß der DSS 2 % induzierten intestinalen Entzündung



Diese Veränderungen könnten dafürsprechen, dass Bakterien aus der Gruppe der *Bacteroides* bei einem alimentärem Vitamin B12 Mangel einen Überlebensvorteil haben. Neben verschiedenen Vitamin B12 metabolisierenden Eigenschaften besitzen diese ein Protein, BtuG2, das besonders stark an Vitamin B12 bindet und ihnen somit im Rahmen eines alimentären Vitamin B12 Mangels einen Überlebensvorteil schafft. Zusammenfassend konnten wir im Tiermodell zeigen, dass ohne Darmentzündung der Vitamin B12 Gehalt keinen relevanten Einfluss auf das Darmmikrobiom hat, und erst nach DSS 2 % Exposition und daraus resultierender Darmentzündung, bei Vitamin B12 Depletion insbesondere *Bacteroides* und *Escheria* einen Überlebensvorteil haben, der mit dem Ausmaß der Darmentzündung zu korrelieren ist.

#### 4.3.2. Antibiotikatherapie als Therapieoption bei Kindern mit CED – Modulation des Darmmikrobioms

Neben der Modulation des Darmmikrobioms durch Nahrungsbestandteile, im weitesten Sinn Präbiotika, die durch ihre Eigenschaften speziellen Bakterien einen Überlebensvorteil bieten, werden Antibiotika als Modulatoren der Darmflora eingesetzt. Durch den antibiotischen Effekt von Antibiotika kommt es zu einer Abnahme unterschiedlicher Bakterien, oft Pathobionten die

ggf. eine intestinale Entzündung aufrechterhalten oder begünstigen könnten, wie z.B. *C. difficile* oder enteropathogene *Escherichia coli*.<sup>49</sup> In Tiermodellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Antibiotika über die Modulation der Darmbakterien zu einer Gewichtszunahme führen kann.<sup>50</sup> Bei Patienten mit einer CED ist bekannt, dass es im Rahmen eines Krankheitsschubes zu einer Abnahme der bakteriellen Diversität ( $\alpha$ -Diversität) kommt und dabei ggf. die Dominanz von möglichen Pathobionten, in einem immunologisch empfindlichen Host, die Darmentzündung triggert und aufrecht erhält.<sup>51</sup> Der Einsatz von unterschiedlichen Antibiotika bei aktiver CED Erkrankung wird dementsprechend regelmäßig diskutiert und untersucht.<sup>52-54</sup>

Turner, D., .... **Lurz E**, Levine A. - Antibiotic Cocktail for Pediatric Acute Severe Colitis and the Microbiome: The PRASCO Randomized Controlled Trial *Inflamm Bowel Dis.* Dec 2020<sup>55</sup>  
(IF4.01 – 2019)

Im Rahmen einer prospektiven Multizenter Studie wurden 28 Kinder mit akutem Krankheitsschub einer Colitis bei CED untersucht. Die Kontrollgruppe erhielt die Standardtherapie mit intravenös (i.v.) verabreichten Kortikosteroiden (n = 12) während die Interventionsgruppe zusätzlich eine Kombination aus vier i.v. Antibiotika (Vancomycin, Amoxicillin, Metronidazol und Doxycyclin oder Ciprofloxacin wenn < 7 Jahre) erhielt. Der klinische Aktivitätsindex, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI), wurde als primärer Verlaufsparameter genutzt. Eine 16S-rRNA Stuhl Analyse wurde an Tag 0, 5, 7, am Tag der Entlassung, Tag 14 und 30 sowie 2, 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung durchgeführt. Die Kinder, die i.v. Antibiotika und Steroide erhielten, hatten am 5. Tag der Therapie signifikant niedrigere PUCAI Werte (p = 0,037). Die Stuhlanalyse vor Therapiebeginn zeigte eine deutliche Dysbiose mit einer reduzierten bakteriellen Diversität und einen hohen Anteil an Gammaproteobakterien (*Escherichia*, *Haemophilus* und *Enterobacter*). Auf Spezies Level waren vor allem *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Haemophilus parainfluenzae* zu detektieren. In der Interventionsgruppe kam es, wie zu erwarten, während der Therapie zu einer zunehmenden Abnahme der bakteriellen Diversität, welche sich anschließend rasch wieder besserte. Im Verlauf konnten keine diskriminierenden bakteriellen Cluster zwischen den beiden Gruppen erkannt werden.

Zusammenfassend scheint die antibiotische Modulation des Darmmikrobioms bei Kindern mit einer akuten Kolitis die bestehende verminderte bakterielle Diversität weiter zu reduzieren und damit die gesamte Masse an Bakterien. Dadurch kann kurzfristig eine klinische Remission erzielt und potenzielle Komplikationen könnten vermieden werden.

## 5 Resümee und Ausblick

Mit den hier zusammenfassend vorgestellten Arbeiten habe ich zwei neue und objektive Untersuchungs-methoden für Kinder mit chronischen Erkrankungen evaluiert und für den klinischen Alltag verfügbar gemacht. Die tPMA als einfach zu messende biologische Größe und Korrelat von Sarkopenie bei Kindern, die unabhängig von den anthropometrischen Maßen ein Risikofaktor für einen unerwünschten Krankheitsverlauf bei Kindern nach Lebertransplantation oder mit malignen abdominellen Tumoren darstellt. *Frailty* ist bei Kindern mit chronischen Lebererkrankungen objektiv messbar und wird vor allem durch Muskelschwäche gekennzeichnet. In den *in-vitro* und *in-vivo* Versuchen konnte ich zeigen, dass Vitamin B12 und das Darmmikrobiom eine wichtige Rolle bei der Integrität der Darmbarriere spielt.

