

Institut für Ernährungswissenschaft

Die Auswirkung von Prebiotika auf das Infektgeschehen bei langfristig parenteral ernährten Kindern und Jugendlichen

Dissertationsschrift zur Erlangung des Doktorgrades im Fachbereich
Agrarwissenschaften, Ökotoxologie und Umweltmanagement
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Eingereicht von:

Dipl.oec.troph.

Judith Heller

aus Lich

Gestellt von:

Prof. Dr. Michael Krawinkel

17. November 2011

1. Gutachter: Prof. Dr. Michael Krawinkel

2. Gutachter: Prof. Dr. Clemens Kunz

Disputation: 27.10.2011

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Parenterale Ernährung | 1 |
| 1.2. Prebiotika | 5 |
| 2. Methoden | 11 |
| 2.1. Fragestellung | 11 |
| 2.2. Probanden | 11 |
| 2.3. Aufbau der Studie | 13 |
| 2.4. Fragebögen | 18 |
| 2.5. Blutanalysen | 19 |
| 2.6. Stuhlanalysen | 21 |
| 2.7. Statistik | 26 |
| 3. Ergebnisse | 27 |
| 3.1. Eingangsuntersuchung | 27 |
| 3.2. Ergebnisse aus den Fragebögen | 28 |
| 3.3. Ergebnisse der Blutanalyse und der Messung von Temperatur und Herzschlagfrequenz | 33 |
| 3.4. Ergebnisse aus der Analyse des Stuhls - pH Werte, SCFA und bakteriologische Untersuchung | 37 |
| 4. Diskussion | 47 |
| 4.1. Parenterale Ernährung - Indikationen und Komplikationen | 47 |
| 4.2. Blutparameter als Marker für das Infektgeschehen | 49 |
| 4.3. Stuhlanalytik - Bakteriologische Analyseergebnisse, pH Werte und SCFA im Vergleich der beiden Studien-Sequenzen | 52 |
| 4.4. D-Laktatzytose | 59 |
| 4.5. Die Darmflora | 60 |

| | |
|---|------------|
| 4.6. Das darmassoziierte Immunsystem | 65 |
| 4.7. Die Darmbarrierefunktion der Patienten | 67 |
| 4.8. Prebiotika und das intestinale Immunsystem | 69 |
| 4.9. Prebiotika in der Ernährung von Säuglingen | 70 |
| 4.10. Darmflora-modulierende Substanzen | 72 |
| 4.11. Langzeitig parenteral ernährte Kinder - ein heterogenes Kollektiv | 75 |
| 4.12. Einzelfallbetrachtung | 77 |
| 4.13. Fazit | 87 |
| 5. Zusammenfassung | 88 |
| 6. Summary | 90 |
| 7. Erklärung | 92 |
| 8. Danksagung | 93 |
| A. Patientendokumente | A-1 |
| B. Protokolle über Beschwerden, Durchfälle, Stuhlkonsistenz, Antibiotikagabe und die Einnahme von sonstigen Pre- oder Probiotika | B-1 |
| C. Patientendaten mit klinisch-chemischen Analysen | C-1 |
| C.1. Einzelfallbetrachtung: | |
| Ergebnisse klinische Chemie und Anthropometrie | C-8 |
| D. Stuhlanalyse: pH-Werte, kurzkettige Fettsäuren, bakteriologische Analyse und Profile | D-1 |
| E. Informations-Flyer zum Thema D-Laktatazidose | E-1 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1.1. Hickman-/Broviac-Katheter | 3 |
| 1.2. Port-Katheter mit angeschlossener Infusion | 4 |
| 1.3. Strukturformel von Oligosacchariden und Inulin | 7 |
| 1.4. Strukturformel von kurzkettigen GOS, Glc(Gal) _n | 8 |
| 1.5. Strukturformel von langkettigen FOS, Glc(Fruc) _n | 9 |
| 1.6. Strukturformel AOS aus der Hydrolyse von Pektin, (Galacturonsäure) _n | 10 |
| 2.1. Aufbau eines Cross-over Designs | 14 |
| 2.2. Zeitlicher Ablauf der Studie | 14 |
| 3.1. Einnahme von Antibiotika | 30 |
| 3.2. Auftreten von Beschwerden | 30 |
| 3.3. Beurteilung des Gesundheitszustandes in den letzten 3 Monaten | 31 |
| 3.4. Durchfallfrequenz im Zeitraum von 3 Monaten | 32 |
| 3.5. CrP Werte im Blut [mg/l] | 35 |
| 3.6. CrP Werte, einfach logarithmiert | 35 |
| 3.7. pH-Werte im Stuhl | 37 |
| 3.8. D-Laktat und L-Laktat im Stuhl [mmol/kg] | 39 |
| 3.9. Gesamtzellzahl im Stuhl [Log10 total count/g Stuhl] | 41 |
| 3.10. Bifidobakterien im Stuhl [%] | 42 |
| 3.11. <i>Eubacterium rectale</i> und <i>Clostridium coccooides</i> Gruppe (Erec482) im Stuhl [Log10/g] | 43 |
| 3.12. Laktobazillen im Stuhl [Log10/g] | 44 |
| 4.1. Mittlere Konzentration an Bifidobakterien [%] in der NO- und ON-Sequenz | 54 |
| 4.2. Konzentration von Bakterien im Verdauungstrakt | 60 |
| 4.3. Mikrobielle Diversität im menschlichen Darm | 61 |
| 4.4. Aufbau der Darmwand | 66 |
| 4.5. Cross-talk: Intestinales Bakterium interagiert mit Mikrovilli auf der Dünndarmoberfläche | 69 |

| | |
|--|------|
| 4.6. Beurteilung des Gesundheitszustandes der Kinder unter Prebiotika-Gabe im Vergleich zur Placebo-Phase | 87 |
| A.1. Einwilligung der Eltern | A-2 |
| A.2. Elternbogen zum Start der Studie | A-3 |
| A.3. Eltern-Tagebuch | A-6 |
| A.4. Elternbogen, laufende Befragung | A-9 |
| A.5. Elternbogen zum Eingang in Phase 2 | A-11 |
| A.6. Arztbogen | A-14 |
| C.1. Daten vor Beginn der Studie, Phase 0: Katheter, Anthropometrie, Pre- /Probiotika, Temperatur, HF | C-2 |
| C.2. Daten aus Phase 1: Sachet, Anthropometrie, Temperatur, HF | C-3 |
| C.3. Daten aus Phase 2: Sachet, Anthropometrie, Temperatur, HF | C-4 |
| C.4. Daten Auswaschphase: Katheter, Anthropometrie, Pre-/Probiotika, Tem- peratur, HF | C-5 |
| C.5. Daten aus Phase 3: Sachet, Anthropometrie, Temperatur, HF | C-6 |
| C.6. Daten aus Phase 4: Sachet, Anthropometrie, Temperatur, HF | C-7 |
| C.7. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 1 | C-9 |
| C.8. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 2 | C-10 |
| C.9. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 3 | C-11 |
| C.10. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 4 | C-12 |
| C.11. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 5 | C-13 |
| C.12. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 6 | C-14 |
| C.13. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 7 | C-15 |
| C.14. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 8 | C-16 |
| C.15. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 9 | C-17 |
| C.16. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 10 | C-18 |
| C.17. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 11 | C-19 |
| C.18. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 12 | C-20 |
| C.19. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 13 | C-21 |
| C.20. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 14 | C-22 |
| C.21. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 15 | C-23 |
| C.22. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 16 | C-24 |
| C.23. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 17 | C-25 |
| C.24. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 18 | C-26 |
| C.25. Blutanalyse und Anthropometrie Patient Nr. 19 | C-27 |

| | |
|---|------|
| D.1. pH-Werte im Stuhl | D-2 |
| D.2. Acetat und Propionat im Stuhl [mmol/kg] | D-3 |
| D.3. Isobutyrat und Butyrat im Stuhl [mmol/kg] | D-4 |
| D.4. Iso-Valerianat und Valerianat im Stuhl [mmol/kg] | D-5 |
| D.5. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 1 und 2 | D-6 |
| D.6. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 3 und 4 | D-7 |
| D.7. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 5 und 6 | D-8 |
| D.8. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 7 und 8 | D-9 |
| D.9. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 9 und 10 | D-10 |
| D.10. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 11 und 12 | D-11 |
| D.11. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 13 und 14 | D-12 |
| D.12. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 15 und 16 | D-13 |
| D.13. Ergebnisse SCFA und pH im Stuhl, Patient 17, 18 und 19 | D-14 |
| D.14. Ergebnisse der Analyse der kurzkettigen Fettsäuren, Patient 1-10 | D-15 |
| D.15. Ergebnisse der Analyse der kurzkettigen Fettsäuren, Patient 11-19 | D-16 |
| D.16. Ergebnisse der FISH Analyse, Patient 1-10 | D-17 |
| D.17. Ergebnisse der FISH Analyse, Patient 11-19 | D-18 |
| | |
| E.1. Infolyer D-Lakatatazidose, aussen | E-2 |
| E.2. Infolyer D-Lakatatazidose, innen | E-3 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| 2.1. Geschlecht und Alter der Probanden, Studien-Sequenz (nach Randomisierungsliste) und Dropouts | 12 |
| 2.2. Einnahme von Prebiotika (Sachet N) und Placebo (Sachet O) in den jeweiligen Studienphasen | 15 |
| 2.3. Errechnete Referenzwerte für Größe und Gewicht in den definierten Altersgruppen | 16 |
| 2.4. Richtwerte für die Zufuhr von Wasser | 16 |
| 2.5. Dosierung der Prebiotika | 17 |
| 2.6. Cut-off-level Infektionsmerkmale | 20 |
| 2.7. Normwerte im Differenzialblutbild für Kinder und Jugendliche nach Thomas, 2008 | 21 |
| 2.8. Testlösungen für Bakterien-Cluster in der Stuhlanalyse | 25 |
| 3.1. Häufigkeit der Infektionsmerkmale zu den Untersuchungszeitpunkten P0 bis P4 unter Prebiotika-Gabe und unter Placebo-Gabe | 28 |
| 3.2. Infektionsepisoden seit Beginn der parenteralen Ernährung | 29 |
| 3.3. Ergebnisse Temperatur, Herzschlagfrequenz und Blutwerte | 36 |
| 3.4. Ergebnisse pH, kurzkettige Fettsäuren und Laktat im Stuhl | 40 |
| 3.5. Ergebnisse der bakteriologischen Analyse im Stuhl I | 45 |
| 3.6. Ergebnisse der bakteriologischen Analyse im Stuhl II | 46 |
| 4.1. Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl gesunder Probanden | 57 |
| 4.2. Mittlere Ausscheidung kurzkettiger Fettsäuren eines Probanden an 7 aufeinander folgenden Tagen | 58 |
| 4.3. Mittlere Ausscheidung kurzkettiger Fettsäuren von 30 Senioren in Spanien | 58 |
| 4.4. Systematik darmrelevanter Mikroorganismen | 62 |
| B.1. Beschwerdenprotokoll Patient 1 bis 6 | B-2 |
| B.2. Beschwerdenprotokoll Patient 7 bis 12 | B-3 |
| B.3. Beschwerdenprotokoll Patient 13 bis 19 | B-4 |

| | |
|--|-----|
| B.4. Protokoll 'weitere Informationen' Patient 1 bis 5 | B-5 |
| B.5. Protokoll 'weitere Informationen' Patient 6 bis 9 | B-6 |
| B.6. Protokoll 'weitere Informationen' Patient 10 bis 13 | B-7 |
| B.7. Protokoll 'weitere Informationen' Patient 14 bis 19 | B-8 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AOS | acidic oligosaccharides, saure Oligosaccharide |
| BASO | basophile Granulozyten |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| CrP | C-reaktives Protein |
| Cy3 | Fluoreszenzfarbstoff Carbocyanin 3 |
| d | day/s, Tag/e |
| EOS | eosinophile Granulozyten |
| E.coli | Escherichia coli |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| FOS | Fructo-Oligosaccharide |
| Fruc | Fructose |
| GALT | gut associated lymphoid tissue |
| Gal | Galactose |
| GOS | Galacto-Oligosaccharide |
| Glc | Glucose |
| h | hour/s, Stunde/n |
| HF | Herzschlagfrequenz |
| KBE | Kolonie-bildende-Einheiten |
| KDS | Kurzdarmsyndrom |
| KG | Körpergewicht |
| Leuc | Leukozyten |
| Lymph | Lymphozyten |
| MALT | mucosa associated lymphoid tissue |
| Mono | Monozyten |
| Neutr | neutrophile Granulozyten |
| OS | Oligosaccharide |
| PBS | phosphate buffered saline |
| pe | parenteral |
| PE | Parenterale Ernährung |

| | |
|------|------------------------------|
| SCFA | short chain fatty acids |
| SDS | standard deviation score |
| TPE | Totale Parenterale Ernährung |

*"Life's too short to be afraid.
Step inside the sun!"*

Robbie Williams, 'Strong', 1998

1. Einleitung

1.1. Parenterale Ernährung

Parenterale Ernährung (PE) ist definiert als 'Ernährung unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes'.

Sie ist immer dann indiziert, wenn ein Patient nicht in der Lage ist, Nahrung über den Verdauungstrakt aufzunehmen. Gründe für eine kurzzeitige parenterale Ernährung können Operationen, Zustand nach Verbrennungen, Mukoviszidose oder eine onkologische Therapie sein. Längerfristig auf PE angewiesen sein können Patienten mit Kurzdarmsyndrom, Motilitätsstörungen des Darms oder intractablen Diarrhöen. Auch ein oral nicht therapierbarer Eiweißverlust oder eine Atrophie der Darmschleimhaut können Indikationen für eine PE sein.

Das angeborene Kurzdarmsyndrom (KDS) ist selten, ein erworbenes KDS durch ausgedehnte Dünndarmresektionen hingegen die häufigste Indikation zur langzeitigen PE¹[Brandstätter u. Roos-Liegmann, 2005].

Die normale Länge des menschlichen Dünndarms beträgt 3-8 m beim Erwachsenen. Die Meterangabe ist abhängig von der Art der Messung (radiologisch, intraoperativ oder während der Autopsie) und dem Messursprung (ab dem Pylorus oder dem Treitz-Band). Unter Einbeziehung der Kerckring-Falten, der Villi und Mikrovilli des Dünndarms ergibt sich bei gesunden Erwachsenen eine Resorptionsfläche größer der Fläche eines Tennisplatzes.

Bei Erwachsenen ist das KDS definiert als eine Restlänge von weniger als 200 cm Dünndarm. Bei Neugeborenen sind 40 cm Dünndarm für ein Überleben ohne dauerhafte PE ausreichend, bei erhaltener Ileozökalklappe genügen bereits 15 cm. Horbach [2006] Nach Resektionen mit Restdünndarmlängen von < 15 cm ist der Patient wahrscheinlich dauerhaft auf PE angewiesen. [Leiß, 2005]

Bei einer Dünndarmlänge von weniger als 1 m wird bei Erwachsenen eine lebenslange parenterale Ernährung notwendig. Bei Kindern ist die Adaptationsfähigkeit des Dünndarms noch größer, sodass kürzere Dünndarmsegmente von circa 50 cm nach entsprechend

¹Aus dem Register langfristig parenteral ernährter Kinder und Jugendlicher, Uni Giessen, 2008

langer Adaptationsphase von 1 bis 2 Jahren für eine enterale Ernährung ausreichend sein können [Müller u. Neuhaus, 2004]. Je jünger das Kind bei der Resektion ist, desto größer ist die Fähigkeit des verbleibenden Dünndarmabschnittes, seine absorbierende Oberfläche zu vergrößern. Die normale Länge eines Darmes wird in der 20. Schwangerschaftswoche mit ca. 125 cm, in der 30. Schwangerschaftswoche mit ca. 200 cm, bei Geburt mit ca. 275 cm, im Alter von 1 Jahr mit ca. 380 cm, im Alter von 5 Jahren mit ca. 450 cm und im Alter von 10 Jahren mit ca. 500 cm angegeben. Kinderchirurgie [2010]

Neben der Versorgung des Patienten mit allen notwendigen Nährstoffen und Energie sollte das langfristige Ziel einer parenteralen Ernährung von Kindern immer die Umstellung der nutritiven Versorgung auf enterale/orale Verabreichung, also das Entwöhnen von der parenteralen Ernährung sein.

Die parenterale Versorgung mit Nährstoffen kann voll oder teilweise erfolgen. Voll- oder total-parenteral ernährt gilt ein Patient, wenn er alle notwendigen Nährstoffe und Energie über die PE erhält. Totale Parenterale Ernährung (TPE) ist definiert als die intravenöse Gabe von Nährstoffen in ausreichenden Mengen, um Gewebesynthese zu ermöglichen und einen anabolen Zustand beim Patienten zu erlangen, wenn die orale Nährstoffaufnahme nicht möglich oder nicht ausreichend ist [White u. Nagy, 1974].

Die orale Aufnahme von Nahrung wird unter PE generell empfohlen, wenn der Gesundheitszustand des Patienten dies erlaubt. Passagestörungen sind eine mögliche Kontraindikation zur oralen/enteralen Ernährung. Die allermeisten Patienten nehmen zusätzlich zur PE oral Nahrung auf, manche werden zusätzlich noch enteral über eine gastrale oder jejunale Sonde ernährt. Meist ist nicht direkt messbar, welchen Anteil die orale oder auch enteral über eine Ernährungssonde zugeführte Menge an Nahrung an der Gesamtversorgung des Patienten hat. Orale Nahrungszufuhr ist besonders im Falle totaler PE wichtig, um einer Zottenatrophie der Darmschleimhaut vorzubeugen [Buchman u. a., 1995]. Außerdem fördert die Teilnahme an gemeinsamen Mahlzeiten die soziale Integration und ist besonders für die Entwicklung von Kindern von großer Bedeutung [Brandstätter u. Roos-Liegmann, 2005].