Das wissenschaftliche Ergebnis meiner Arbeit zu Sarkopenie bei Kindern wird durch neue, erst kürzlich veröffentlichte pädiatrische tPMA Referenzwerte und weitere Studien zum ungünstigen Einfluss einer Sarkopenie auf den Krankheitsverlauf von kranken Kindern bestätigt. Zusätzliche Aspekte dieser neueren Studien, wie z.B. alters- und geschlechtsspezifisch auf die Körpergröße korrigierte tPMA (tPMA Index) Perzentilenkurven, bauen auf den Erkenntnissen meiner Arbeit auf und helfen dabei das Konzept Sarkopenie bei Kindern weiter zu entwickeln.<sup>13</sup> Mehrere Studien zur tPMA als prognostischem Maßstab für einen ungünstigen Krankheitsverlauf bei Kindern mit CED<sup>22,56</sup>, Gallengangatresie<sup>18,57</sup>, Tumorerkrankung<sup>21,58</sup> Übergewicht und nichtalkoholischer Leberverfettung<sup>59,60</sup> unterstreichen den klinischen Nutzen dieser objektiven Messung. Die Diskussion über die Definition von Sarkopenie bei Kindern ist somit anders als bei erwachsenen Patienten zu führen, bei denen auch der physiologische Alterungsprozess die Muskelmasse beeinflusst und somit funktionelle Tests einen wichtigen Stellenwert einnehmen. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann die tPMA als prognostischer Biomarker einer Sarkopenie ohne die ansonsten aufwendigen und compliance-bedingt häufig nicht durchführbaren funktionellen Tests angewandt werden.<sup>6,61</sup> Bei älteren Kindern ab 5 Jahren könnte die zusätzliche Abklärung von *frailty* weitere Aufschlüsse geben, da dabei dann auch funktionsabhängige Parameter abgeklärt werden. Bei Erwachsenen mit Lebererkrankungen wird *frailty* bereits als klinisches Korrelat von Sarkopenie und damit der muskulären Funktionseinschränkung gewertet, so dass zusammengefasst *frailty* bei Kindern ein guter, nicht invasiver und objektiver klinischer Verlaufparameter einer Sarkopenie sein könnte.<sup>62</sup>

Die Pathophysiologie einer Sarkopenie und *frailty* ist bei Kindern nicht geklärt und wahrscheinlich abhängig von der Grunderkrankung unterschiedlich zu erklären. Eine verminderte Kalorienzufuhr erscheint als alleiniger ausschlaggebender Faktor, bei fehlender Korrelation der klassischen anthropometrischen Maße mit der tPMA, unwahrscheinlich. Bei Kindern mit einer chronischen Lebererkrankung und Cholestase führt ein Zusammenspiel von vermehrter Zytokinausschüttung im Rahmen der hepatozellulären Nekrose, Biomolekülen (danger-associated und pathogen-associated molecular patterns; DAMPs und PAMPs) aus dem Darm sowie Hyperammonämie und Endotoxinämie zu einer anabolen Resistenz, das heißt zu einer nur unzureichenden Proteinsynthese trotz ausreichender Kalorienzufuhr.<sup>62</sup> In Studien zum Muskelstoffwechsel konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen einer Zirrhose zu einer verminderten Proteinsynthese und vermehrten Proteolyse durch Autophagie im Muskel, dem größten „Protein Speicherorgan“ kommt.<sup>63</sup> Zusätzlich führt die durch eine eingeschränkte Entgiftung von Ammoniak im Rahmen der Hepatozellulären Dysfunktion und portosystemischen Shunts entstehende Hyperammonämie<sup>64</sup>, direkt zur Stimulation von Myostatin, einem Protein, das über die Hochregulierung von NF-κB, das Muskelwachstum hemmt.<sup>65</sup> Bei Patienten mit Tumorerkrankungen gibt es zusätzlich interessante Studien zu Zytokinen wie IL6, Interferon-γ und TNFα die über eine Phosphorylierung von STAT-3 in Muskelfasern und im weiteren ebenfalls Myostatin und NF-κB Aktivierung zu sogenannter Tumor-Cachexie führen.<sup>66</sup>

**Lurz E, ..., Simonetti GD. - Pulse wave velocity measurement as a marker of arterial stiffness in pediatric inflammatory bowel disease; a pilot study *Eur J Pediatr.* May 2017<sup>67</sup> (IF 2.24 – 2018)**

Bei Kindern mit aktiver CED ist unter anderem die Arteriensteifigkeit ebenfalls wegen der Achse IL6, STAT3 und Myostatin erhöht und es kommt neben den direkten Effekten auf den Muskel zusätzlich zu einer verminderten Durchblutung und Energieversorgung.<sup>68</sup>

In Ergänzung zu diesen metabolischen, vaskulären und inflammatorischen Pathomechanismen spielt das Darmmikrobiom wahrscheinlich ebenfalls eine relevante Rolle. Bei Kindern mit chronischen Lebererkrankungen oder einer entzündlichen Darmerkrankung ist eine sogenannte Dysbiose und verminderte bakterielle Diversität im Darm beschrieben.<sup>69-71</sup> Eine daraus resultierende eingeschränkte intestinale Barrierefunktion ist ein Risikofaktor für die Translokation der o.g. Biomoleküle und Risikofaktor einer lokalen Darmentzündung.<sup>39,62</sup> Wie ich in der oben genannten Arbeit<sup>48</sup> und in Kollaboration mit Kollegen<sup>72-74</sup>

Määttänen P, Lurz E, ..., Sherman PM. Plant- and Fish-Derived n-3 PUFAs Suppress Citrobacter Rodentium-Induced Colonic Inflammation *Mol Nutr Food Res*. Jan 2020 (IF 5.38 – 2020)

Määttänen P, Lurz E, ..., Sherman PM. Ground flaxseed reverses protection of a reduced fat diet against Citrobacter rodentium-induced colitis *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Aug 2018 (IF 3.63 – 2019)