Wir definieren einen Patienten als teil-parenteral ernährt, wenn die PE lediglich eine Versorgungslücke schließt.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts sind erste Entwicklungsstufen einer parenteralen Versorgung nachweisbar. Mitte der 1930er Jahre folgt die Weiterentwicklung durch Einsatz von zunächst Proteinhydrolysaten und ab den 1950er Jahren die ersten kristalloiden Aminosäurelösungen. Seit Anfang der 1960er Jahre sind sichere Fettemulsionen in der breiten klinischen Anwendung. Damit war das eigentliche Konzept der vollständigen PE

entwickelt [Breitkreutz u. Gaschott, 2003].

Die Osmolarität eines parenteralen Regimes liegt meist über 1000-1200 mosmol/l [Schulz u. Dignass, 2003]. Für Applikation über eine periphere Vene ist dies zu hoch und die benötigte Flüssigkeitsmenge würde zu groß sein, oder es würde zu Reizungen des Gefäßes kommen. Eine langfristige PE (> 10 Tage) sollte daher über einen zentralvenösen Zugang erfolgen. [Jauch u. a., 2007]

Im Fall der hier näher untersuchten pädiatrischen Patienten wird meist ein Broviac- oder Hickman-Katheter verwendet (siehe Abbildung 1.1). Der von Broviac 1973 erstmals vorgestellte Katheter wurde 1979 von Hickman modifiziert. Beide Katheter sind aus Silikonkautschuk und eignen sich gut zur langzeitigen PE [Lochbühler, 1993]. Broviac-/Hickman-Katheter sind getunnelt, d.h. sie verlaufen nach Punktion einer zentralen Vene (z.B. Vena cava superior) ca. 10 cm unter der Haut mit Austrittsstelle parasternal (seitlich des Brustbeins).

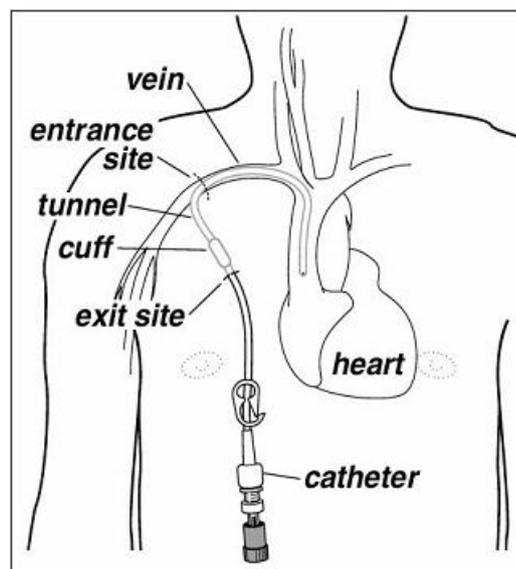


Abbildung 1.1.: Hickman-/Broviac-Katheter
(UW Hospital Wisconsin, USA, www.uwhealth.org, 2008)

Neben dem Broviac-/Hickman-Katheter eignet sich zur langzeitigen PE auch ein Portkatheter-System (siehe Abbildung 1.2). Hierbei endet der Katheter in einer Portkammer, die

subkutan über dem *Musculus pectoralis major* (großer Brustmuskel) platziert wird und zur Infusionstherapie von außen durch die Haut punktiert werden muss [Schulz u. Di-gnass, 2003]. Der Portkatheter (kurz Port) ist ebenfalls ein getunnelter Katheter, das heißt der Infusionsschlauch verläuft nach der Portkammer einige Zentimeter unter der Haut, bevor auch er in ein venöses Blutgefäß kurz vor dem Herzen mündet.

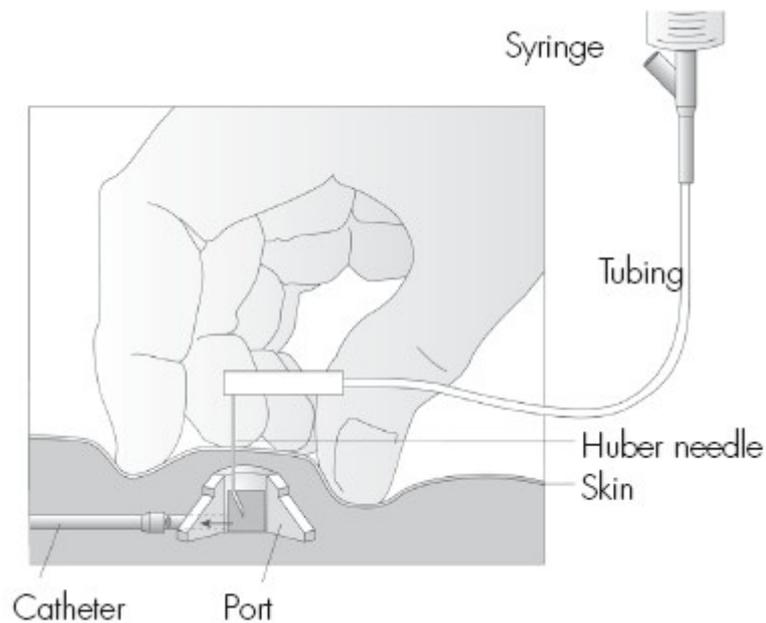


Abbildung 1.2.: Port-Katheter mit angeschlossener Infusion
(Macmillan Cancer Support, www.cancerbackup.org.uk, 2008)

1.2. Prebiotika

Die erste Definition des Begriffs Prebiotika stammt von Gibson und Roberfroid aus dem Jahr 1995:

'A prebiotic is a nondigestible food ingredient that beneficially affects the host by selectively stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of bacteria in the colon, and thus improves host health.' [Gibson u. Roberfroid, 1995]

Einige Jahre später überarbeiten die Autoren ihre Definition:

'A prebiotic is a selectively fermented ingredient that allows specific changes, both in the composition and/or activity in the gastrointestinal microflora that confers benefits upon host well being and health'
[Gibson u. a., 2004] [Roberfroid, 2007]
siehe auch [deVrese u. Schrezenmeir, 2008]

Prebiotika sind natürliche nicht verdauliche Lebensmittelbestandteile (Ballaststoffe), welche die Darmflora durch selektive Stimulation gewisser probiotisch aktiver Bakterien günstig beeinflussen und damit die Gesundheitssituation des Wirts verbessern sollen. [Braegger, 2004].

Sie sind somit auch als spezifische Ballaststoffe zu bezeichnen und nicht mit Probiotika zu verwechseln.

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, welche in ausreichenden Mengen aufgenommen, einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt ausüben. [Quigley u. Flourie, 2007] Probiotische Keime sind beispielsweise Laktobazillen wie *Lactobacillus acidophilus*, Bifidobakterien wie *Bifidobacterium infantis* und nicht-pathogene Hefen wie *Saccharomyces boulardii*. Auch Stämme der Spezies *Escherichia coli*, wie beispielsweise *E.coli Nissle 1917*, zählen zu den Probiotika.

Synbiotika wird die Kombination aus Pre- und Probiotika genannt. Sie finden ähnlich der Prebiotika hauptsächlich als Lebensmittelzusätze Verwendung und werden zunehmend auch als Medikation eingesetzt. [Bischoff, 2009]

Prebiotika sind kurzkettige Kohlenhydrate (KH) die aufgrund ihrer Unverdaulichkeit im Dünndarm den Dickdarm erreichen und dort der Bakterienflora als Nährsubstrat

zur Verfügung stehen. Sie werden vor allem von Bifidobakterien und Laktobazillen verstoffwechselt. Die Bakterien fermentieren die prebiotischen Substrate und bauen sie zu kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) ab. Es entstehen so Acetat, Butyrat, Laktat und Propionat im Darmlumen, die auch als Nährsubstrate dienen. Butyrat ist Nährsubstanz für die Colozyten, Propionat und Acetat (teilweise) für die Leber, sowie Acetat (teilweise) auch für die Muskulatur und andere periphere Gewebe. [Sabater-Molina u. a., 2009] Durch die KH im Colon steigt der osmotische Gradient und der Wassergehalt (weichere Konsistenz), sowie das Gewicht des Stuhls wird gesteigert. Neben den kurzkettigen Fettsäuren entstehen bei der bakteriellen Fermentierung prebiotischer Oligosaccharide auch Gase wie H_2 und Methan. Bei hoher Dosierung kann das zu Blähungen, Bauchschmerzen und Diarrhöe führen. Eine einschleichende Dosierung und das Einhalten von Höchstmengen kann hier Abhilfe schaffen.

Die SCFA, besonders Acetat, senken den intraluminalen pH Wert im Colon und hindern so pathogene Keime an der Vermehrung. [Roberfroid u. a., 2010]

Die quantitativ bedeutensten natürlich vorkommenden Prebiotika sind **Fructo-Oligosaccharide (FOS)** und Inulin. Es handelt sich um wichtige Speicherkohlenhydrate, die in vielen Nahrungspflanzen wie beispielsweise in Lauch, Zwiebeln, Knoblauch, Artischocken, Chicoree, Spargel und Banane vorkommen. Auch Weizen und Roggen enthalten Speicherkohlenhydrate, die prebiotische Funktion aufweisen. [Braegger, 2004] Pektine und **Galacto-Oligosaccharide (GOS)** zählen ebenfalls zu den Prebiotika. Seit ca. 1980 werden Oligosaccharide (OS) in der Lebensmittelindustrie im Bereich Getränke und Süßigkeiten eingesetzt. Sie haben Auswirkungen auf die Viskosität, die emulgative Kapazität, die Gelbildung, den Gefrierpunkt und die Farbe des Lebensmittels. Die leichte Süßkraft der Oligosaccharide bei geringer Kariogenität und niedrigem glykämischen Index wird positiv gewertet. [deVrese u. Schrezenmeir, 2008]

Nach einer Studie von van Loo 1995 enthält die durchschnittliche westliche Kost zwischen 1 und 10g Inulin und Oligofruktose pro Kopf und Tag, abhängig u.a. von geographischen, demographischen Parametern, sowie dem Alter und Geschlecht der Person. [van Loo u. a., 1995]

Inulin und Oligofruktose sind komplex aufgebaute Zuckermoleküle aus Fruktose- und Glucoseeinheiten. Oligofruktose besteht aus 2-9 Zuckerbausteinen, Inulin aus bis zu 90 Monosacchariden. Oligofruktose kann aufgrund des leicht süßen Geschmacks als Zuckeraustauschstoff eingesetzt werden. Inulin vermittelt im Mund ähnlich wie Fett einen sahnigen Geschmackseindruck und wird deshalb auch als Fettersatz in beispielsweise Magermilchjoghurts verwendet.

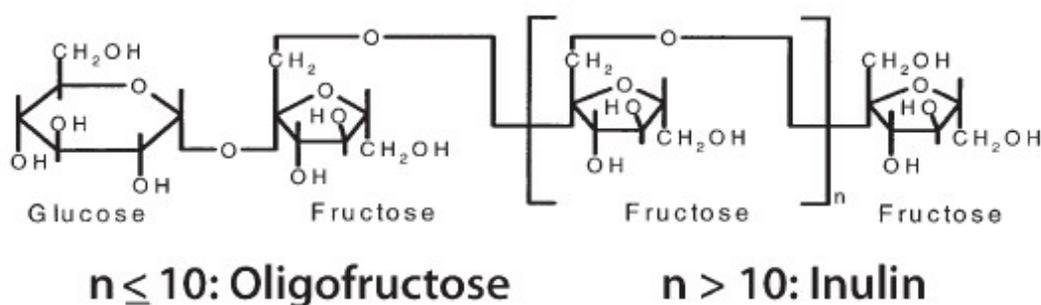


Abbildung 1.3.: Strukturformel von Oligosacchariden und Inulin
[Schulz u. Kunz, 2002]

Im Vergleich zu Kuhmilch, die nur Spuren von Oligosacchariden enthält, ist humane Milch mit 5-8 g/l reich an komplexen OS. [Kunz u. a., 2000]

Coppa et al. analysierten 1999 Human-Milch in verschiedenen Phasen der Laktation auf ihren Gehalt an OS. Mit 12-14g/l sind OS die dritt häufigste Komponente in reifer Human-Milch nach Lactose und Lipiden. Im Kolostrum sind sogar 20-23g/l nachgewiesen. Aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung können Kern-, Fucosyl-, Sialyl- und Sialylfucosyl-OS unterschieden werden. [Coppa u. a., 1999][Kunz u. a., 2000] Rund 70% der OS in reifer Frauenmilch sind Fucosyl-OS (neutral), ca. 20% Kern-OS und ca. 10% sind Sialyl-OS (sauer). In Fäzes und Urin von gestillten Säuglingen waren Spuren von OS aus der Muttermilch nachweisbar. Bei Formula-ernährten Säuglingen war das nicht der Fall. Es wird vermutet, dass 40-50% der oral aufgenommenen OS im Stuhl und 1-3% im Urin vorkommen. Human-Milch-OS werden minimal verdaut, sind resistent gegenüber enzymaler Hydrolyse und gelangen so ins Colon. Dort fördern sie eine bifidogene Mikroflora. Aufgrund von bakteriellen Fermentationsprozessen entstehen im Colon kurzkettige Fettsäuren. Diese werden teilweise direkt von den Mukosazellen als Nährsubstrat verwendet, teilweise dienen sie auch als Energiequelle für andere Gewebe. Nicht fermentierte OS werden über die Fäzes ausgeschieden. [Coppa, 2002]

Der durch die Entstehung kurzkettiger Fettsäuren niedrigere pH im Darmlumen fördert die Calciumaufnahme aus der Nahrung und die Mineralisierung der Knochen. Auch die Resorption von Eisen und Magnesium wird durch ein saures Milieu gefördert. [deVrese u. Schrezenmeir, 2008]

Da die OS der humanen Milch eine äußerst komplexe Struktur aufweisen, ist es bisher nicht möglich für Säuglingsnahrungen OS mit identischer Struktur zu bekommen.

Daher wurden OS aus anderen Quellen auf ihren bifidogenen Effekt im menschlichen Organismus untersucht. [Boehm u. a., 2004]

Die synthetisierten neutralen OS setzen sich aus 90% Galacto-Oligosacchariden (GOS) und 10% langkettigen Fructo-Oligosacchariden (FOS) zusammen.

[Boehm u. a., 2003]

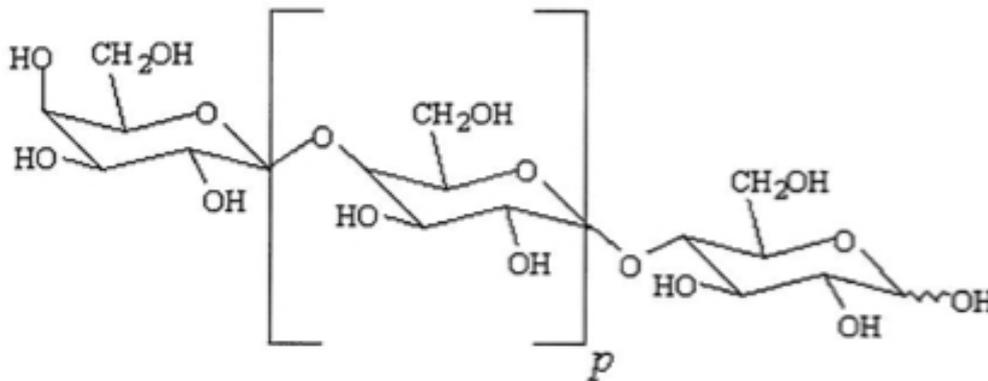


Abbildung 1.4.: Strukturformel von kurzketigen GOS, $\text{Glc}(\text{Gal})_n$
 $p = \text{bis zu } 7$

Kurzkettige **GOS** (scGOS) werden aus Lactose gewonnenem Sirup mittels enzymatischer Transgalactosylierung synthetisiert. Dazu wird meist aus Bakterien stammende β -Galactosidase verwendet. Diese GOS bestehen aus einer Kette von Galactosemonomeren, gewöhnlich mit Glucose am reduzierenden Ende ($\text{Glc}(\text{Gal})_n$). Der Polymerisationsgrad (die Kettenlänge bzw. Anzahl der Monomere) ist $n = \text{bis zu } 7$ Monomere. (Angabe des Herstellers)

FOS bezieht sich auf Fructane vom Inulin-Typ, die leicht aus Pflanzen isoliert werden können. Fructane sind lineare oder verzweigte Fructosepolymere, die entweder β 2-1 verknüpfte Inuline oder β 2-6 verknüpfte Levane² sind. Das Rohmaterial für die in der Studie verwendeten langkettigen FOS (lcFOS) ist ein Pulver aus der Fraktionierung von Inulin gewonnen. LcFOS sind lösliche Ballaststoffe, die chemisch aus $\text{Glc}(\text{Fruc})_n$ besteht. Mit $n = 7$ bis 60, durchschnittlich 23 Fructosemolekülen. (Angaben des Herstellers)

In natürlichen Quellen kommen FOS in Kettenlängen von 2- > 60 Monomeren vor. Die

²Levane sind eine Gruppe der Fructane, Polymere der Fructose, auch Polyfructose genannt.

biologische Aktivität der Prebiotika hängt von ihrer molekularen Größe ab. Um langkettige FOS zu gewinnen, werden die kurzkettigen FOS (Polymerisationsgrad 2-6) aus Inulin entfernt, so dass nur noch große Moleküle mit 7- 60 Monomeren übrig bleiben. [Boehm u. Moro, 2008]

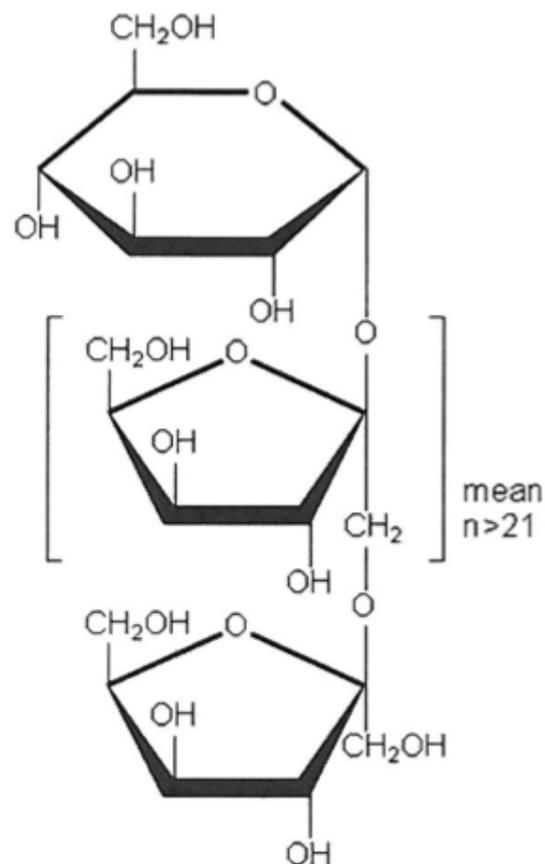


Abbildung 1.5.: Strukturformel von langkettigen FOS, $\text{Glc}(\text{Fruc})_n$
 $n = 7$ bis 60

Durch Hydrolyse von Pektin entstehen saure Oligosaccharide (pectin-derived acidic oligosaccharides = **pAOS**). Pektin ist ein komplexes Molekül, das im Wesentlichen aus linearen Ketten polymerisierter $\alpha(1-4)$ verknüpfter D(+)-Galacturonsäure besteht. Die $\alpha(1-4)$ verknüpften Monomere können nicht durch humane Speichel- oder Dünndarmenzyme gespalten werden.

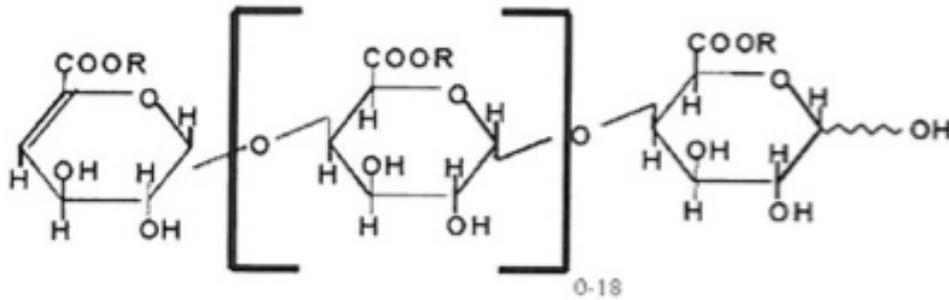


Abbildung 1.6.: Strukturformel AOS aus der Hydrolyse von Pektin, (Galacturonsäure)_n

Da humane Milch 75-85% neutrale und 15-25% saure OS enthalte, wird analog dazu eine OS-Mischung aus 80% neutralen OS (GOS, FOS) und 20% sauren OS (AOS) hergestellt. [Fanaro u. a., 2005]

Für die vorliegende Arbeit wird ein Gemisch aus kurzkettingen GOS, langkettigen FOS und AOS aus dem Hause Milupa (Danone Konzern) verwendet. Anteilig sind das **72% scGOS, 8% lcFOS und 20% pAOS**. Die Charakteristiken der eingesetzten OS und die Abbildungen 1.4, 1.5 und 1.6 stammen vom Hersteller.

Voraussetzung für die Wirksamkeit von Prebiotika ist die Anwesenheit von Mikroorganismen im Darm, die für die normale Darmbarriere von Bedeutung sind. Fehlten diese, ginge die Applikation von Prebiotika ins Leere und würde für einen Einsatz von Synbiotika sprechen. [Bischoff, 2009]

Für diese Arbeit wird bewusst auf den Einsatz von probiotischen Kulturen verzichtet, da bei dem zu untersuchenden Patientenkollektiv mit einer gestörten Darmbarrierefunktion gerechnet werden kann. Eine gestörte Barriere würde die unerwünschte Translokation von Keimen in den Blutkreislauf fördern.

2. Methoden

2.1. Fragestellung

Zentrale Fragestellung der Studie ist: 'Senkt die orale Zufuhr von Prebiotika (Gemisch aus Galakto-, Frukto-, und sauren Oligosacchariden) die Rate systemischer, insbesondere enterogener Infektionen bei Kindern und Jugendlichen unter langzeitiger parenteraler Ernährung?' Neben dem Infektgeschehen interessiert das Wohlbefinden der Kinder und Jugendlichen, das über einen Fragebogen von den Eltern abgefragt wird.

Die **Ethik-Kommission** des Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen stimmte dem Vorhaben in der Sitzung vom 27.1.2005, Zeichen 03/05, zu.

2.2. Probanden

Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten bzw. Probanden für die Studie erfolgte über den Kontakt zu Kinderkliniken und den behandelnden Ärztinnen und Ärzten langfristig parenteral ernährter Kinder und Jugendlicher in ganz Deutschland und dem deutschsprachigen Ausland. Die Jahrestagungen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) bieten dazu guten Kontaktmöglichkeiten. Auch über den Elternverein K.i.s.E. e.V.¹ werden Familien mit langfristig parenteral ernährten Kindern informiert und zur Teilnahme an der Studie aufgefordert. Durch persönliche Gespräche, Ausgabe von Informationsmaterial, sowie in Vorträgen auf den Jahrestreffen wurde über die Studie informiert. Generell sind Eltern langfristig parenteral ernährter Kinder hoch motiviert an Forschungsprojekten teilzunehmen, die den Kindern eine Besserung der Situation bringen können.

¹Kinder in schwieriger Ernährungssituation e.V.

Probanden

Die interessierten Familien unterschreiben eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie. Dadurch kann ein Kommunikationsdreieck *Patient bzw. Familie - Arzt - Studienleitung* hergestellt werden.

Insgesamt haben sich 20 Familien mit ihren langfristig parenteral ernährten Kindern gemeldet und ihr Interesse an der Studie bekundet. Ein Mädchen kann bereits vor Beginn der Studie von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden und scheidet daher im Vorfeld aus.

Die verbleibenden 19 Kinder und Jugendliche bekommen eine Probanden-Nummer. Es sind 9 Jungen und 10 Mädchen, zum Studienstart im Mittel 5,3 Jahre alt (Median 4,1 Jahre, Min 1,1 Jahre, Max 13,1 Jahre), dargestellt in Tabelle 2.1. Ein Alter > 12 Jahre ist Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie. Aufgrund der geringen Anzahl in Frage kommender Probanden, wird auch ein Mädchen > 12 Jahre in die Studie mit aufgenommen.

Tabelle 2.1.: Geschlecht und Alter der Probanden, Studien-Sequenz (nach Randomisierungsliste) und Dropouts

| Probanden Nummer | Geschlecht | Alter bei Start [a] | Studien-Sequenz | Dropout |
|------------------|------------|---------------------|-----------------|---------|
| 1 | m | 1,4 | NO | nein |
| 2 | m | 4,1 | ON | ja |
| 3 | m | 4,5 | ON | nein |
| 4 | m | 11,3 | NO | ja |
| 5 | m | 9,6 | ON | nein |
| 6 | w | 5,8 | NO | ja |
| 7 | w | 1,1 | ON | nein |
| 8 | w | 6,9 | NO | nein |
| 9 | w | 6,7 | ON | nein |
| 10 | w | 1,7 | ON | nein |
| 11 | m | 1,3 | NO | nein |
| 12 | w | 2,1 | ON | ja |
| 13 | w | 2,2 | NO | nein |
| 14 | m | 2,9 | ON | nein |
| 15 | w | 1,8 | NO | nein |
| 16 | m | 9,2 | ON | nein |
| 17 | w | 13,1 | ON | nein |
| 18 | m | 11,8 | NO | ja |
| 19 | w | 2,5 | NO | ja |

2.3. Aufbau der Studie

Einschlusskriterien sind:

- parenterale Ernährung (PE)
- Alter: ≥ 6 Monate und ≤ 12 Jahre
- Dauer der PE: mindestens seit 3 Monaten, mindestens noch 1 Jahr
- Grunderkrankung: Kurzdarmsyndrom (KDS), enterale Transportstörungen
- Orale/enterale Zufuhr von Nahrung und damit auch von Prebiotika möglich
- Zum Start der Studie infektfrei

Ausschlusskriterien sind:

- ausschließlich enterale bzw. orale Ernährung (ohne PE)
- Alter: < 6 Monate und > 12 Jahre
- Dauer der PE: seit weniger als 3 Monaten, und wenn absehbar ist, dass die PE innerhalb des nächsten Jahres abgesetzt werden kann
- Grunderkrankungen: nicht KDS und nicht enterale Transportstörungen
- Prebiotika-Unverträglichkeit
- keine Möglichkeit der oralen/enteralen Applikation von Nahrung

Das verwendete **Prebiotikagemisch** besteht zu 72% aus Galacto-Oligo-Sacchariden, zu 8% aus Fructo-Oligosacchariden und zu 20% aus sauren Oligosacchariden.

Neben dem Prebiotikagemisch wird Maltodextrin als Placebo eingesetzt. **Maltodextrin** ist ein durch Hydrolyse von Stärke gewonnenes, wasserlösliches Kohlenhydratgemisch aus Monomeren, Dimeren, Oligomeren und Polymeren der Glucose.

Die Studie wird **doppelblind** durchgeführt. Die beiden Probenutüchen (Sachets) sind zur Unterscheidung mit den Buchstaben N und O gekennzeichnet. Die Buchstaben sind willkürlich gewählt. Die Entblindung erfolgt erst nach Auswertung aller Studienparameter. Als Studiendesign wird ein **Cross-Over Design** gewählt. Jeder Patient ist so seine eigene Kontrolle und durchläuft sowohl eine Phase mit Placebo als auch eine Phase mit Prebiotika.

Die Zuteilung der Patienten in die Gruppe, die mit den N-Sachets startet, und in die Gruppe, die mit den O-Sachets startet, erfolgt **randomisiert** anhand einer Liste.

Neun Kinder starten in Phase 1 mit Sachet N, zehn Kinder starten in Phase 1 mit Sachet O. Nach der Auswaschphase wird das jeweils andere Sachet konsumiert. Patient 4 und Patient 18 scheiden bereits vor Untersuchungszeitpunkt 1 (P1) aus, dargestellt

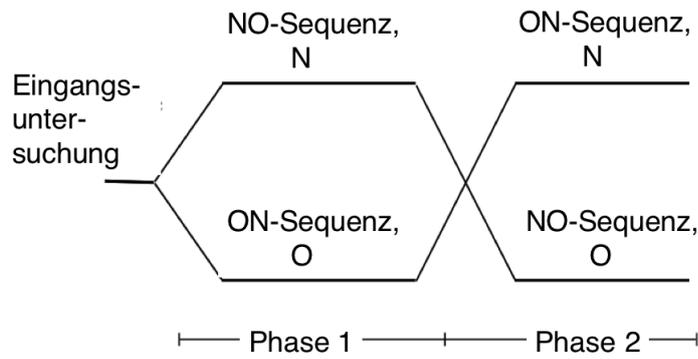


Abbildung 2.1.: Aufbau eines Cross-over Designs

in Tabelle 2.2 auf Seite 15.

Durchführungsort der Studie ist Deutschland und das deutschsprachige Ausland, sofern sich dort der Transport von Studienproben im Zeitrahmen durchführen lässt.

Die **Dauer** der Studie ist pro Patient 1 Jahr und mindestens 6 Wochen: 2x3 Monate in Phase 1, mindestens 6 Wochen Auswaschphase, 2x3 Monate in Phase 2. Siehe Abbildung 2.2.

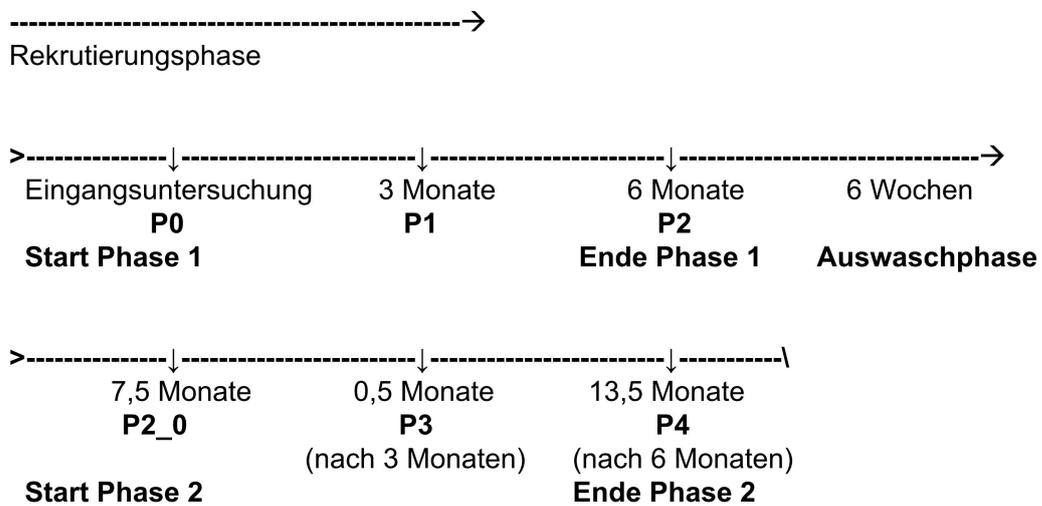


Abbildung 2.2.: Zeitlicher Ablauf der Studie

Tabelle 2.2.: Einnahme von Prebiotika (Sachet N) und Placebo (Sachet O) in den jeweiligen Studienphasen

| Probanden-Nummer | Phase 1 | | Phase 2 | |
|------------------|--------------|----|--------------|----|
| | Zeitpunkt P1 | P2 | Zeitpunkt P3 | P4 |
| 1 | N | N | O | O |
| 2 | O | O | - | - |
| 3 | O | O | N | N |
| 4 | (N) | - | - | - |
| 5 | O | O | N | N |
| 6 | N | N | - | - |
| 7 | O | O | N | N |
| 8 | N | N | O | O |
| 9 | O | O | N | N |
| 10 | O | O | N | N |
| 11 | N | N | O | O |
| 12 | O | O | - | - |
| 13 | N | N | O | O |
| 14 | O | O | N | N |
| 15 | N | N | O | O |
| 16 | O | O | N | N |
| 17 | O | O | N | N |
| 18 | (N) | - | - | - |
| 19 | N | - | - | - |

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt (P0, P1, P2, P3 und P4) wird von den Eltern jeweils ein Fragebogen ausgefüllt und eine Stuhlprobe genommen. Eine Blutanalyse wird zeitgleich vom betreuenden Arzt im Rahmen der Routinekontrolle durchgeführt. Zum Start in die zweite Phase wird auf Blut- und Stuhlproben verzichtet und nur ein Fragebogen von den Eltern ausgefüllt.

Referenzwerte für Körpergröße und Gewicht in den verschiedenen Altersgruppen werden berechnet aufgrund der Daten des amerikanischen National Center for Health Statistics (NCHS). Diese bilden die Grundlage für die Referenzwerte der deutsch-sprachigen Gesellschaften für Ernährung (DACH: DGE, ÖGE, SGE, SVE). [Elmadfa u. a., 2008] Da die meisten Probanden Kleinkinder sind, werden die Daten von Jungen und Mädchen gemittelt. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind in Tabelle 2.3 aufgeführt.

Tabelle 2.3.: Errechnete Referenzwerte für Größe und Gewicht in den definierten Altersgruppen
[Elmadfa u. a., 2008]

| Alter | Körpergröße in cm | Körpergewicht in kg |
|-------------|-------------------|---------------------|
| 0-4 Monate | 57,2 | 4,9 |
| 4-12 Monate | 69,9 | 8,4 |
| 1-4 Jahre | 90,7 | 13,3 |
| 4-7 Jahre | 112,3 | 19,2 |
| 7-10 Jahre | 129,5 | 26,7 |
| 10-13 Jahre | 147,4 | 38,4 |

Tabelle 2.4.: Richtwerte für die Zufuhr von Wasser

[Elmadfa u. a., 2008]

| Alter | Wasserzufuhr in ml/d durch: | | Wasserzufuhr in ml/d insgesamt |
|-------------|-----------------------------|---------------|--------------------------------|
| | Getränke | feste Nahrung | |
| 0-4 Monate | 620 | - | 620 |
| 4-12 Monate | 400 | 500 | 900 |
| 1-4 Jahre | 820 | 350 | 1170 |
| 4-7 Jahre | 940 | 480 | 1420 |
| 7-10 Jahre | 970 | 600 | 1570 |
| 10-13 Jahre | 1170 | 710 | 1880 |

Berechnungsgrundlage für die Dosierung der Prebiotika:

Gemittelte Referenzwerte für Körpergröße und Körpergewicht (siehe Tabelle 2.3) und Richtwerte für die tägliche Flüssigkeitszufuhr (siehe Tabelle 2.4) sind aus 'Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr' entnommen. [Elmadfa u. a., 2008]

Nach einer Studie von Moro et al. wird eine Dosierung von 0,8 g Prebiotika pro 100 ml Säuglingsnahrung gut toleriert. Die Stuhlflora verändert sich durch Prebiotikagabe zugunsten der Bifidobakterien und Laktobazillen und kommt damit der Flora von gestillten Säuglingen nahe. [Moro u. a., 2003] Die Mengenangaben bilden die Grundlage zur Berechnung der theoretisch täglich maximal verträglichen Menge an Prebiotika pro Kind für diese Studie.