Vong L, ..., Lurz E, Sherman PM. Selective enrichment of commensal gut bacteria protects against Citrobacter rodentium induced colitis *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Aug 2015 (IF 3.83 – 2015)

gezeigt habe, spielen Bestandteile der Nahrung eine essenzielle Rolle in der Homöostase des Darmmikrobioms und damit auch der Integrität der intestinalen Barriere. Im Tiermodell konnte außerdem gezeigt werden, dass durch eine Stimulation mit Lipopolysacchariden (LPS), Bestandteil von gram-negativen Bakterien, ebenfalls STAT-3 phosphoryliert wird und somit eine Dysbiose, mit Shift zu gram-negativen Spezies, direkten Einfluss auf die Muskelmasse haben könnte.<sup>75</sup> Eine STAT-3 Inaktivierung in C57/BL6 Mäusen führt zur Unterbindung eines Verlusts der Muskelmasse und verbesserten Proteinsynthese.<sup>76</sup>

Zusammenfassend bilden meine hier vorgestellten Ergebnisse und die pathophysiologischen Überlegungen das Fundament für zukünftige wissenschaftliche Projekte. Geplant sind z.B. Korrelationsstudien von laborchemischen Parametern mit tPMA Messungen vor Tumorchirurgie oder anderen abdominalen Eingriffen bei Kindern mit verfügbarer Abdomen Schnittbildgebung, wie z.B. bei Kindern nach Abdominaltrauma, Kurzdarm, Neuroblastom, Hepatoblastom oder Kindern mit chronischen Lebererkrankungen, und der Einfluss auf eine im Verlauf prospektiv untersuchte *frailty* sowie die mikrobielle Zusammensetzung des Stuhls. Ein anderes Projekt ist die Ausweitung der bestehenden tPMA Referenzwerte für Säuglinge, durch Kollaboration mit weiteren Zentren und Auswertung von Abdomen CT oder MRT Bildern von Säuglingen nach Trauma. Werte, die aktuell nur unzureichend verfügbar sind und insbesondere für eine präzisere Einschätzung von Säuglingen mit angeborenen Gastrointestinal- und Lebererkrankungen vor chirurgischen Eingriffen benötigt werden. Mögliche therapeutische Interventionsmöglichkeiten zur Verbesserung des Muskelstatus durch die Blockade von Myostatin könnten im Tiermodell z.B. Gallengangligatur, CCL4 Toxin Mausmodell, oder ggf. bei Patienten unter Therapie mit Angiotensin Converting Enzym (ACE) hemmenden Medikamenten (indirekte Myostatin Hemmung), evaluiert und mittels Analyse von Entzündungsparametern oder klinischen Symptomen (*frailty*, Arteriensteifigkeit) objektiviert werden. Meine Bestrebung ist, über die Etablierung von objektiven klinischen und biologischen Markern die Behandlung von Kindern zu präzisieren und neue therapeutische Ansätze zu

evaluieren, mit dem übergeordneten Ziel die individuelle Lebensqualität von chronisch kranken Kindern zu verbessern.

*“Doctors have always recognized that every patient is unique, and doctors have always tried to tailor their treatments as best they can to individuals. You can match a blood transfusion to a blood type — that was an important discovery. What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard? What if figuring out the right dose of medicine was as simple as taking our temperature?” - Obama, January 30, 2015*

## 6 Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$ -Fetoprotein (AFP), body mass index (BMI), danger-associated molecular pattern (DAMP), Bioimpedanz (BIA), chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), colitis ulcerosa (CU), Computertomographie (CT), Dextran Sulfat Natrium (DSS), Dual energy Absorptiometry (DXA), European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), Hospital for Sick Children (HSC), Intraklassen Korrelations Koeffizient (ICC), intravenös (i.v.), Lebertransplantation (LT), Magnetresonanztomographie (MRT), mittlerer Oberarmumfang (MUAC), Morbus Crohn (MC), Oberschenkelumfang (CC), pathogen-associated molecular pattern (PAMP), pediatric end-stage liver disease (PELD), pediatric randomized trial of antibiotics in acute Severe Colitis (PRASCO), pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI), pretreatment extent of disease (PRETEXT), Receiver Operator Curve (ROC), total psoas muscle area (tPMA), Triceps Hautfaldendicke (TCFS)

## 7 Referenzen

1. Ferreira HDS. Anthropometric assessment of children's nutritional status: a new approach based on an adaptation of Waterlow's classification. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):65.
2. Cole TJ. The development of growth references and growth charts. *Ann Hum Biol.* 2012;39(5):382-394.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
4. Ziegler MM, Kirby J, McCarrick JW, 3rd, Ikeda CB, Dasher J. Neuroblastoma and nutritional support: influence on the host-tumor relationship. *J Pediatr Surg.* 1986;21(3):236-239.
5. Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;74(3):1611-1644.
6. Ooi PH, Thompson-Hodgetts S, Pritchard-Wiart L, Gilmour SM, Mager DR. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(3):407-418.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601.
8. Casadei K, Kiel J. Anthropometric Measurement. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL)2021.
9. Addo OY, Himes JH, Zemel BS. Reference ranges for midupper arm circumference, upper arm muscle area, and upper arm fat area in US children and adolescents aged 1-20 y. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(1):111-120.
10. Verhagen MV, Levolger S, Hulshoff JB, et al. Utility of Preoperative Computed Tomography-Based Body Metrics in Relation to Postoperative Complications in Pediatric Liver Transplantation Recipients. *Liver Transpl.* 2021;27(12):1779-1787.
11. Harbaugh CM, Zhang P, Henderson B, et al. Personalized medicine: Enhancing our understanding of pediatric growth with analytic morphomics. *J Pediatr Surg.* 2017.
12. Lurz E, Patel H, Lebovic G, et al. Paediatric reference values for total psoas muscle area. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(2):405-414.
13. Metzger GA, Sebastiao YV, Carsel AC, et al. Establishing Reference Values for Lean Muscle Mass in the Pediatric Patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(2):316-323.
14. Orsso CE, Tibaes JRB, Oliveira CLP, et al. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? *Clin Nutr.* 2019;38(5):2002-2015.
15. Mangus RS, Bush WJ, Kubal CA, Miller C. Severe Sarcopenia and Increased Fat Stores in Pediatric Patients With Liver, Kidney, or Intestine Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017.