Rechnung:

Summe der Richtwerte für die Zufuhr von Wasser aus Getränken und fester Nahrung in ml/d \times 0,8 g Prebiotika/100 ml = Prebiotikamenge in g/d.

Für die Dosierung auf g/kg Körpergewicht (KG) wird die tägliche Flüssigkeitszufuhr der jeweiligen Altersgruppe durch die pro 100 ml gut tolerierten 0,8 g Prebiotika geteilt:

$$\text{Flüssigkeitszufuhr in ml/d} \times 0,8 \text{ g Prebiotika} / \text{gemitteltes Körpergewicht}^2 / 100 \text{ ml.}$$

Daraus resultieren die für die Studie als Richtwerte für die tägliche Zufuhr an Prebiotika verwendeten Werte (siehe Tabelle 2.5).

Tabelle 2.5.: Dosierung der Prebiotika

| Alter | Dosierung in g/d | Dosierung in g/kg KG und d |
|--------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 0-4 Monate | 5,0 | 1,0 |
| 4-12 Monate | 7,2 | 0,9 |
| 1-4 Jahre | 9,4 | 0,7 |
| 4-7 Jahre | 11,4 | 0,6 |
| 7-10 Jahre | 12,6 | 0,5 |
| 10-13 Jahre | 15,0 | 0,4 |

Da das Kollektiv der langfristig parenteral ernährten Kinder und Jugendlicher im Mittel kleiner und leichter ist als gesunde Gleichaltrige ³, wird zur Festlegung der täglichen Prebiotika-Dosis das Körpergewicht herangezogen. Anhand von Größe und Gewicht eines Patienten erfolgt eine Einordnung in eine Altersgruppe (unabhängig vom tatsächlichen Alter) und anschließend die Dosierungsempfehlung der täglich zuzuführenden Menge an Prebiotika.

Sowohl das Prebiotika-Gemisch, als auch das Placebo sind ein weißes, geruch- und geschmacksneutrales Pulver. Es kann nach Belieben in Getränke jeglicher Art eingerührt und getrunken werden. Auch ein Einrühren in Brei oder ein Bestreuen von festerer Kost ist möglich. Die Eltern werden hinsichtlich der Verabreichung des Sachets beraten. Es wird darauf Wert gelegt, dass die Gabe über den Tag verteilt erfolgt und keine Einmal-Dosen gegeben werden, um die Verträglichkeit garantieren zu können. Die Eltern werden darauf hingewiesen, dass es initial unter Gabe von Prebiotika zu Flatulenz (vermehrte Gasbildung im Darm) kommen kann. Dies ist normal und verschwindet in der Regel nach wenigen Tagen der Gewöhnung.

²der entsprechenden Altersgruppe

³Datengrundlage aus dem Projekt 'Partizipatives Qualitätsmanagement der langzeitigen parenteralen Ernährung im Kindes- und Jugendalter'

2.4. Fragebögen

Per Fragebogen werden die Eltern der teilnehmenden Kinder zum Eingang in die Studie (P0), zu den Untersuchungszeitpunkten P1, P2, P3 und P4, sowie zu Beginn der Phase 2 befragt.

Zu Beginn der Studie werden anthropometrische Daten erfasst, das verwendete Kathetersystem zur parenteralen Ernährung und der bisherige Einsatz von Pro- oder Prebiotika.

Die Angaben zu Größe und Gewicht werden im Ergebnisteil zusätzlich als SDS angegeben. SDS steht für 'standard deviation score' und drückt den Messwert im Bezug auf die mittlere Körpergröße bzw. das mittlere Körpergewicht Gleichaltriger aus. Wenn der Mittelwert aus der eigenen Stichprobe gebildet wird, bezeichnet man den SDS auch als z-Wert.

Der SDS berechnet sich wie folgt:

$$\text{SDS} = (\text{Messwert} - \text{Mittelwert der Referenzgruppe}) / \text{Standardabweichung}$$

Körpergrößen und Gewichte zwischen -2 SDS und +2 SDS liegen im Normbereich.

Die Eltern werden gebeten, das bisherige Auftreten von Inkektionen ihres Kindes seit Beginn der parenteralen Ernährung einzuordnen. Zu Auswahl stehen die Antwortmöglichkeiten:

- 'mein Kind war immer wieder von Infektionen betroffen (> 3 mal pro Jahr)',
- 'mein Kind war hin und wieder von Infektionen betroffen (1-3 mal pro Jahr)',
- 'mein Kind war selten von Infektionen betroffen (< 1 mal pro Jahr)', und
- 'mein Kind war noch gar nicht von Infektionen betroffen'.

Der Begriff 'Infektion' wurde im Fragebogen nicht näher definiert. Eltern langfristig parenteral ernährter Kinder sind fast immer sehr gut geschult in medizinischen Dingen rund um die Katheterversorgung und erkennen in der Regel auftauchende Komplikationen sehr schnell. Durch die enge Anbindung an den behandelnden Arzt kann eine Infektion in den meisten Fällen rasch diagnostiziert werden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass Eltern dieses Patientenkollektivs in der Lage sind eine Infektion als solche wahrzunehmen und zu erinnern.

In der laufenden Befragung (alle 3 Monate zu den Untersuchungszeitpunkten) wird das Auftreten der Beschwerden

- Fieber
- Übelkeit
- Erbrechen

- Blähungen
- Bauchschmerzen
- Durchfall

abgefragt.

Eventuelle Antibiotikagaben, der Name des Präparats und die Dosierung werden erfragt. Die Einnahme von zusätzlichen Darmflora-modulierenden Substanzen (z.B. Probiotika) wird jeweils zu Beginn der beiden Studienphasen abgefragt. Die Häufigkeit des Auftretens von Durchfällen, die Stuhlkonsistenz, sowie eventuelle Blut- und Schleimauflagerungen im Stuhl werden erfasst. Durchfall wird definiert mit mehr als 3 Stühle pro Tag von ungeformter bis wässriger Konsistenz.

Die Eltern sollen ihren subjektiven Eindruck zum Wohlbefinden des Kindes seit der letzten Befragung festhalten. Beurteilen sie den Gesundheitszustand ihres Kindes seit Einnahme der Prebiotika bzw. seit der letzten Befragung als

- besser
- schlechter oder
- unverändert?

Zuletzt wird um eine Einschätzung gebeten, ob laut Meinung der Eltern in den letzten 3 Monaten das Prebiotika-Gemisch oder das Placebo verabreicht wurde. Die Antworten aus den Fragebögen werden codiert und in eine Excel-Datei eingegeben. Export nach SPSS und die statistische Analyse und Auswertung folgen.

Auf den Seiten A-3, A-9 und A-11 sind die Fragebögen abgedruckt.

2.5. Blutanalysen

Kinder unter langzeitiger parenteraler Ernährung unterliegen einem engmaschigen Monitoring durch den betreuenden Arzt. Meist ist eine routinemäßige Blutkontrolle alle 3 Monate vorgesehen, bei Änderung des Infusionsregims oder Komplikationen häufiger. Die Studie wird so begonnen, dass der Rhythmus der Blutkontrolle beim Arzt mit den Untersuchungszeitpunkten der Studie zusammenfällt. Blutabnahme und Analyse finden immer im betreuenden Zentrum statt. Anschließend werden die Ergebnisse durch die Eltern oder den Arzt zur Studienleitung weitergegeben.

Die erfassten Parameter sind:

- Leukozytenzahl
- Leukozytendifferenzierung

- Herzschlagfrequenz (HF)
- C-reaktives Protein (CrP)
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), sowie Anlage einer
- Blutkultur über 14 Tage

außerdem

- Anthropometrische Daten (Körperlänge/-größe und Gewicht)

Für die Parameter werden folgende Cut-off-Level definiert, um eine Infektion zu beschreiben:

Tabelle 2.6.: Cut-off-level Infektionsmerkmale

| Infektion | | infekt-frei | |
|--------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------|
| Leukozytenzahl | $\geq 10\,000/\mu\text{l}$ | Leukozytenzahl | $< 9\,999/\mu\text{l}$ |
| Herzschlagfrequenz | $> 120/\text{min}$ | Herzschlagfrequenz | $\leq 120/\text{min}$ |
| CRP | $> 5\text{ mg/l}$ | CRP | $\leq 5\text{ mg/l}$ |
| BSG (2. Stunde) | $\leq 10\text{mm}$ | BSG (2. Stunde) | $> 10\text{mm}$ |
| Blutkultur | positiv | Blutkultur | negativ |
| Körpertemperatur | $> 37,5^\circ\text{C}$ | Körpertemperatur | $\leq 37,5^\circ\text{C}$ |

Tabelle 2.7 auf Seite 21 zeigt die Normwerte der verschiedenen Blutparameter. [Thomas, 2008]

Tabelle 2.7.: Normwerte im Differenzialblutbild für Kinder und Jugendliche nach Thomas, 2008

| Alter | Leuc [Gpt/l] | | Mono [%] | | Lymph [%] | |
|--------------|----------------|------|----------|------|-----------|------|
| | Min. | Max. | Min. | Max. | Min. | Max. |
| 1.-14. Tag | 6,5 | 15 | 2 | 20 | 18 | 55 |
| 15.-180. Tag | 6,5 | 15 | 5 | 20 | 18 | 65 |
| 0,5-<2 Jahre | 6,5 | 15 | 5 | 15 | 18 | 60 |
| 2-<6 Jahre | 5 | 12 | 4 | 10 | 13 | 55 |
| 6-<12 Jahre | 4,5 | 11 | 4 | 10 | 13 | 50 |
| 12-<18 Jahre | 4,5 | 10,5 | 4 | 8 | 13 | 45 |
| | Segm.kern. [%] | | EOS [%] | | BASO [%] | |
| | Min. | Max. | Min. | Max. | Min. | Max. |
| 1.-14. Tag | 20 | 60 | 0 | 8 | 0 | 2,5 |
| 15.-180. Tag | 15 | 60 | 0 | 5 | 0 | 1,2 |
| 0,5-<2 Jahre | 20 | 70 | 0 | 4 | 0 | 1,1 |
| 2-<6 Jahre | 30 | 75 | 0 | 4 | 0 | 1,0 |
| 6-<12 Jahre | 40 | 75 | 0 | 5 | 0 | 1,0 |
| 12-<18 Jahre | 40 | 75 | 0 | 5 | 0 | 1,0 |

2.6. Stuhlanalysen

Zu Beginn der Studie und dann alle 3 Monate werden von den Patienten Stuhlproben genommen. Die Eltern werden angeleitet, dies zu Hause selbst durchzuführen. Dazu werden Stuhl-Röhrchen (Firma Engelbrecht Medizin und Labortechnik GmbH, Deutschland, Versandgefäß für Stuhl, Probengefäß 76 x 20 mm mit Schraubverschluss und integriertem Löffel) versendet. Es werden zu jedem Zeitpunkt 2 Stuhlproben desselben Stuhls genommen, um eine Sicherheitsrücklage für die Analyse zu haben. Da die Proben mikrobiologisch untersucht werden sollen, ist eine Veränderung der Keimflora im Stuhl unbedingt zu vermeiden. Daher werden die Stuhlproben sofort nach Gewinnung tiefgefroren und auf Trockeneis nach Giessen ins Institut für Ernährungswissenschaft transportiert. Dort erfolgt die Lagerung bis zur Analyse bei -80°C .

Die Eltern der Studienteilnehmer werden im Vorfeld über die Gefahren beim Umgang mit Trockeneis mündlich und schriftlich unterrichtet und unterschreiben einen Aufklärungsbogen.

Ist eine Stuhlprobe fällig, wird mit den Eltern ein Versandtermin abgesprochen. Am Tag der Probengewinnung erhält die Familie ein Paket Trockeneis, in welchem sie noch am selben Tag die Stuhlproben nach Giessen schickt. Es wird darauf geachtet, dass jede Probe sofort nach der Gewinnung tiefgefroren wird und die Kühlkette nicht unterbrochen wird.

Nachdem sämtliche Proben aller Patienten eingegangen sind, werden sie komplett nach Wageningen/Niederlande geschickt. Der Transport erfolgt wieder auf Trockeneis. Dort werden alle Proben in den Labors des Danone Research Centre for Specialised Nutrition, Gut & Microbiology Platform analysiert. Die in diesem Kapitel beschriebenen Analyseprotokolle stammen aus dem Research Center in Wageningen.

Die folgenden Parameter werden im Stuhl bestimmt:

- pH-Wert
 - Essigsäure (Acetat)
 - Propionsäure (Propionat)
 - Iso-Buttersäure (Iso-Butyrat)
 - Buttersäure (Butyrat)
 - Iso-Pentansäure (Iso-Valerianat)
 - Pentansäure (Valerianat)
 - D-Milchsäure (D-Laktat)
 - L-Milchsäure (L-Laktat)
- (in Klammern sind die Salze der Säuren angegeben)

Vor der **pH Messung** werden die Proben am Analyseort bei -20°C gelagert. Sie werden in Eiswasser aufgetaut und der pH Wert wird direkt mittels eines Handylab pH-Meters (Schott Glas, Mainz, Deutschland) ausgestattet mit einer Inlab 423 pH-Elektrode (Mettler-Toledo, Columbus, USA) gemessen.

Das Homogenisieren der Proben wird analog der Methode durch u.a. Thiel 2005 beschrieben durchgeführt. [Thiel u. Blaut, 2005]

Vor der Analyse werden die fäkalen Proben in Eiswasser aufgetaut und 10fach (w/v = weight/volume) in PBS (phosphate buffered saline) Puffer bei pH 7,4 verdünnt. Durch Zugabe von 3 bis 6 Glasperlen (3 mm im Durchmesser) und vortexen werden die Proben ca. 5 Minuten lang homogenisiert. Danach werden die Proben bei $300 \times g$ für 1 Minute zentrifugiert, um Glasperlen und größere Partikel zu entfernen. Ein Teil der homogenisierten Stuhlproben wird für die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung fixiert (s.u.). Der Rest wird bei -20°C bis zur Analyse der kurzkettigen Fettsäuren und Milchsäuren gelagert.

Zur Bestimmung des Gehalts an **kurzkettigen Fettsäuren** (SCFA) werden die Stuhlproben homogenisiert und auf Eis aufgetaut. Davon werden $350 \mu\text{l}$ mit $200 \mu\text{l}$ Amei-

sensäure (5 Volumen-%), 100 μl 2-ethyl-Buttersäure (1,25 g/l; Sigma-Aldrich, Zwi-jndrecht, Niederlande) und 350 μl Reinstwasser (MilliQ, Millipore GmbH, Schwalbach, Deutschland) vermischt. Die Proben werden 5 Minuten bei 15.000 x g zentrifugiert um große Partikel zu entfernen. Der Überstand wird bei -20°C gelagert.

Die SCFA Acetat, Propionat, n-Butyrat, Isobutyrat, n-Valerianat und Iso-Valerianat werden quantitativ mit einem Shimadzu GC2010 Gaschromatographen (Shimadzu Co-operation, Kyoto, Japan), ausgestattet mit einem Flammen-Ionisations-Detektor, bestimmt. Die Probe (0,5 ml) wird bei 90°C in die Säule eingespritzt (Zebron ZB-FFAP, 15 m x 0,53 mm, Filmdicke 1,00 μm ; Phenomenex, Torrance, Kalifornien, USA) mit Helium als Trägergas (Säulenfluss 6 ml/min). Neue Säulen werden für vier Stunden bei 200°C vorbereitet. Nach dem Einspritzen der Probe wird der Ofen mit einer Rate von $18^{\circ}\text{C}/\text{min}$ auf 145°C erhitzt. Diese Temperatur wird für 1,25 Minuten aufrechterhalten und dann mit $40^{\circ}\text{C}/\text{min}$ auf finale 220°C für 1,5 min erhitzt. Die Temperatur des Injektors liegt bei 200°C und die des Detektors bei 250°C . Nach jeweils zehn Proben wird die Säule durch Einspritzen von 0,5 ml Ameisensäure gereinigt (1 Volumen-%), um Speichereffekte der Säule zu vermeiden. Es folgt die Injektion von 0,5 ml eines Standard-SCFA-Mix (0,58 mM Acetat, 0,38 mM Propionat, 0,23 mM n-Butyrat, 0,23 mM Isobutyrat, 0,20 mM n-Valerianat; Sigma-Aldrich), um eventuelle Speichereffekte zu kontrollieren. Die SCFA Konzentrationen werden mit 2-ethyl-Butyrat als interner Standard bestimmt.

Zur Analyse des Gehalts an **D- und L-Laktat** werden die Stuhlproben homogenisiert, auf Eis aufgetaut und für 5 Minuten bei 18.000 x g zentrifugiert. Dann werden 100 μl des Überstandes für 10 Minuten auf 100°C erhitzt, um alle Enzyme zu deaktivieren. Laktat wird enzymatisch mittels eines L-Laktat-Kits mit D- und L-Laktatdehydrogenase bestimmt (EnzyPlus, BioControl Systems, Inc., Bellevue, Washington, USA).