16. Lurz E, Patel H, Frimpong RG, et al. Sarcopenia in Children With End-Stage Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):222-226.
17. Woolfson JP, Perez M, Chavhan GB, et al. Sarcopenia in Children With End-Stage Liver Disease on the Transplant Waiting List. *Liver Transpl.* 2021;27(5):641-651.
18. Grutters LA, Pennings JP, Bruggink JLM, et al. Body Composition of Infants With Biliary Atresia: Anthropometric Measurements and Computed Tomography-based Body Metrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(4):440-445.
19. Ritz A, Froeba-Pohl A, Kolorz J, et al. Total Psoas Muscle Area as a Marker for Sarcopenia Is Related to Outcome in Children With Neuroblastoma. *Front Surg.* 2021;8:718184.
20. Ritz A, Kolorz J, Hubertus J, et al. Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(5):e28862.
21. Kawakubo N, Kinoshita Y, Souzaki R, et al. The Influence of Sarcopenia on High-Risk Neuroblastoma. *J Surg Res.* 2019;236:101-105.
22. Atlan L, Cohen S, Shiran S, Sira LB, Pratt LT, Yerushalmy-Feler A. Sarcopenia is a Predictor for Adverse Clinical Outcome in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(6):883-888.
23. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-156.
24. Aceto P, Perilli V, Luca E, et al. Predictive power of modified frailty index score for pulmonary complications after major abdominal surgery in the elderly: a single centre prospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(10):3798-3802.
25. Lai JC, Covinsky KE, Hayssen H, et al. Clinician assessments of health status predict mortality in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation. *Liver Int.* 2015;35(9):2167-2173.
26. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2015;261(2):345-352.
27. Singh S, Heien HC, Sangaralingham L, et al. Frailty and Risk of Serious Infections in Biologic-treated Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(10):1626-1633.
28. Volle K, Delmas C, Ferrieres J, et al. Prevalence and Prognosis Impact of Frailty Among Older Adults in Cardiac Intensive Care Units. *CJC Open.* 2021;3(8):1010-1018.
29. Lee HY, Lee J, Jung YS, et al. Preexisting Clinical Frailty Is Associated With Worse Clinical Outcomes in Patients With Sepsis. *Crit Care Med.* 2021.
30. Lai JC, Shui AM, Duarte-Rojo A, et al. Frailty, Mortality, and Healthcare Utilization after Liver Transplantation: From the Multi-Center Functional Assessment in Liver Transplantation (FrAILT) Study. *Hepatology.* 2021.

31. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053-1060.
32. Ye Y, Manne S, Treem WR, Bennett D. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Populations: Recent Estimates From Large National Databases in the United States, 2007-2016. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(4):619-625.
33. Yeh PJ, Chen CC, Chao HC, et al. High initial bowel resection rate and very-early-onset inflammatory bowel disease - A challenge in a low-prevalence area. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(1 Pt 3):720-727.
34. Wittig R, Albers L, Koletzko S, Saam J, von Kries R. Pediatric Chronic Inflammatory Bowel Disease in a German Statutory Health INSURANCE-Incidence Rates From 2009 to 2012. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(2):244-250.
35. Kelly D, Kotliar M, Woo V, et al. Microbiota-sensitive epigenetic signature predicts inflammation in Crohn's disease. *JCI Insight.* 2018;3(18).
36. Peloquin JM, Nguyen DD. The microbiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models. *Anaerobe.* 2013;24:102-106.
37. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1137-1150.
38. Das S, Batra SK, Rachagani S. Mouse Model of Dextran Sodium Sulfate (DSS)-induced Colitis. *Bio Protoc.* 2017;7(16):e2515.
39. Shin W, Kim HJ. Intestinal barrier dysfunction orchestrates the onset of inflammatory host-microbiome cross-talk in a human gut inflammation-on-a-chip. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(45):E10539-E10547.
40. Boster JM, Browne LP, Pan Z, Zhou W, Ehrlich PF, Sundaram SS. Higher Mortality in Pediatric Liver Transplant Candidates With Sarcopenia. *Liver Transpl.* 2021;27(6):808-817.
41. Lopez-Terrada D, Alaggio R, de Davila MT, et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol.* 2014;27(3):472-491.
42. Angelico R, Grimaldi C, Gazia C, et al. How Do Synchronous Lung Metastases Influence the Surgical Management of Children with Hepatoblastoma? An Update and Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2019;11(11).
43. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer.* 2016;52:92-101.
44. Johnsen JI, Dyberg C, Wickstrom M. Neuroblastoma-A Neural Crest Derived Embryonal Malignancy. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:9.
45. Rickard KA, Detamore CM, Coates TD, et al. Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in Stage IV neuroblastoma. *Cancer.* 1983;52(4):587-598.

46. Moroz V, Machin D, Hero B, et al. The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(8):e28359.
47. Lurz E, Quammie C, Englesbe M, et al. Frailty in Children with Liver Disease: A Prospective Multicenter Study. *J Pediatr*. 2018;194:109-115 e104.
48. Lurz E, Horne RG, Maattanen P, et al. Vitamin B12 Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis. *Front Nutr*. 2020;7:83.
49. Verburgt CM, Heutink WP, Kuilboer LIM, et al. Antibiotics in pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(8):891-908.
50. Wilkins AT, Reimer RA. Obesity, Early Life Gut Microbiota, and Antibiotics. *Microorganisms*. 2021;9(2).
51. Bakhtiar SM, LeBlanc JG, Salvucci E, et al. Implications of the human microbiome in inflammatory bowel diseases. *FEMS Microbiol Lett*. 2013;342(1):10-17.
52. Turner D, Levine A, Kolho KL, Shaoul R, Ledder O. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1464-1470.
53. Breton J, Kastl A, Hoffmann N, et al. Efficacy of Combination Antibiotic Therapy for Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(9):1586-1593.
54. Kordy K, Romeo AC, Lee DJ, et al. Combination Antibiotics Improves Disease Activity and Alters Microbial Communities in Children With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):e60-e63.
55. Turner D, Bishai J, Reshef L, et al. Antibiotic Cocktail for Pediatric Acute Severe Colitis and the Microbiome: The PRASCO Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(11):1733-1742.
56. Steien DB, Dillman JR, Lopez MJ, Ehrlich P, Adler J. Morphometric Changes in Children With Small Bowel Crohn Disease During Induction of Therapy: A Pilot Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):603-609.
57. Dag N, Karatoprak S, Ozturk M, Karatoprak NB, Sigirci A, Yilmaz S. Investigation of the prognostic value of psoas muscle area measurement in pediatric patients before liver transplantation: A single-center retrospective study. *Clin Transplant*. 2021;35(10):e14416.
58. Triarico S, Rinninella E, Mele MC, Cintoni M, Attina G, Ruggiero A. Prognostic impact of sarcopenia in children with cancer: a focus on the psoas muscle area (PMA) imaging in the clinical practice. *Eur J Clin Nutr*. 2021.
59. Albakheet SS, Lee MJ, Yoon H, Shin HJ, Koh H. Psoas muscle area and paraspinal muscle fat in children and young adults with or without obesity and fatty liver. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259948.

60. Orkin S, Yodoshi T, Romantic E, et al. Body composition measured by bioelectrical impedance analysis is a viable alternative to magnetic resonance imaging in children with nonalcoholic fatty liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021.
61. Ooi PH, Mazurak VC, Bhargava R, et al. Myopenia and Reduced Subcutaneous Adiposity in Children With Liver Disease Are Associated With Adverse Outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(5):961-972.
62. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1:S147-S162.
63. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(1):58-74.
64. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant.* 2014;14(8):1870-1879.
65. Chen HW, Dunn MA. Muscle at Risk: The Multiple Impacts of Ammonia on Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e170.
66. Ma JF, Sanchez BJ, Hall DT, Tremblay AK, Di Marco S, Gallouzi IE. STAT3 promotes IFN $\gamma$ /TNF $\alpha$ -induced muscle wasting in an NF- $\kappa$ B-dependent and IL-6-independent manner. *EMBO Mol Med.* 2017;9(5):622-637.
67. Lurz E, Aeschbacher E, Carman N, Schibli S, Sokollik C, Simonetti GD. Pulse wave velocity measurement as a marker of arterial stiffness in pediatric inflammatory bowel disease: a pilot study. *Eur J Pediatr.* 2017;176(7):983-987.
68. Zhang L, Guo Q, Feng BL, et al. A Cross-Sectional Study of the Association between Arterial Stiffness and Sarcopenia in Chinese Community-Dwelling Elderly Using the Asian Working Group for Sarcopenia Criteria. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(2):195-201.
69. Schirmer M, Denson L, Vlamakis H, et al. Compositional and Temporal Changes in the Gut Microbiome of Pediatric Ulcerative Colitis Patients Are Linked to Disease Course. *Cell Host Microbe.* 2018;24(4):600-610 e604.
70. Tokuhara D. Role of the Gut Microbiota in Regulating Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *Front Nutr.* 2021;8:700058.
71. Leung DH, Yimlamai D. The intestinal microbiome and paediatric liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(6):446-455.
72. Maattanen P, Lurz E, Botts SR, et al. Ground flaxseed reverses protection of a reduced fat diet against *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018.
73. Vong L, Pinnell LJ, Maattanen P, Yeung CW, Lurz E, Sherman PM. Selective enrichment of commensal gut bacteria protects against *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309(3):G181-192.

74. Maattanen P, Lurz E, Botts SR, et al. Plant- and Fish-Derived n-3 PUFAs Suppress Citrobacter Rodentium-Induced Colonic Inflammation. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(6):e1900873.
75. Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, et al. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(3):E410-421.
76. Silva KA, Dong J, Dong Y, et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia. *J Biol Chem.* 2015;290(17):11177-11187.