Die bakteriologische Analyse des Stuhls erfolgt mittels der **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung FISH**. Die FISH Analyse ist ein zytogenetisches Verfahren, mit dem spezifische DNS Sequenzen auf Chromosomen erkannt werden können. Fluoreszierende Marker binden an spezifische DNS Sequenzen und können diese so per Fluoreszenz-Mikroskopie sichtbar machen.

Die Auszählung der Darmbakterien mittels FISH wird, wie beispielsweise von Knol beschrieben, mit nur geringen Modifizierungen durchgeführt. [Knol u. a., 2005] 250 μl der homogenen Probe werden mit 750 μl frisch hergestellter 4 %iger (w/v) Paraformaldehyd-Lösung in PBS fixiert und bei 4°C über Nacht inkubiert. Nach der Fixierung wird die

Suspension bei $8.000 \times g$ für 5 Minuten zentrifugiert. Der Zell-Niederschlag wird in $500 \mu l$ des PBS Puffers resuspendiert, mit $500 \mu l$ Ethanol gemischt und bis zur Analyse bei $-20^{\circ}C$ gelagert.

Die fixierten Proben werden auf mit Gelatine überzogene Glasträger gegeben (18-Well Objektträger mit quadratisch angeordneten Wells $5 \times 5 mm$), luftgetrocknet und anschließend jeweils für 3 Minuten in 50%, 80% und 96% Ethanol dehydriert. Jeder Well wird mit $10 \mu l$ Hybridisierungs-Lösung bedeckt. Die Lösung besteht aus 9 Teilen des Hybridisierungs-Puffers und 1 Teil der Testlösung (Enduntersuchungskonzentration von $1 \mu M$ in Hybridisierungs-Puffer). Die Glasträger (Slides) werden über Nacht in einem dunklen feuchten Raum inkubiert. Alle Testlösungen werden auf üblichem Weg synthetisiert (Biolegio B.V. Nijmegen, Niederlande) und 5'-markiert mit Cy3 (Fluoreszenzfarbstoff Carbocyanin 3). Hybridisierungs-Puffer-Rezepturen und Temperaturen werden verwendet wie in der aufgelisteten Literatur in Tabelle 2.8 beschrieben. Die Testlösungen Chis150 und Clit135 werden zusammen in einer äquimolaren Mischung (Endkonzentration von jeweils $1 \mu M$) verwendet. Für die Hybridisierung mit der Lab158 Lösung werden die Proben mit Lysozym und Lipase wie von Harmsen et al. beschrieben vorbehandelt, um die gram-positiven Zellwände zu permeabilisieren. [Harmsen u. a., 1999]

Es wird nach verschiedenen Bakterien-Clustern gesucht. Jeder Cluster hat eine eigene Testlösung (siehe Tabelle 2.8 auf Seite 25).

Tabelle 2.8.: Testlösungen für Bakterien-Cluster in der Stuhlanalyse

| | |
|-------------------|--|
| Bac303 | die meisten <i>Bacteroidaceae</i> und <i>Prevotellaceae</i> , einige <i>Porphyromonadaceae</i> [Manz u. a., 1996] |
| Bif164-mod | <i>Bifidobacterium spp.</i> [Satokari u. a., 2001][Langendijk u. a., 1995] |
| Chis150 | <i>Clostridium histolyticum</i> Gruppe [Franks u. a., 1998] |
| Clit135 | <i>Clostridium lituseburense</i> Gruppe [Franks u. a., 1998] |
| Ec1531 | Teilsatz <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Klebsiella</i>) [Poulsen u. a., 1994] |
| Erec482 | <i>Eubacterium rectale</i> - <i>Clostridium coccoides</i> Gruppe [Franks u. a., 1998] |
| Lab158 | <i>Lactobacillus</i> - <i>Enterococcus</i> Gruppe [Harmsen u. a., 1999] |

Für die Gesamtzellzählungen werden die Proben mit 0,50 ng/ μ l 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) in PBS für 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Zellen auf den Objektträgern werden automatisch durch das Epifluoreszenz Mikroskop (Olympus AX70) ausgezählt. Der Prozentsatz der benannten Bakterien pro Probe wird in 25 zufällig gewählten Positionen durch Zählen aller Zellen und aller benannten Bakterien mit einem DAPI Filter Set (SP100) und einem Cy3 Filter Set (41007) ermittelt (Chroma Technologiehandels-gesellschaft, Brattleboro, Vermont, USA).

2.7. Statistik

Auf der Basis einer erwarteten Senkung der Infektionsrate, ergab sich eine notwendige Fallzahlschätzung von 40 Patienten. Da diese Zahl nicht erreichbar war, weil es sich bei langfristig parenteral ernährten Kindern und Jugendlichen um ein sehr kleines, heterogenes Patientengut handelt, das über ganz Deutschland verteilt ist, wurde die Studie als offene Pilotstudie mit unbestimmter Fallzahl durchgeführt.

Die Zuordnung in die beiden Gruppen erfolgt durch stratifiziertes Randomisieren (Medizinische Statistik, Am Institut für Medizinische Informatik, Justus-Liebig Universität Giessen). Die Doppel-Blindheit der Studie wird gewährleistet, indem den Prüfarzten, den teilnehmenden Familien und der Studienleitung der Inhalt der Sachets nicht bekannt ist. Infektionen bzw. Infektionsmerkmale werden generell alle erfasst. Der behandelnde Arzt muss die auftretenden Infektionen klassifizieren (z.B. Atemwegsinfektion, Katersepsis, ...). Die Analyse der in der Studie gewonnenen Daten erfolgt im explorativen Sinn, d.h. es wird keine vorformulierte Hypothese getestet, sondern aus den Daten können Hypothesen formuliert werden. Die berechneten p-Werte dienen zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Das verwendete Cross-Over Design dient der Reduktion zufälliger Nebeneffekte bei einem Zwei- (oder auch Mehr-)gruppenvergleich. Insbesondere bei kleinen Stichprobenumfängen können Nebeneffekte wie Zeit- oder Wechselwirkungseffekte das Ergebnis verzerren. Das Cross-Over Design erlaubt die Trennung der interessanten Behandlungseffekte von statistischen Störeffekten und ermöglicht die Anwendung statistischer Analyseverfahren. [Hecker, 2003]

Die statistische Analyse der Daten erfolgt mit dem Programm SPSS Statistics 17.0. Da sowohl dichotome als auch kontinuierliche abhängige Variablen vorliegen, wird die Prozedur GEE (generalized estimating equations, verallgemeinerte Schätzgleichungen) verwendet. Diese Prozedur ist auf beide Modelle anwendbar. Es werden zunächst alle vorhandenen Daten in die Analyse einbezogen (intention to treat Analyse). Sind signifikante Effekte der Sachets auf die Variable zu sehen, wird das Ergebnis überprüft. Dazu wird per Protokoll (ohne die Daten der Dropouts) mittels T-Test (bzw. Wilcoxon-Test) auf möglicherweise existierende Carry-over-Effekte getestet. Sind keine Carry-over-Effekte nachweisbar, wird mit dem Wilcoxon-Test auf Unterschiede zwischen den Sachets getestet. Nominal skalierte Variablenpaare werden in Kreuztabellen dargestellt und durch den Kappa und den McNemar-Test überprüft.

3. Ergebnisse

Die Entblindung erfolgt nach Abschluss aller Auswertungen. Die Prebiotika (GOS/FOS/AOS Mischung) verbergen sich hinter Sachet N, Sachet O enthält Maltodextrin als Placebo.

3.1. Eingangsuntersuchung

In Tabelle C.1 auf Seite C-2 sind die Angaben aus den Eingangsfragebögen vor Beginn der Studie, Untersuchungszeitpunkt 0, dargestellt. Jedem Patienten wird eine Nummer zugeteilt. Vor Beginn der Studie werden die anthropometrischen Daten erhoben, die Art des Katheters erfragt und die zusätzliche Einnahme von Pro- oder Prebiotika. Bis auf 2 Kinder werden alle über einen Broviac- bzw. Hickman-Katheter versorgt. Zwei ältere Kinder werden über ein Port-System parenteral ernährt. Tabelle 2.1 auf Seite 12 zeigt Geschlecht, Alter und die sich aus der Randomisierungsliste ergebende Sequenz-Zugehörigkeit (NO oder ON) der jeweiligen Probanden.

Auf den Seiten C-2 bis C-7 im Anhang sind die Ergebnisse der anthropometrischen Messungen, der Blutuntersuchungen, sowie die genutzten Kathetersysteme und die eventuelle Einnahme von Pre- oder Probiotika zusätzlich zum Studien-Sachet tabellarisch aufgeführt.

Die Probanden werden gebeten während der Interventionsstudie auf Darmflora-modulierende Substanzen zu verzichten. Die meisten Eltern sind jedoch nicht bereit eine bereits länger verabreichte Substanz für die Dauer der Studie abzusetzen. Vor Beginn der Studie geben 6 von 19 Eltern an, dass ihr Kind zusätzlich andere Pro- oder Prebiotika zu sich nimmt. Vor Beginn der 2. Studienphase (nach der Auswaschphase) sind es 6 von 13. Drei dieser Patienten nehmen vermutlich während der kompletten Studie immer wieder modulierende Substanzen ein. Die übrigen jeweils 3 nur sporadisch.

In der ersten Phase der Studie verteilt sich die Einnahme zusätzlich modulierender Substanzen gleichmäßig auf die beiden Sachets. In der 2. Phase nehmen 5 der 6 Probanden mit zusätzlicher Supplementierung Prebiotika und nur einer das Placebo. Siehe dazu

auch die Übersicht B.4 im Anhang ab Seite B-5.

Aufgrund dieser Verteilung und der unregelmäßigen zusätzlichen Einnahme wird dieser Aspekt für die Auswertung vernachlässigt. Die Präparate werden im Diskussionsteil näher erläutert und die Auswirkung ihres Einsatzes diskutiert.

In Tabelle 3.1 sind die Häufigkeiten des Auftretens von Infektionsmerkmalen bei den Patienten dargestellt. Ein Infektionsmerkmal liegt vor, wenn ein klinisch-chemischer Parameter, die Temperatur oder die Herzschlagfrequenz über dem Normwert liegt (siehe Tabelle 2.6). Sowohl unter Prebiotika- als auch unter Placebo-Einnahme werden 16 Infektionsmerkmale bei jeweils 7 Patienten verzeichnet.

Bei 4 Patienten (Nr. 8, 10, 13 und 14) treten unter Prebiotika-Einnahme weniger Infektionsmerkmale auf als unter Einnahme des Placebos. Ebenfalls 4 Patienten (Nr. 3, 5, 11 und 15) haben unter Prebiotika mehr Infektionsmerkmale, bei 5 Patienten (Nr. 1, 7, 9, 16 und 17) gibt es keine Unterschiede zwischen den beiden Phasen.

Tabelle 3.1.: Häufigkeit der Infektionsmerkmale zu den Untersuchungszeitpunkten P0 bis P4 unter Prebiotika-Gabe und unter Placebo-Gabe

| | # Infektionsmerkmale | bei Proband | # Infektionsmerkmale | bei Proband |
|-------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| P0 | 5 | 1, 10, 11, 13 | | |
| | unter Prebiotika | | unter Placebo | |
| P1 | 3 | 1, 11 | 4 | 10, 14, 16 |
| P2 | 5 | 1, 11, 15 | 3 | 10, 14, 16 |
| P3 | 2 | 3, 16 | 4 | 1, 13 |
| P4 | 6 | 3, 5, 14, 16 | 5 | 1, 8, 11, 13 |
| Summe | 16 | 7 | 16 | 7 |

3.2. Ergebnisse aus den Fragebögen

Im Eingangsfragebogen wird das Auftreten von Infektionen seit Beginn der parenteralen Ernährung abgefragt. Sechzehn der 19 Patienten geben mindestens 1 Infektionsepisode pro Jahr an (siehe Tabelle 3.2 auf Seite 29).

Das Auftreten von Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Bauchschmerzen und Durchfall wird eingangs und dann zu jedem Untersuchungszeitpunkt (P0 bis P4) immer rückblickend auf die letzten 3 Monate abgefragt. Von insgesamt 76 möglichen Bögen (19

Tabelle 3.2.: Infektionsepisoden seit Beginn der parenteralen Ernährung

n=19 Patienten

| Infektionsepisoden seit Beginn der PE | Bei Patient Nummer |
|---------------------------------------|------------------------------|
| immer wieder ($> 3/a$) | 1, 3, 5, 9, 10, 13, 15, 16 |
| hin und wieder ($1-3/a$) | 2, 6, 11, 12, 14, 17, 18, 19 |
| selten ($< 1/a$) | 4, 7 |
| noch gar nicht | - |
| keine Angabe | 8 |

Patienten x 4 Zeitpunkte), werden 57 ausgefüllt zurück geschickt, 29 unter Prebiotika (Sachet N) und 28 unter Placebo (Sachet O).

Die Beschwerden unter Einnahme der beiden Studien-Sachets werden verglichen.

Unter Prebiotika-Gabe wird seltener von den **Beschwerden** Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen berichtet. Es treten häufiger Blähungen auf. Von Durchfall wird unter beiden Sachets annähernd gleich häufig berichtet. Siehe Abbildung 3.2 auf Seite 30.

Unter Prebiotika werden tendenziell seltener **Antibiotika** eingenommen. Dieser Unterschied lässt sich in der statistischen Kontrolle jedoch nicht bestätigen. Der p-Wert für den Unterschied bezüglich der Einnahme von Antibiotika in den beiden Studienphasen unter Prebiotika- und unter Placebo-Einnahme beträgt $p=0,715$. Für diese Rechnung werden die Daten der Dropout-Patienten nicht mitgeführt. Außerdem ist für die statistische Analyse per Kappa-Test eine Umstrukturierung der Daten notwendig. Nur wenn in beiden Beobachtungszeiträumen einer Phase (2x3 Monate) keine Antibiotika eingesetzt werden, geht ein 'nein' in die Analyse ein. Werden in 3 Monaten Antibiotika gegeben und im zweiten 3 Monatszeitraum nicht, wird daraus ein 'ja'. Das erhöht die Anzahl der 'ja'-Einträge in der Analyse und führt zu keinem signifikanten Unterschied in der statistischen Berechnung.

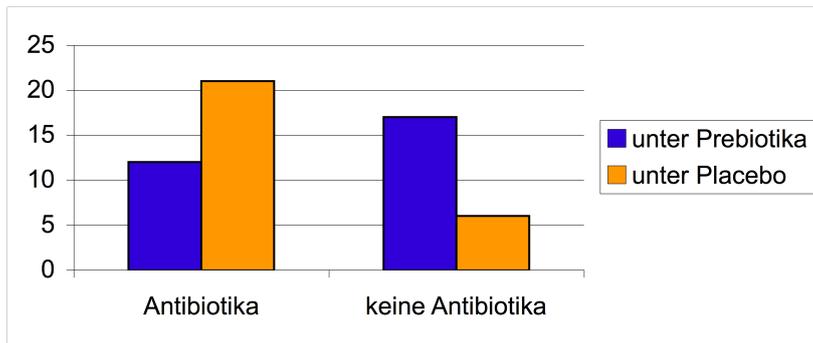


Abbildung 3.1.: Einnahme von Antibiotika
y-Achse = Anzahl der Nennungen, n=57 ausgefüllte Erhebungsbögen

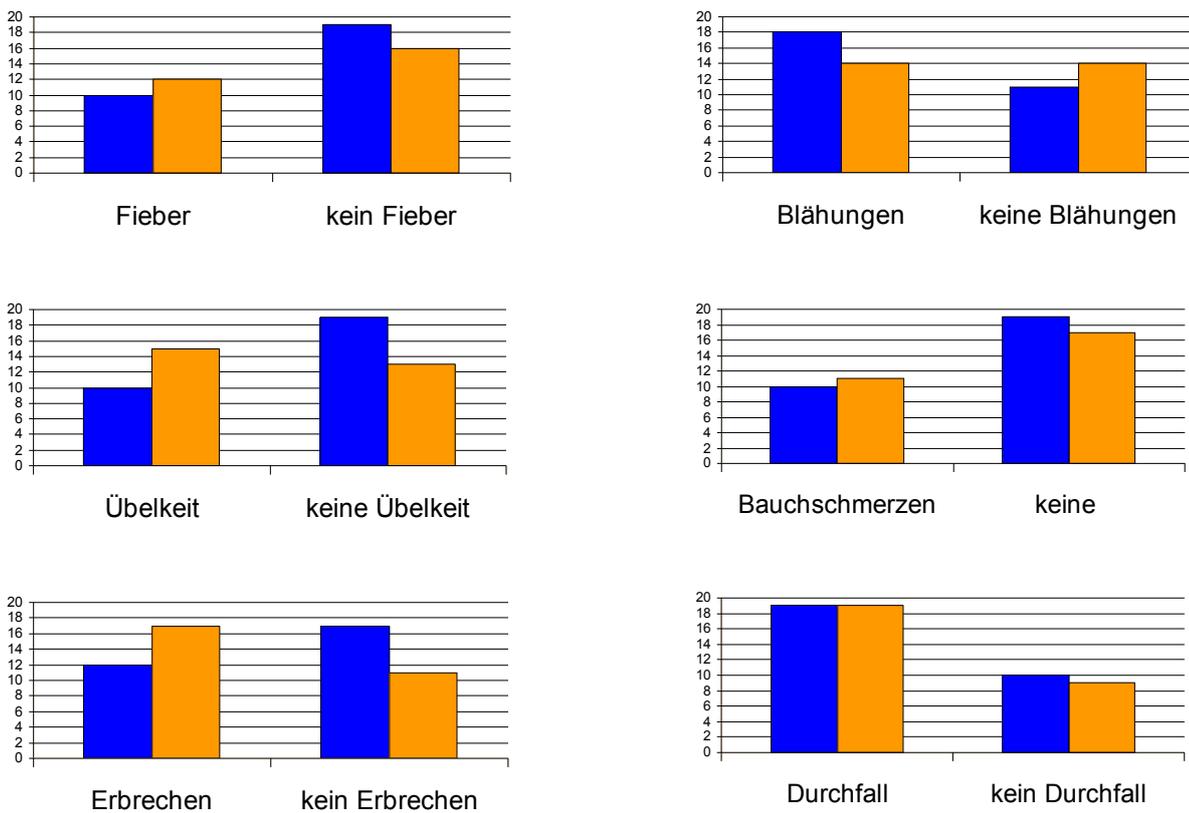


Abbildung 3.2.: Auftreten von Beschwerden
unter Prebiotika (dunkle Balken, links) und Placebo (helle Balken, rechts)
y-Achse = Anzahl der Nennungen, n=57 ausgefüllte Erhebungsbögen

Die Eltern beurteilen den **Gesundheitszustand** ihres Kindes rückblickend auf die letzten 3 Monate. Unter Prebiotika wird häufiger angegeben, dass es dem Kind besser oder unverändert gehe. Antworten die Eltern mit 'schlechter', ist das Kind häufiger in der Placebo Phase. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.3 dargestellt. Von den 57 ausgefüllten Bögen wird einer in dieser Frage nicht ausgefüllt.