## 8 Vollständiges Schriftenverzeichnis

### 8.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. Bachmann J, Le Thi G, Brückner A, Kalteis AL, Schwerd T, Koletzko S, **Lurz E.** - **Epstein-Barr Virus Prevalence at Diagnosis and Seroconversion during Follow-Up in Pediatric Inflammatory Bowel Disease.** *J Clin Med.* Nov 2021 **IF 4.24 (2021)**
2. Ritz A, Froeba-Pohl A, Kolorz J, Vigodski V, Hubertus J, Ley-Zaporozhan J, von Schweinitz D, Häberle B, Schmid I, Kappler R, **Lurz E\***, Berger M\* - **Total Psoas Muscle Area as a Marker for Sarcopenia Is Related to Outcome in Children With Neuroblastoma.** *Front Surg.* Aug 2021 (\*contributed equally) **IF 2.72 (2021)**
3. Ritz LA\*, Hajji MS\*, Schwerd T, Koletzko S, von Schweinitz D, **Lurz E\***, Hubertus J\* - **Esophageal Perforation and EVAC in Pediatric Patients: A Case Series of Four Children.** *Front Pediatr.* Aug 2021 (\*contributed equally) **IF 3.23 (2021)**
4. Ritz A, Kolorz J, Hubertus J, Ley-Zaporozhan J, von Schweinitz D, Koletzko S, Häberle B, Schmid I, Kappler R, Berger M\*, **Lurz E\*** - **Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma.** *Pediatr Blood Cancer* May 2021 (\*contributed equally) **IF 3.17 (2021)**
5. Ritz LA, Widenmann-Grolig A, Jechalke S, Bergmann S, von Schweinitz D, **Lurz E \***, Hubertus J\* - **Outcome of Patients with Esophageal Atresia and Very Low Birth Weight ( $\leq 1,500$  g).** *Front. Pediatr.* Nov 2020 (\*contributed equally) **IF 3.23 (2020)**
6. **Lurz E \*** & Horne RG\*; Määttänen P; Wu RY; Botts SR; Li B; Rossi L; Johnson-Henry K; Pierro A; Surette MG; Sherman PM - **Cyanocobalamin Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis.** *Frontiers Nutrition* June 2020 (\*contributed equally) **IF 5.87 (2020)**
7. **Lurz E**, Patel H, Lebovic G, Quammie C, Woolfson J, Perez M, Ricciuto A, Wales PW, Kamath BM, Chavhan GB, Jüni P & Ng VL - **Pediatric Reference Values for Total Psoas Muscle Area.** *J Cachexia, Muscle and Sarcopenia* Nov 2019 **IF 10.75 (2019)**
8. **Lurz E**, Quammie C, Englesbe M, Alonso EM, Lin HC, Hsu EK, Furuya KN, Gupta NA, Venkat VL, Daniel JF, Leonis MA, Miloh T, Telega GW, Yap J, Menendez J, Book LS, Himes RW, Sundaram SS, Parekh R, Sonnenday C, Bucuvalas J, Ng VL & Kamath BM - **Frailty in Children with Liver Disease: a prospective multi-centre study.** *Journal of Pediatrics* March 2018 **IF 3.74 (2019)**
9. **Lurz E**, Patel H, Frimpong RG, Ricciuto A, Wales PW, Kehar M, Towbin AJ, Chavhan GB, Kamath BM & Ng VL - **Sarcopenia in children with end-stage liver disease.** *JPGN* Feb 2018 **IF 3.02 (2018)**
10. **Lurz E**, Aeschbacher E, Carman N, Schibli S, Sokollik C, Simonetti GD - **Pulse wave velocity measurement as a marker of arterial stiffness in pediatric inflammatory bowel disease; a pilot study.** *Eur J Pediatr.* May 2017 **IF 2.24 (2018)**
11. **Lurz E**, Scheidegger U, Spalinger J, Schöni M, Schibli S - **Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children.** *Eur J Pediatr.* Jul 2009 **IF 1.88 (2011)**

## 8.2 Originalarbeiten als Koautor

1. Lenz D, Pahl J, Hauck F, Alameer S, Balasubramanian M, Baric I, Boy N, Church JA, Crushell E, Dick A, Distelmaier F, Gujar J, Indolfi G, **Lurz E**, Peters B, Schwerd T, Serranti D, Kölker S, Klein C, Hoffmann GF, Prokisch H, Greil J, Cerwenka A, Giese T, Staufner C - **NBAS Variants Are Associated with Quantitative and Qualitative NK and B Cell Deficiency.** *J Clin Immunol.* Nov 2021 **IF 8.32 (2020)**
2. Woolfson J, Perez M, Chavhan G, J Fatema, **Lurz E**, Kamath, BM, Ng, VL - **Sarcopenia in Children with End Stage Liver Disease on the Transplant Waiting List** *Liver Transplantation* Oct 2020 **IF 5.79 (2020)**
3. Waldron LS, Cerisuelo MC, Lo D, Sayed BA, Vilca-Melendez H, Magliocca J, **Lurz E**, Baumann U, Vondran FWR, Richter N, von Schweinitz D, Guba M, Muensterer OJ, Michael Berger - **Hernia following Pediatric Liver Transplantation: An Underappreciated Complication Prone to Recur.** *European Journal of Pediatric Surgery* Nov 2020 **IF 2.19 (2020)**
4. Määttänen P, **Lurz E**, Botts, Wu RY, Robinson SC, Yeung CW, Colas R, Li B, Johnson-Henry K, Surette ME, Dalli J, Sherman PM - **Plant- and Fish-Derived n-3 PUFAs Suppress Citrobacter Rodentium-Induced Colonic Inflammation.** *Mol Nutr Food Res.* Jan 2020 **IF 5.38 (2020)**
5. Turner D, Bishai J, Reshef L, Abitbol G, Focht G, Marcus D, Yerushalmi B, Aloï M, Griffiths AM, Albenberg L, Kolho KL, Assa A, Cohen S, Gophna U, Vlamakis H, **Lurz E**, Levine A - **Antibiotic cocktail for pediatric acute severe colitis and the microbiome: the PRASCO randomized controlled trial.** *Inflamm Bowel Dis.* Dec 2019 **IF 4.01 (2019)**
6. Staufner C, Peters B, Wagner M, Alameer S, Barić I, Broué P, Bulut D, Church J, Crushell E, Dalgıç B, Das AM, Dick A, Dikow N, Dionisi-Vici C, Distelmaier F, Bozbulut NE, Feillet F, Gonzales E, Hadzic N, Hauck F, Hegarty R, Hempel M, Klein C, Konstantopoulou V, Kopajtich R, Kuster A, Laass MW, Lainka E, Larson-Nath C, Leibner A, **Lurz E**, Mayr H, McKiernan P, Mention K, Moog U, Mungan NO, Riedhammer K, Santer R, Palafoll IV, Vockley J, Westphal D, Wiedemann A, Wortmann SB, Diwan GD, Russell RB, Prokisch H, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Lenz D - **Defining clinical subgroups and genotype-phenotype correlations in NBAS-associated disease across 110 patients.** *Genet Med.* Nov 2019 **IF 8.68 (2019)**
7. Miserachs M, **Lurz E**, Levman A, Ghanekar A, Cattral M, Ng VL, Grant D, Avitzur Y - **The Diagnosis, Outcome, and Management of Chylous Ascites Following Pediatric Liver Transplantation.** *Liver Transplantation* July 2019 **IF 4.16 (2019)**
8. Dhaliwal J, Chavhan GB, **Lurz E**, Shalabi A, Yuen N, Williams B, Martincevic I, Amirabadi A, Wales PW, Lee W, Ling SC, Mouzaki M - **Hepatic steatosis is highly prevalent across the paediatric age spectrum, including in pre-school age children.** *Aliment Pharmacol Ther.* Sep 2018 **IF 7.731 (2018)**
9. Määttänen P, **Lurz E**, Botts SR, Wu RY, Yeung CW, Li B, Abiff S, Johnson-Henry KC, Lepp D, Power KA, Pierro A, Surette ME, Sherman PM - **Ground flaxseed**

**reverses protection of a reduced fat diet against *Citrobacter rodentium*-induced colitis.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Aug 2018 **IF 3.63 (2019)**

11. **Vong L, Pinnell LJ, Määttänen P, Yeung CW, Lurz E, Sherman PM - Selective enrichment of commensal gut bacteria protects against *Citrobacter rodentium* induced colitis.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Aug 2015 **IF 3.83 (2015)**

### 8.3 Übersichtsarbeiten und Fallstudien

1. **Hajji M, Lurz E - Perkutane endoskopische Gastrostomie bei Kindern und Jugendlichen.** *Monatsschrift Kinderheilkunde* Okt 2021 **IF 0.39 (2020)**
2. **Lanz AL, Riester M, Peters P, Schwerd T, Lurz E, Hajji MS, Rohlf M, Ley-Zaporozhan J, Walz C, Kotlarz D, Klein C, Albert MH, Hauck F - Abatacept for treatment-refractory CTLA4-haploinsufficiency.** *Clin Immunol.* 2021 Aug **IF 3.97 (2020)**
3. **Brugger M, Becker-Dettling F, Brunet T, Strom T, Meitinger T, Lurz E, Borggraefe I, Wagner M - A homozygous truncating variant in CCDC186 in an individual with epileptic encephalopathy.** *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Jan **IF 4.51 (2020)**
4. **Lurz E, Bufler P - Neonatale Cholestase** *Monatsschrift Kinderheilkunde* Nov 2020 **IF 0.39 (2020)**
5. **Magg T, Shcherbina A, Arslan D, Desai MM, Wall S, Mitsialis V, Conca R, Unal E, Karacabey N, Mukhina A, Rodina Y, Taur PD, Illig D, Marquardt B, Hollizeck S, Jeske T, Gothe F, Schober T, Rohlf M, Koletzko S, Lurz E, Muise AM, Snapper SB, Hauck F, Klein C, Kotlarz D - CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease.** *Inflamm Bowel Dis.* Oct 2019 **IF 4.26 (2019)**
6. **Lurz E, Gonska T - Sudden onset of acute abdominal pain, jaundice and insulin-dependent diabetes mellitus in an adolescent boy.** *Gastroenterology* Oct 2015 **IF 18.19 (2015)**
7. **Casini A, Sokollik C, Lukowski SW, Lurz E, Rieubland C, de Moerloose P, Neerman-Arbez M - Hypofibrinogenemia and liver disease: a new case of Aguadilla fibrinogen and review of the literature.** *Haemophilia* Nov 2015 **IF 2.09 (2015)**