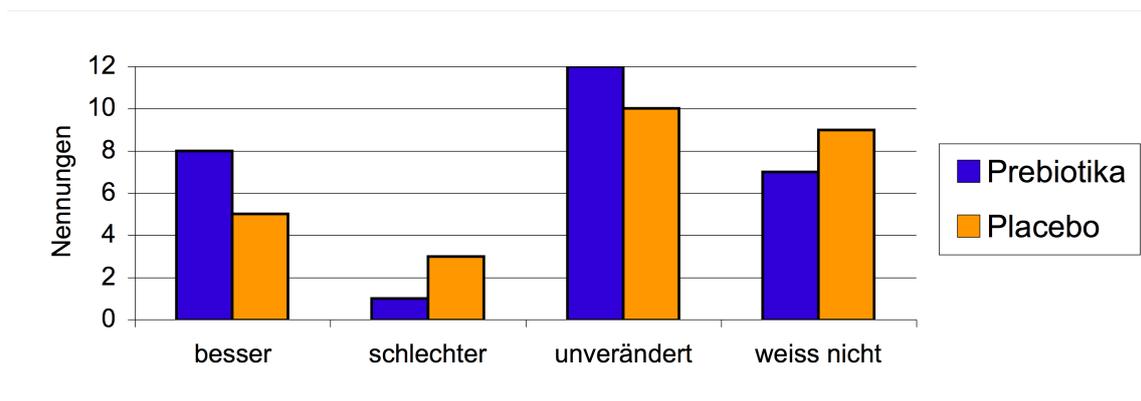


Abbildung 3.3.: Beurteilung des Gesundheitszustandes in den letzten 3 Monaten n=56 ausgefüllte Felder in 57 Erhebungsbögen

Wenn die **Konsistenz** des Stuhls als geformt beschrieben wird, sind 4 von 6 Angaben (66,7%) unter Prebiotika-Gabe. Allerdings werden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Stuhlkonsistenz unter den verschiedenen Sachets festgestellt.

Unter Maltodextrin wird 3 mal von **Blutauflagerungen** im Stuhl berichtet (3 von 4 Einträgen, 75%), unter Prebiotika nur einmal. 82,8% der Einträge unter Prebiotika berichten, dass kein Blut im Stuhl erkennbar war. Unter Placebo sind es 56,7%. Die Sachets unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der Auflagerung von Blut im Stuhl.

Unter Prebiotika wird etwas häufiger von **Schleim im Stuhl** berichtet (12 mal zu 8 mal unter Placebo). Sonst sind keine optischen Unterschiede im Stuhl unter den beiden Sachets ersichtlich.

Die **Durchfallfrequenz** wird zusammen mit der Einnahme des Sachets dargestellt.

Wenn die Eltern angeben, ihr Kind habe gar keinen Durchfall in den letzten 3 Monaten gehabt, sind 10 von 14 Fällen (71,4%) unter Prebiotika. Wird angegeben, dass das Kind permanent Durchfall hatte, so sind 10 von 18 Angaben (55,6%) unter Einnahme des Placebos.

Abbildung 3.4 zeigt die Angaben der Eltern aufgeteilt nach Studiensachets. Unter Einnahme der prebiotischen Sachets wird häufiger von Durchfall-freien Perioden berichtet (34%) als unter Einnahme des Placebos (15%). Eine permanente Durchfall-Problematik wird unter Maltodextrin mit 37% häufiger notiert als unter Einnahme der Prebiotika (28%).

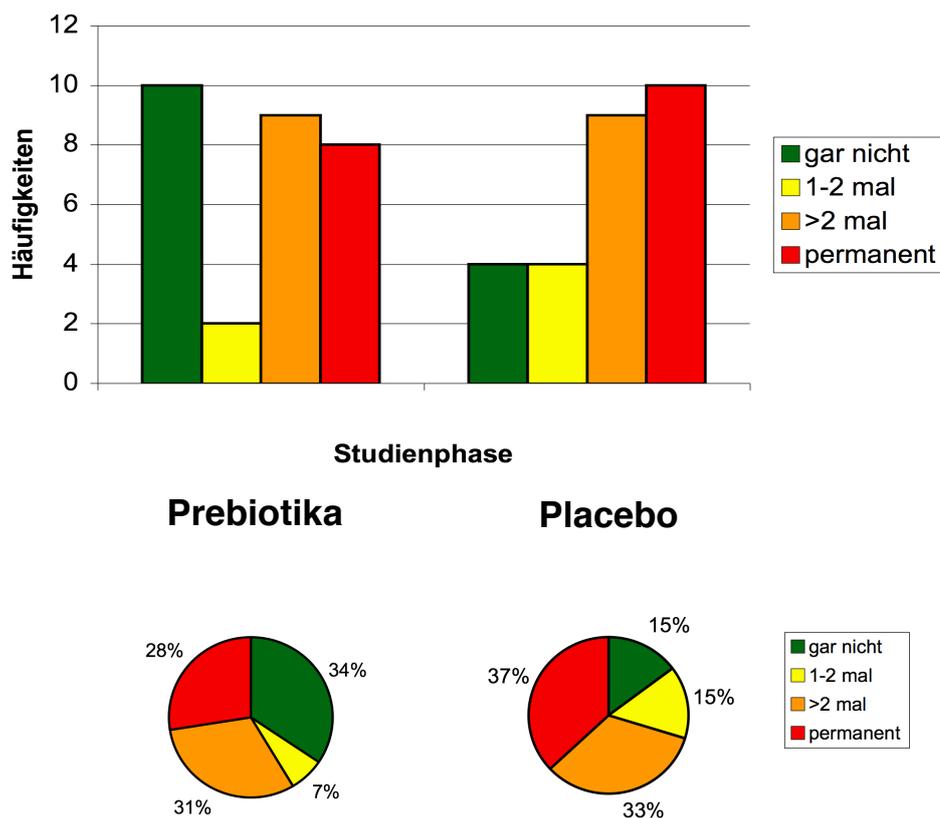


Abbildung 3.4.: Durchfallfrequenz im Zeitraum von 3 Monaten Unter Prebiotika-Gabe (links) und unter Placebo-Gabe (rechts). n=57 ausgefüllte Erhebungsbögen von 17 Patienten unter Einnahme der Sachets.

3.3. Ergebnisse der Blutanalyse und der Messung von Temperatur und Herzschlagfrequenz

Vor Beginn der Studie (P0) und dann alle 3 Monate (P1 bis P4) unter Einnahme der Sachets N oder O wird eine Blutprobe vom betreuenden Arzt des Kindes genommen. Der Zeitraum von 3 Monaten entspricht dem routinemäßigen Kontrollzeitraum von Kindern und Jugendlichen unter langzeitiger parenteraler Ernährung.

Es wird die Leukozytenzahl, die Leukozytendifferenzierung, das C-reaktive Protein (CrP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erfasst, sowie die Anlage einer Blutkultur über 14 Tage angeordnet. Außerdem werden von den Eltern anthropometrische Daten (Körperlänge/-größe und Gewicht) erhoben, die Herzschlagfrequenz notiert und Temperatur gemessen.

Die gemessene Temperatur zeigt keine Unterschiede in den beiden Studienphasen. Zur Herzschlagfrequenz (HF) liegen nur wenige Messwerte vor. Diese scheinen im Vergleich der Mittelwerte unterschiedlich (85 Schläge/min unter Einnahme der Prebiotika zu 98/min unter Placebo), lassen aber aufgrund der niedrigen Datendichte keine Analyse zu.

Die Blutwerte der Patienten unter Prebiotika-Gabe unterscheiden sich nicht signifikant von den Blutwerten unter Placebo-Gabe. Bei Betrachtung aller CrP Werte (inklusive Dropouts) sind die Mittelwerte in den beiden Studienphasen tendenziell unterschiedlich. **CrP** liegt unter Prebiotikagabe mit im Mittel 1,27 mg/l (Median 0,4 mg/l) niedriger als unter Maltodextrin (im Mittel 6,47 mg/l, Median 1,45 mg/l). Unter Einnahme des Placebos treten 2 Extremwerte auf (bei den Patientinnen Nr. 12 und 13). Bei Patientin 12 zum Zeitpunkt 2 wird ein CrP von 30,3 mg/l gemessen. Es werden 'Grippe und diverse Darminfekte ohne konkreten Erregernachweis' dazu auf dem Bogen vermerkt. Bei Patientin 13 wird zum Zeitpunkt 4 ein CrP von 51,1 mg/l angegeben und dazu 'Scharlach-Verdacht' notiert.

Die CrP-Werte sind in Abbildung 3.5 auf Seite 35 in Form von **Box and Whisker Plots** dargestellt.

Abbildung 3.6 auf Seite 35 zeigt die CrP Werte in einfach logarithmierter Form. Dadurch fallen Extremwerte weniger ins Gewicht und der Unterschied zwischen den verschiedenen Studienphasen ist in der Box-Plot-Darstellung optisch besser erkennbar.

In der statistischen Analyse wird der CrP Datensatz aufgrund vieler fehlender Werte nach dem Last-value-carried-forward-Prinzip bearbeitet. Verglichen werden nur die jeweils 2. Messzeitpunkte einer Studienphase, wobei aus P1 und P2 P_A und aus P3 und P4 P_B wird. Die beiden 'aufgefüllten' Messzeitpunkte P_A und P_B werden innerhalb der beiden Sachets bzw. der beiden Studiensequenzen (NO und ON) zunächst mittels nicht parametrischer Tests auf einen möglichen Carry-over-Effekt untersucht. Er lässt sich für CrP nicht nachweisen.

Mit dem Wilcoxon-Test wird auf Unterschiede zwischen den Sachets geprüft. Diese sind nicht nachweisbar ($p=0,214$). Es zeigt sich allerdings, dass von 11 Patienten, die CrP Werte aus beiden Studienphasen liefern, bei 6 Patienten die CrP Werte unter Prebiotika niedriger liegen als unter Placebo-Gabe. Bei 3 Patienten sind die CrP Werte unter Placebo-Gabe höher und bei 2 Patienten annähernd gleich.

Tabelle 3.3 auf Seite 36 zeigt die klinisch-chemischen Parameter und die Messung der Temperatur und der Herzschlagfrequenz (HF) für die einzelnen Studienphasen.

Im Anhang ab Seite C-9 sind die Ergebnisse aus den Untersuchungen und Messungen für jeden Patienten separat aufgeführt.

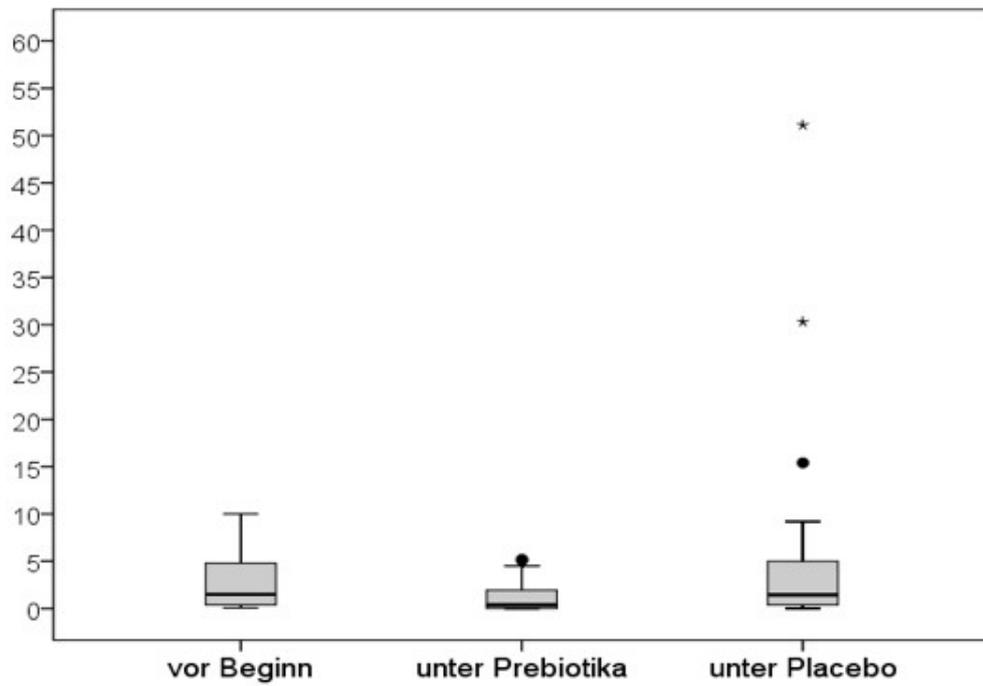


Abbildung 3.5.: CrP Werte im Blut [mg/l]

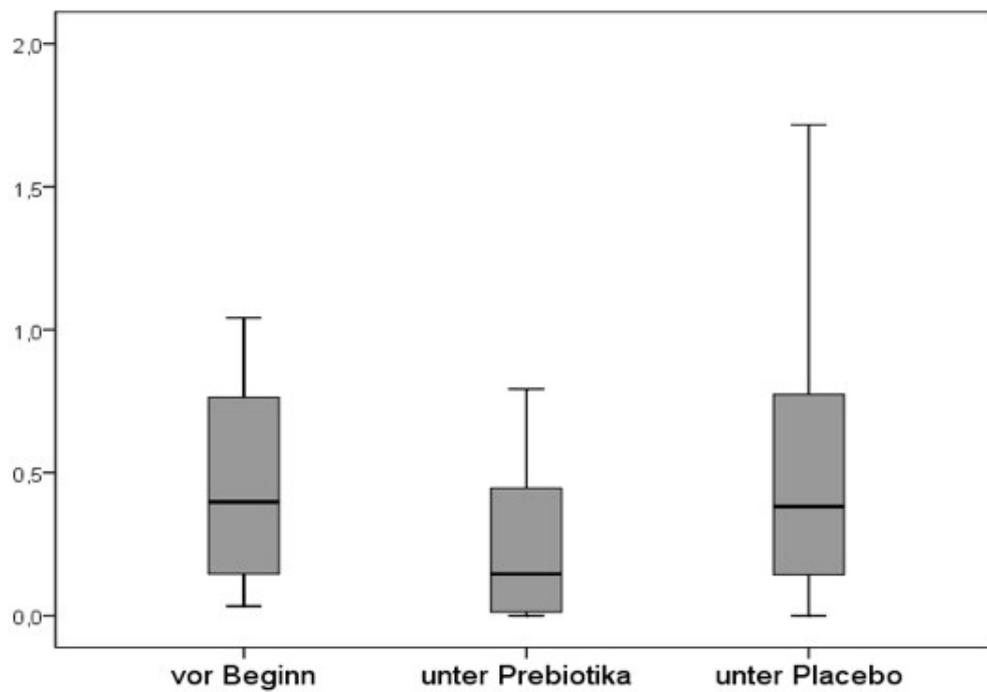


Abbildung 3.6.: CrP Werte, einfach logarithmiert

Tabelle 3.3.: Ergebnisse Temperatur, Herzschlagfrequenz und Blutwerte

| Sachet | | Temperatur [°C] | Herzschlagfrequenz [/min] | Leucozyten [Gpt/l] | Monozyten [%] | Lymphozyten [%] | Neutrophile [%] | Eosinophile [%] | Basophile [%] | C-reaktives Protein [mg/l] |
|--------|-----|--------------------|------------------------------|-----------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------------------|
| - | MW | 36,81 | 97,6 | 7,47 | 7,37 | 41,15 | 34,10 | 3,23 | 0,43 | 2,82 |
| | Med | 36,80 | 94,0 | 6,00 | 7,02 | 42,30 | 35,00 | 2,82 | 0,50 | 1,50 |
| | SD | 0,58 | 13,3 | 4,21 | 3,63 | 18,14 | 14,90 | 2,32 | 0,38 | 3,35 |
| | n | 14 | 8 | 17 | 16 | 17 | 17 | 17 | 15 | 10 |
| N | MW | 37,00 | 85,0 | 7,49 | 7,24 | 43,12 | 41,91 | 3,90 | 0,44 | 1,27 |
| | Med | 37,00 | 86,0 | 6,50 | 7,10 | 44,00 | 42,00 | 3,00 | 0,00 | 0,40 |
| | SD | 0,51 | 4,5 | 3,31 | 2,85 | 13,97 | 13,81 | 3,16 | 0,56 | 1,80 |
| | n | 24 | 5 | 24 | 21 | 22 | 22 | 21 | 19 | 23 |
| O | MW | 37,02 | 98,0 | 7,53 | 7,15 | 42,61 | 42,71 | 3,08 | 0,40 | 6,47 |
| | Med | 37,00 | 96,0 | 7,73 | 6,70 | 43,00 | 44,05 | 3,00 | 0,05 | 1,45 |
| | SD | 0,43 | 7,6 | 2,87 | 2,15 | 13,06 | 14,55 | 2,65 | 0,57 | 12,75 |
| | n | 20 | 8 | 27 | 25 | 25 | 24 | 24 | 20 | 20 |

MW = Mittelwert, Med = Median, SD = Standardabweichung, n = Anzahl,
N = unter Prebiotika, O = unter Placebo

Normwerte:

Temperatur: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,6^{\circ}\text{C}$; Leucozyten: je nach Alter 4,5-15 Gpt/l; Monozyten: je nach Alter 4-20 %; Lymphozyten: je nach Alter 13-65 %; Neutrophile: je nach Alter 20-75 % Segmentkernige; Eosinophile: je nach Alter 0-5 %; Basophile: je nach Alter 0-1,1 %; CRP: $<5,1$ mg/l.