## 9 Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift

1. **Lurz E, Patel H, Frimpong RG, Ricciuto A, Wales PW, Kehar M, Towbin AJ, Chavhan GB, Kamath BM & Ng VL - Sarcopenia in children with end-stage liver disease.** JPGN, Feb 2018 **IF 3.02 (2018)**
2. **Lurz E, Patel H, Lebovic G, Quammie C, Woolfson J, Perez M, Ricciuto A, Wales PW, Kamath BM, Chavhan GB, Jüni P & Ng VL - Pediatric Reference Values for Total Psoas Muscle Area.** *J Cachexia, Muscle and Sarcopenia* Nov 2019 **IF 10.75 (2019)**
3. Woolfson J, Perez M, Chavhan G, J Fatema, **Lurz E, Kamath, BM, Ng, VL - Sarcopenia in Children with End Stage Liver Disease on the Transplant Waiting List.** *Liver Transplantation* Oct 2020 **IF 5.79 (2020)**
4. Ritz A, Kolorz J, Hubertus J, Ley-Zaporozhan J, von Schweinitz D, Koletzko S, Häberle B, Schmid I, Kappler R, Berger M\*, **Lurz E\*** - **Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma.** *Pediatr Blood Cancer* May 2021 (\*contributed equally) **IF 3.17 (2021)**
5. Ritz A, Froeba-Pohl A, Kolorz J, Vigodski V, Hubertus J, Ley-Zaporozhan J, von Schweinitz D, Häberle B, Schmid I, Kappler R, **Lurz E\***, Berger M\* - **Total Psoas Muscle Area as a Marker for Sarcopenia Is Related to Outcome in Children With Neuroblastoma.** *Front Surg.* Aug 2021 (\*contributed equally) **IF 2.72 (2021)**
6. **Lurz E, Quammie C, Englesbe M, Alonso EM, Lin HC, Hsu EK, Furuya KN, Gupta NA, Venkat VL, Daniel JF, Leonis MA, Miloh T, Telega GW, Yap J, Menendez J, Book LS, Himes RW, Sundaram SS, Parekh R, Sonnenday C, Bucuvalas J, Ng VL & Kamath BM - Frailty in Children with Liver Disease: a prospective multi-centre study.** *Journal of Pediatrics* March 2018 **IF 3.74 (2019)**
7. **Lurz E \* & Horne RG\*;** Määttänen P; Wu RY; Botts SR; Li B; Rossi L; Johnson-Henry K; Pierro A; Surette MG; Sherman PM - **Cyanocobalamin Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis.** *Frontiers Nutrition* June 2020 (\*contributed equally) **IF 5.87 (2020)**
8. Turner D, Bishai J, Reshef L, Abitbol G, Focht G, Marcus D, Yerushalmi B, Aloï M, Griffiths AM, Albenberg L, Kolho KL, Assa A, Cohen S, Gophna U, Vlamakis H, **Lurz E, Levine A - Antibiotic cocktail for pediatric acute severe colitis and the microbiome: the PRASCO randomized controlled trial.** *Inflamm Bowel Dis.* Dec 2019 **IF 4.01 (2019)**
9. **Lurz E, Aeschbacher E, Carman N, Schibli S, Sokollik C, Simonetti GD - Pulse wave velocity measurement as a marker of arterial stiffness in pediatric inflammatory bowel disease; a pilot study.** *Eur J Pediatr.* May 2017 **IF 2.24 (2018)**
10. Määttänen P, **Lurz E, Botts, Wu RY, Robinson SC, Yeung CW, Colas R, Li B, Johnson-Henry K, Surette ME, Dalli J, Sherman PM. Plant- and Fish-Derived n-3 PUFAs Suppress Citrobacter Rodentium-Induced Colonic Inflammation.** *Mol Nutr Food Res.* Jan 2020 **IF 5.38 (2020)**
11. P Määttänen, **E Lurz, SR Botts, RY Wu, CW Yeung, B Li, S Abiff, KC Johnson-Henry, Lepp D, KA Power, A Pierro, ME Surette ME, PM Sherman. Ground flaxseed reverses protection of a reduced fat diet against Citrobacter rodentium-induced colitis.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Aug 2018 **IF 3.63 (2019)**

12. L Vong, LJ Pinnell, P Määttänen, CW Yeung, E Lurz, PM Sherman. **Selective enrichment of commensal gut bacteria protects against *Citrobacter rodentium* induced colitis.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Aug 2015 **IF 3.83 (2015)**

## 10 Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name Dr. med. Eberhard Lurz  
Geburtsdatum: 03.08.1978  
Kontaktadresse: Dr. von Haunersches Kinderspital  
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München  
Lindwurmstrasse 4, 80337 München  
E-Mail: Eberhard.Lurz@med.uni-muenchen.de

### **Beruflicher Werdegang**

seit 07/20 Leiter der Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Dr. von Haunersches Kinderspital - Ludwig-Maximilian-Universität LMU - München  
08/17 - 06/20 Oberarzt, Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Dr. von Haunersches Kinderspital - Ludwig-Maximilian-Universität LMU - München  
08/16 - 07/17 Fellow, Fellowship Kinderlebertransplantation, TRMC - Hospital for Sick Children - University Toronto, Canada.  
08/13 - 07/16 Fellow, Fellowship Kindergastroenterologie, Hepatologie und Ernährung - Hospital for Sick Children - University of Toronto, Kanada.  
08/07 - 07/13 Assistenzarzt Kinderheilkunde - Inselspital Bern - Universitätskinderklinik Uni-Bern, Schweiz.  
01/07 - 07/07 Assistenzarzt Kinderheilkunde - Alpine Kinderklinik Davos, Schweiz.

### **Ausbildung**

09/2019 Anerkennung Zusatzbezeichnung Kindergastroenterologie - Bayerische Landesärztekammer BLAEK - D.  
03/2018 Anerkennung Zusatzbezeichnung Kindergastroenterologie - Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (GPGE).  
2017 Anerkennung Weiterbildung Kinder und Jugendmedizin, Bayerische Landesärztekammer BLAEK, D.  
2015 Anerkennung Weiterbildung Kinder und Jugendmedizin, CH.  
2006 - 2009 Promotion - Inselspital Bern - Universitätskinderklinik Uni-Bern, CH.  
1999 - 2005 Studium der Humanmedizin - Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, D.

### **Ausgewählte Preise**

2021 Nutrition Award - Deutsche Gesellschaft Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (GPGE) - Erstellung von Pädiatrischen Referenzwerten des Psoasmuskels. Jahrestreffen der GPGE 2021  
2016 Best Clinical Abstract Pediatric Transplantation - 'Frailty in children with end-stage liver disease' Canadian Society of Transplantation (CST), 2016 - Quebec, Kanada.  
2015 Dick Hamilton Award, Hospital for Sick Children, June 2015 - Toronto, Kanada (Die Dick Hamilton Auszeichnung wird jährlich für exzellente klinische Versorgung, Wissenschaft und Lehre an einen Fellow der Abteilung für Kindergastroenterologie, Hepatologie und Ernährung des Hospital for Sick Children vergeben).  
2015 Honorable mention für das Poster 'Vitamin B12 supplementation maintains epithelial barrier integrity *in vitro*.' Department of Pediatrics University of Toronto Research Day, Mai 2015 - Toronto, Ca.

## 11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und die Herkunft des verwendeten und zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde.

Darüber hinaus versichere ich, dass ich noch kein Habilitationsgesuch an einer anderen Hochschule eingereicht habe, kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München den 24.2.2022

Dr. med. Eberhard Lurz

## 12 Anhang

Originalpublikationen der kumulativen Habilitationsschrift