[Thomas, 2008]

3.4. Ergebnisse aus der Analyse des Stuhls - pH Werte, SCFA und bakteriologische Untersuchung

Insgesamt liegen 77 Stuhlproben von 19 Patienten vor. 19 Proben vor Beginn der Intervention, 28 unter Prebiotika und 30 unter Placebo. Die Probe von Patient Nr. 18 bietet zu wenig Material für die Analyse der short chain fatty acids (SCFA). Daher wird dort nur der pH Wert gemessen. Für alle weiteren Analysen ist n=76 Stuhlproben.

pH Werte, kurzkettige Fettsäuren und Laktat

Die Analyse der 77 Stuhlproben zeigt die niedrigsten **pH-Werte** unter der Einnahme der Prebiotika (im Mittel pH 5,74). Unter Placebo liegt der pH Wert des Stuhls im Mittel bei pH 5,96. Vor Beginn der Studie ist der mittlere Stuhl-pH mit 6,05 am höchsten. Siehe auch Tabelle 3.4 auf Seite 40.

Die statistische Analyse ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienphasen unter Prebiotika und unter Maltodextrin ($p=0,382$).

Die Abbildung D.1 im Anhang auf Seite D-2 zeigt die pH-Werte im Stuhl bei allen 19 Patienten.

Abbildung 3.7 zeigt die pH-Werte im Stuhl vor Beginn der Intervention, unter Prebiotika- und unter Placebo-Einnahme als Box-Whisker-Plots.

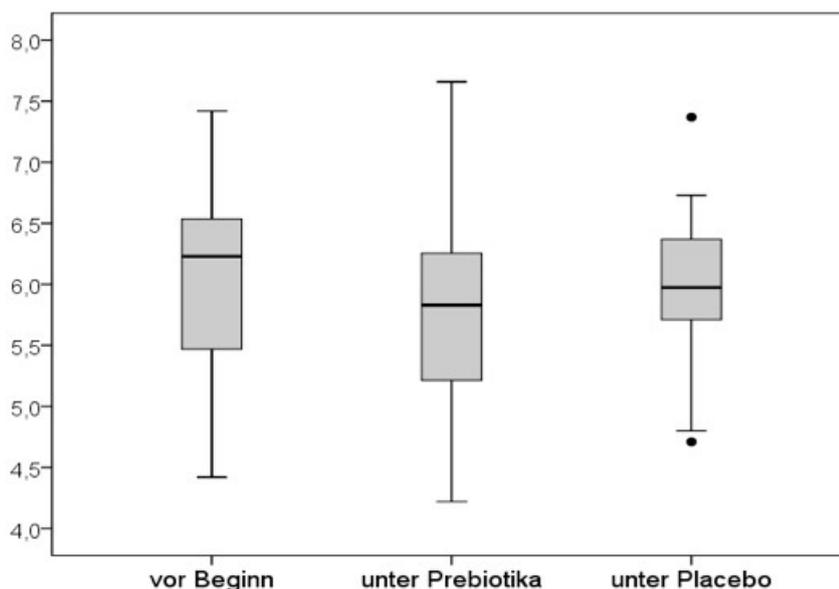


Abbildung 3.7.: pH-Werte im Stuhl

Die **kurzkettigen Fettsäuren** (SCFA) Acetat, Propionat, Iso-Butyrat, Butyrat, Iso-Valerianat, Valerianat, sowie D-Laktat und L-Laktat werden in mmol pro kg Fäzes (Feuchtgewicht) bestimmt. Iso-Butyrat und Valerianat sind in so wenigen Proben nachweisbar, dass eine statistische Analyse keine Aussage machen kann. Alle anderen Messwerte werden auf Unterschiede untersucht.

Weder für den pH Wert, noch für die kurzkettigen Fettsäuren zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. Phasen. Es findet sich lediglich unter Prebiotikagabe eine **Tendenz zu höheren D-Laktatwerten** ($p=0,074$).

L-Laktat ist ebenfalls unter Prebiotikagabe im Mittel höher, allerdings auch nicht signifikant ($p=0,209$). Siehe Abbildung 3.8 auf Seite 39.

Die Ergebnisse der Fettsäure-Analysen sind in Tabelle 3.4 auf Seite 40 aufgeführt. Visualisiert in Form von Box-Whisker-Plots sind die SCFA im Anhang ab Seite D-3. Die Rohdaten der Analysen befinden sich ebenfalls im Anhang ab Seite D-15.

Die Abkürzung n.q. in der Ergebnistabelle steht für 'not quantifiable'. Das bedeutet, dass weniger Fettsäuren in der Probe sind, als der Gaschromatograph messen kann. Für Acetat ist das 'limit of quantification' ('loq') 0,9 mmol/kg Fäzes, für Propionat 0,17 mmol/kg, für Iso-Butyrat, Butyrat, Iso-Valerianat und Valerianat sind es jeweils 0,09 mmol/kg, für D- und L-Laktat wird das limit mit jeweils 0,2 mmol/kg angegeben. Für die statistische Berechnung wurde für jedes 'n.q.' jeweils ein kleinerer Wert als das 'loq' verwendet, d.h. 0,89 mmol/kg für Acetat, 0,169 mmol/kg für Propionat, 0,089 mmol/kg für Iso-Butyrat, Butyrat, Iso-Valerianat und Valerianat, sowie 0,19 mmol/kg für D- und L-Laktat.

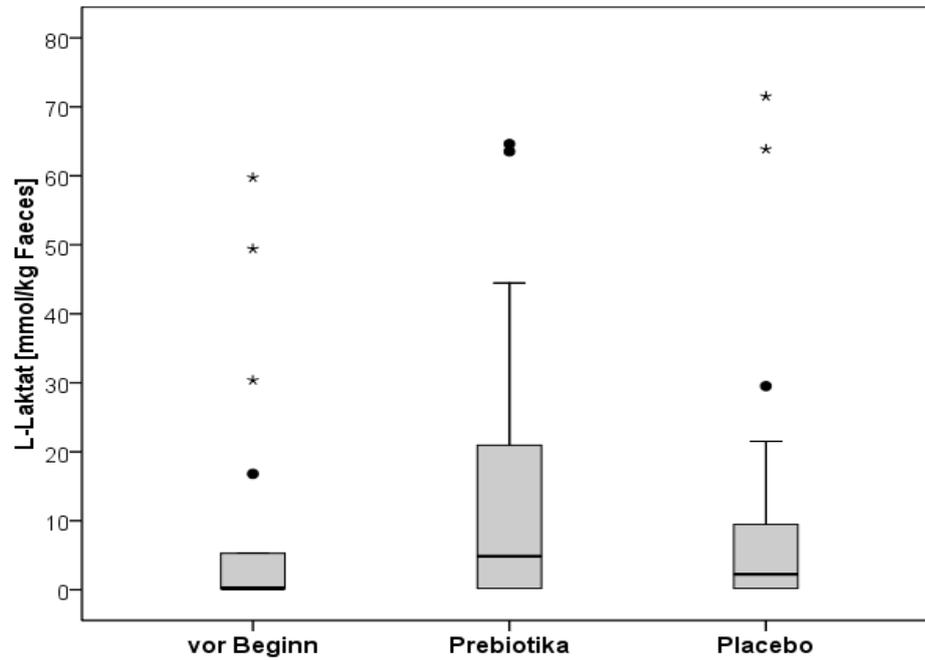
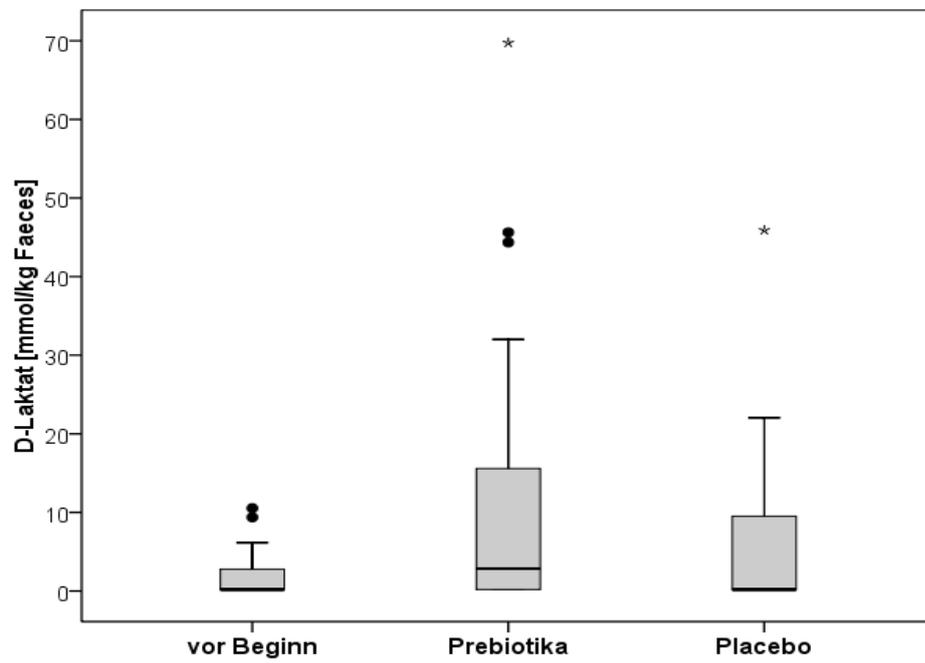


Abbildung 3.8.: D-Laktat und L-Laktat im Stuhl [mmol/kg]

Tabelle 3.4.: Ergebnisse pH, kurzkettige Fettsäuren und Laktat im Stuhl

| Sachet | | pH | Acetat [mmol/kg] | Propionat [mmol/kg] | Iso-Butyrat [mmol/kg] | Butyrat [mmol/kg] | Iso-Valerianat [mmol/kg] | Valerianat [mmol/kg] | DLaktat [mmol/kg] | LLaktat [mmol/kg] |
|---------|-----|------|------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| - | MW | 6,05 | 27,6 | 10,8 | 0,3 | 2,7 | 0,9 | 0,5 | 2,0 | 9,5 |
| | Med | 6,23 | 26,5 | 9,3 | 0,1 | 1,3 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,2 |
| | SD | 0,75 | 14,6 | 6,6 | 0,5 | 3,2 | 1,2 | 1,2 | 3,4 | 18,2 |
| | Min | 4,42 | 12,0 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| | Max | 7,42 | 53,0 | 26,3 | 1,6 | 10,8 | 3,9 | 4,0 | 10,5 | 59,8 |
| | n | 19 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| N | MW | 5,74 | 28,8 | 8,3 | 0,2 | 3,8 | 0,6 | 0,4 | 11,6 | 14,0 |
| | Med | 5,83 | 26,5 | 7,2 | 0,1 | 1,9 | 0,1 | 0,1 | 2,9 | 4,9 |
| | SD | 0,73 | 11,8 | 3,8 | 0,4 | 5,9 | 1,0 | 1,1 | 17,4 | 19,1 |
| | Min | 4,22 | 13,0 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| | Max | 7,66 | 61,0 | 19,8 | 1,5 | 26,7 | 4,6 | 4,4 | 69,7 | 64,6 |
| | n | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| O | MW | 5,96 | 27,4 | 9,5 | 0,3 | 4,9 | 0,7 | 0,6 | 5,7 | 8,7 |
| | Med | 5,98 | 24,0 | 6,1 | 0,1 | 1,8 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 2,2 |
| | SD | 0,61 | 15,7 | 5,9 | 0,6 | 11,1 | 1,2 | 1,3 | 10,1 | 17,6 |
| | Min | 4,71 | 11,0 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| | Max | 7,37 | 75,0 | 26,3 | 2,5 | 61,1 | 4,2 | 4,7 | 45,9 | 71,5 |
| | n | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Insges. | MW | 5,90 | 28,0 | 9,3 | 0,2 | 4,0 | 0,7 | 0,5 | 7,0 | 10,8 |
| | Med | 5,97 | 24,5 | 7,8 | 0,1 | 1,8 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 2,4 |
| | SD | 0,69 | 14,0 | 5,4 | 0,5 | 7,9 | 1,1 | 1,2 | 12,9 | 18,2 |
| | Min | 4,22 | 11,0 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| | Max | 7,66 | 75,0 | 26,3 | 2,5 | 61,1 | 4,6 | 4,7 | 69,7 | 71,5 |
| | n | 77 | 76 | 76 | 76 | 76 | 76 | 76 | 76 | 76 |

MW = Mittelwert, Med = Median, SD = Standardabweichung,

Min = Minimum, Max = Maximum, n = Anzahl,

N = unter Prebiotika, O = unter Placebo,

n.q. = not quantifiable (below limit of quantification)

Bakteriologische Analyse Mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (=FISH) werden die Stuhlproben auf das Vorhandensein verschiedener Bakteriengruppen (Bakterien-Cluster) untersucht. Jeder Cluster hat eine eigene Testlösung:

Bac303 markiert die meisten *Bacteroidaceae* und *Prevotellaceae*, sowie einige *Porphyromonadaceae*. **Bif164-mod** zeigt die *Bifidobacterium spp.* an. **Chis150** steht für die *Clostridium histolyticum* Gruppe und **Clit135** für die *Clostridium lituseburensense* Gruppe. **Ec1531** markiert einen Teilsatz der Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, und *Klebsiella*). **Erec482** steht für die Anwesenheit von *Eubacterium rectale* und der *Clostridium coccooides* Gruppe. **Lab158** steht für die *Lactobacillus-Enterococcus* Gruppe.

Die Statistik der Ergebnisse sind in den Tabellen 3.5 und 3.6 auf Seite 45 und 46 dargestellt. Die Rohdaten der FISH Analyse sind im Anhang ab Seite D-17. Die Einheit Log10 beschreibt die Anzahl der Keime pro g Stuhl (Beispiel: 9,72 Log10/g sind $10^{9,72}$ Keime/g Stuhl).

Die Analyse der Stuhlproben zeigt für die **Gesamtzellzahl (Log10 total count)** mit im Mittel 9,72 Log10/g unter Maltodextrin als Placebo weniger Zellen/g Stuhl als unter Einnahme der Prebiotika (9,90 Log10/g) oder den Proben vor Beginn der Studie (9,77 Log10/g). Diese Abweichungen sind nicht signifikant.

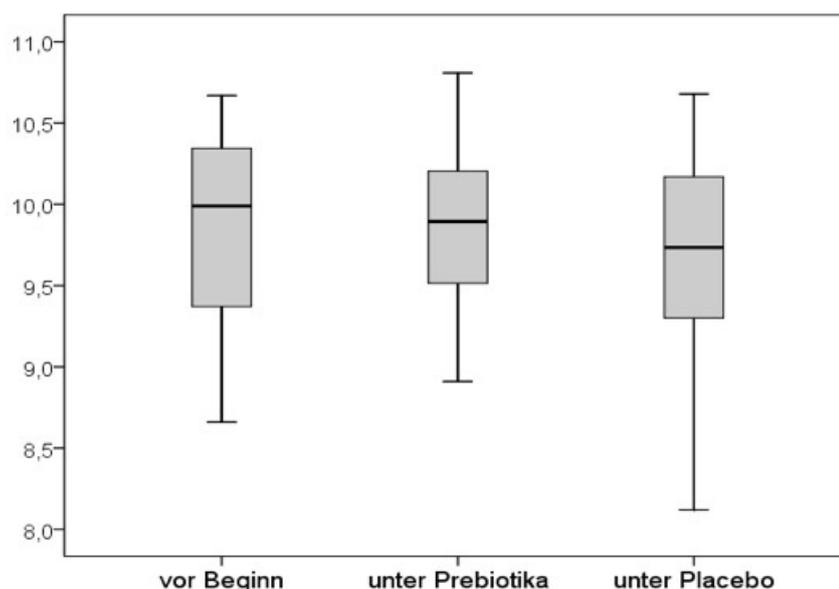


Abbildung 3.9.: Gesamtzellzahl im Stuhl [Log10 total count/g Stuhl]

Die Gruppe der *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* und *Porphyromonadaceae* (Marker **Bac303**) ist überhaupt nur in 8 von 77 Stuhlproben nachweisbar. Drei dieser Proben stammen aus der Voruntersuchung und 5 wurden unter Einnahme des Placebos genommen. Im Mittel sind unter Placebo-Gabe die höchsten Werte messbar (0,20 %, siehe Tabelle 3.5 auf Seite 45). Unter Prebiotika sind die genannten Bakterien gar nicht nachweisbar.

Bif164-mod steht für die **Bifidobakterien**. Die tatsächliche Bakterienmenge Log_{10} Bif164/g ist unter Prebiotika-Gabe tendenziell höher. Die mittlere Konzentration in % Bif164 unter Prebiotika ist im Vergleich zum Placebo deutlich erhöht (32,30 % versus 17,34 %). Für die statistische Analyse werden die Daten der 13 Patienten, die die Studie komplett abschließen, unter den beiden Phasen gemittelt und per Wilcoxon-Test verglichen. Mit $p=0,039$ liegt ein signifikanter Unterschied in der mittleren Konzentration der Bifidobakterien vor. Unter Einnahme der prebiotischen Mischung sind mehr Bifidobakterien im Stuhl nachweisbar.

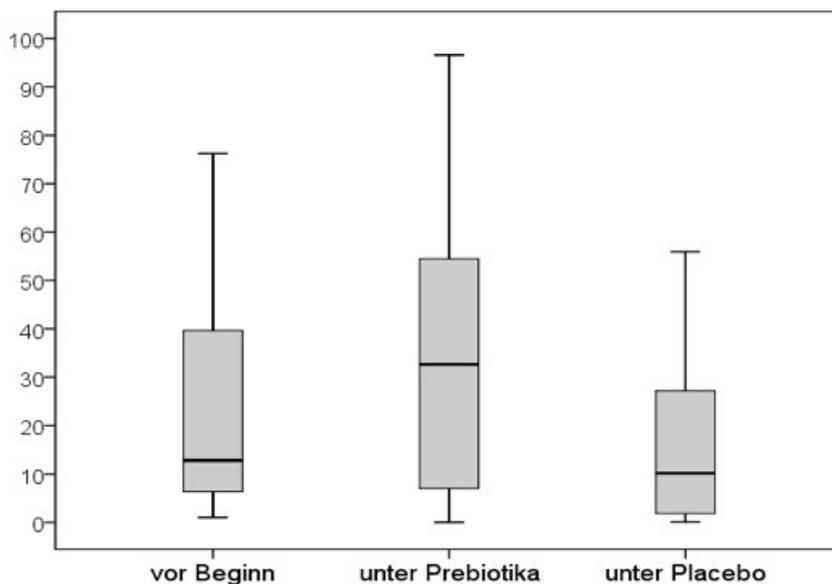


Abbildung 3.10.: Bifidobakterien im Stuhl [%]

Unter **Chis150Clit135** werden die *Clostridium histolyticum* und *lituseburense* Gruppe zusammengefasst. In nur 17 von 77 untersuchten Stuhlproben werden Markerspezifische Keime nachgewiesen. Davon sind 2 von vor Beginn der Studie, 4 unter Prebiotika-Einnahme und 11 unter Maltodextrin-Einnahme. Unter Prebiotika-Gabe sind

es im Mittel 5,44 Log₁₀ Chis150Clit135/g Stuhl und unter Placebo 6,05 Log₁₀/g. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Sachets können bei so geringer Probenzahl nicht nachgewiesen werden. Aber es ist eine Tendenz zu seltenerem Auftreten von Clostridien unter Prebiotika Einnahme.

Die Mittelwerte für den *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella* und *Klebsiella*-Marker **Ec1531** in % unterscheiden sich mit 3,55% unter Prebiotika und 3,62% unter Placebo kaum. Von insgesamt 77 Proben konnten die Enterobakterien in 13 Stuhlproben von vor Beginn der Studie, in 12 Proben unter Prebiotika und in 16 Proben unter Placebo nachgewiesen werden. Im Gehalt an Enterobakterien finden sich unter Prebiotika mit 6,53 Log₁₀ Ec1531/g Stuhl im Mittel tendenziell weniger als unter Placebo (6,76 Log₁₀/g). Vor Beginn der Studie sind es sogar im Mittel 7,18 Log₁₀/g.

Eubacterium rectale und die *Clostridium coccoides* Gruppe sind unter **Erec482** zusammengefasst. Die niedrigsten mittleren Gehalte dieser Bakterien Gruppe sind unter Prebiotikagabe zu finden (3,97 % versus 5,35 % unter Placebo). Die Unterschiede sind nicht signifikant.

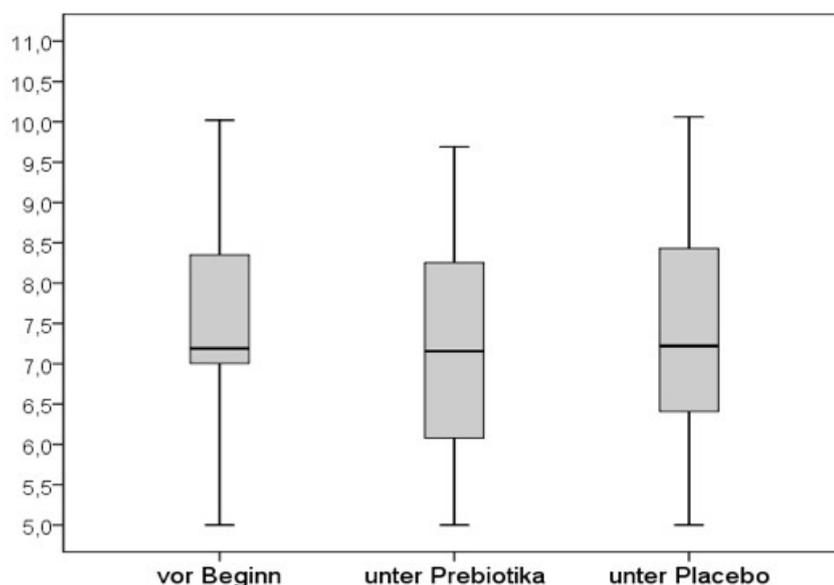


Abbildung 3.11.: *Eubacterium rectale* und *Clostridium coccoides* Gruppe (Erec482) im Stuhl [Log₁₀/g]

Lab158 steht für die *Lactobacillus-Enterococcus* Gruppe. Der mittlere Gehalt an Laktobazillen ist unter Prebiotika-Einnahme tendenziell am höchsten (7,52 Log₁₀/g, Median 8,16), siehe Grafik 3.12. Auch der Gehalt in % lässt die größte Menge dieser Bakterien unter Einnahme der Prebiotika vermuten, auch wenn der Mittelwert unter Placebo noch etwas höher ist als unter Prebiotika-Gabe. Dies kann bereits durch wenige Ausreißerwerte passieren. Der Median ist in der Prebiotika-Phase deutlich höher im Vergleich zur Placebo-Phase.

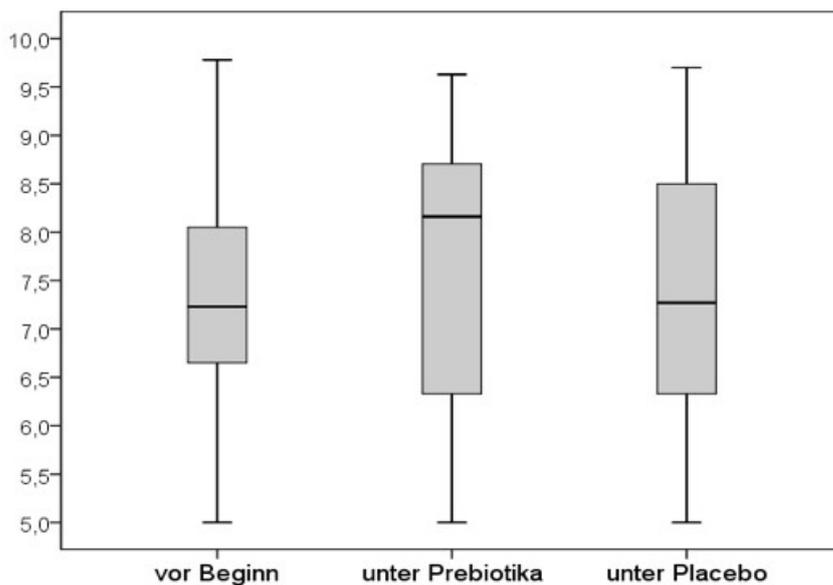


Abbildung 3.12.: Laktobazillen im Stuhl [Log₁₀/g]

Zusammenfassend unterscheiden sich Bac303 (% und Log₁₀/g) und Bif164-mod (%) tendenziell zwischen Prebiotika-Gabe und Placebo-Gabe. Bac303 wird unter Prebiotika gar nicht nachgewiesen.

Der mittlere Gehalt an Bifidobakterien ist unter Prebiotika Einnahme erhöht, $p=0,039$.

Auf möglicherweise vorhandene **Carry-over Effekte** kann mit Hilfe statistischer Verfahren geprüft werden. Eine Visualisierung ist durch Betrachtung der Daten in den Sequenzen NO und ON möglich: die NO Sequenz beginnt mit Sachet N (Prebiotika) und nimmt nach der Auswaschphase Sachet O (Placebo) zu sich, die ON Sequenz startet mit dem Placebo und nimmt in der zweiten Hälfte die Prebiotika zu sich. Siehe dazu Abbildung 4.1 auf Seite 54. In der NO Sequenz ist im Mittel ein höherer Anteil an Bifidobakterien nachweisbar im Vergleich zur ON Sequenz, die mit Maltodextrin star-

tet. Analog verhält es sich mit den Enterobacteriaceae (Ec1531). In der Diskussion wird unter 'Analyse des Stuhls' ab Seite 52 näher auf die Betrachtung der Analyseergebnisse in Sequenzen eingegangen.

Tabelle 3.5.: Ergebnisse der bakteriologischen Analyse im Stuhl I

| Sachet | | Log10 total count/g | % Bac303 | Log10 Bac303/g | % Bif164-mod | Log10 Bif164-mod/g | % Chis150Clit135 |
|---------------|--------------------|----------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|
| - | Mittelwert | 9,77 | 0,09 | 5,25 | 22,70 | 8,88 | 0,95 |
| | Median | 9,99 | 0,00 | 5,00 | 12,80 | 9,16 | 0,00 |
| | Standardabweichung | 0,67 | 0,33 | 0,59 | 21,82 | 0,92 | 3,31 |
| | Minimum | 8,66 | n.q. | n.a. | 1,00 | 6,67 | n.q. |
| | Maximum | 10,67 | 1,43 | 6,79 | 76,20 | 10,41 | 14,14 |
| | n | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| N | Mittelwert | 9,90 | - | - | 32,30 | 8,98 | 0,70 |
| | Median | 9,90 | - | - | 32,65 | 9,39 | 0,00 |
| | Standardabweichung | 0,50 | - | - | 27,16 | 1,17 | 3,10 |
| | Minimum | 8,91 | n.q. | n.a. | 0,02 | 5,71 | n.q. |
| | Maximum | 10,81 | n.q. | n.a. | 96,60 | 10,49 | 16,34 |
| | n | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| O | Mittelwert | 9,72 | 0,20 | 5,34 | 17,34 | 8,56 | 0,54 |
| | Median | 9,74 | 0,00 | 5,00 | 10,15 | 8,76 | 0,00 |
| | Standardabweichung | 0,67 | 0,52 | 0,91 | 18,61 | 1,03 | 1,31 |
| | Minimum | 8,12 | n.q. | n.a. | 0,10 | 6,63 | n.q. |
| | Maximum | 10,68 | 1,84 | 8,52 | 55,90 | 10,11 | 6,06 |
| | n | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |

n.q. = not quantifiable (below limit of quantification), n.a. = not applicable

Tabelle 3.6.: Ergebnisse der bakteriologischen Analyse im Stuhl II

| Sachet | | Log10 Chis150Clit135/g | % Ec1531 | Log10 Ec1531/g | % Erec482 | Log10 Erec482/g | % Lab158 | Log10 Lab158/g |
|--------------|--------------|------------------------|----------|----------------|-----------|-----------------|----------|----------------|
| - | Mittelwert | 5,43 | 4,19 | 7,18 | 6,34 | 7,56 | 3,87 | 7,31 |
| | Median | 5,00 | 0,23 | 7,47 | 0,57 | 7,19 | 0,47 | 7,23 |
| | Standardabw. | 1,28 | 7,21 | 1,71 | 13,55 | 1,44 | 6,44 | 1,30 |
| | Minimum | n.a. | n.q. | n.a. | n.q. | n.a. | n.q. | n.a. |
| | Maximum | 9,48 | 23,65 | 9,72 | 48,42 | 10,02 | 22,20 | 9,78 |
| | n | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| | N | Mittelwert | 5,44 | 3,55 | 6,53 | 3,97 | 7,16 | 5,19 |
| Median | | 5,00 | 0,00 | 5,00 | 0,18 | 7,15 | 1,97 | 8,16 |
| Standardabw. | | 1,11 | 8,85 | 1,87 | 8,75 | 1,52 | 8,48 | 1,56 |
| Minimum | | n.a. | n.q. | n.a. | n.q. | n.a. | n.q. | n.a. |
| Maximum | | 8,52 | 39,12 | 9,90 | 36,44 | 9,69 | 31,44 | 9,63 |
| n | | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| O | | Mittelwert | 6,05 | 3,62 | 6,76 | 5,35 | 7,37 | 5,99 |
| | Median | 5,00 | 0,11 | 6,73 | 0,48 | 7,22 | 0,35 | 7,27 |
| | Standardabw. | 1,46 | 7,98 | 1,80 | 11,38 | 1,54 | 10,15 | 1,54 |
| | Minimum | n.a. | n.q. | n.a. | n.q. | n.a. | n.q. | n.a. |
| | Maximum | 8,92 | 30,90 | 9,49 | 46,41 | 10,06 | 43,64 | 9,70 |
| | n | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |

n.q. = not quantifiable (below limit of quantification), n.a. = not applicable

4. Diskussion

4.1. Parenterale Ernährung - Indikationen und Komplikationen

Kinder, die über eine Zeit von mehr als 3 Monaten eine parenterale Ernährung (PE) benötigen, haben ein nicht ausreichend funktionierendes Verdauungssystem. Der größte Teil dieser Patienten (über 50 % ¹) hat aufgrund notwendiger operativer Eingriffe ein **Kurzdarmsyndrom (KDS)**. Hierbei fehlt ein erheblicher Anteil des (Dünn-)Darms und eine ausreichende Nährstoffresorption kann nicht stattfinden. Besonders wenn die Bauhin'sche Klappe (Ileozäkklappe) zwischen Ileum und Colon fehlt, kommt es zum Übertritt von Colonbakterien und diffusen bakteriellen Besiedlungen des normalerweise deutlich keimärmeren Dünndarms.

Pränatale Ursachen für das KDS bei Neugeborenen können intestinale Atresie (Verschluss von Hohlorganen), Volvulus (Darmverdrehung), Aganglionose (Fehlen von Nervenzellen) und Bauchwanddefekte (wie z.B. Omphalocele, Gastroschisis) sein. Postnatal können nekrotisierende Enterocolitis (NEC, entzündliche Erkrankung des Darms mit Zerstörung der Darmschleimhaut), Volvulus, Morbus Crohn mit Dünndarmbefall, Trauma, Mesenterialvenenthrombose, Mesenterialarterienthrombose/-embolie oder Strahlenenteritis die Ursachen für ein Kurzdarmsyndrom (KDS) sein. [Leiß, 2005]

Die zweite große Indikation für eine langzeitige PE ist die **enterale Transportstörung**, von der ca. 30 % der Patienten betroffen sind¹. Hierbei sind die zur Innervierung des Darms notwendigen Nerven gestört oder nicht vorhanden. Die Aganglionose beschreibt das angeborene Fehlen der Nervenzellen im Darm, was zur gestörten Peristaltik führt. Dazu gehört z.B. Morbus Hirschsprung oder das Zülzer-Wilson-Syndrom. Bei Mb. Hirschsprung sind meist nur Teile des Colons betroffen, selten das gesamte Colon. Das Zülzer-Wilson-Syndrom beschreibt eine Aganglionose des gesamten Colons mit möglicher Ausdehnung auf das Ileum. Bei Transportstörungen wird der Nahrungsbrei

¹Angabe aus dem Register langfristig parenteral ernährter Kinder und Jugendlicher, Gießen

nicht durch peristaltische Bewegungen Richtung Anus transportiert, sondern verbleibt im Lumen. Es kann zur Ausweitung verschiedener Darmabschnitte (z.B. Megacolon), zu Fehlbesiedlungs- und Überwucherungsproblematiken kommen. Auch hier können die Nährstoffe nicht in ausreichendem Maß resorbiert werden und eine PE wird nötig.

Neben Lebererkrankungen ist die **Sepsis** eine häufige Komplikation der langzeitigen PE. [Moukarzel u. a., 1994][Sigalet u. a., 2009] Sepsis ist definiert als eine systemische entzündliche Reaktion des Organismus auf eine Infektion mit Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten. Der Organismus kann u.a. mit Temperaturerhöhung und Tachykardie reagieren. [Hufnagel u. Schmitt, 2007]

Eine Sepsis kann von einer Infektion über den Katheter (exogen) oder bei gestörter Barrierefunktion auch vom Darm ausgehen (endo- bzw. enterogen). [Greenberg u. a., 2010] In der Literatur findet man Angaben über 2,1 Infektionen auf 1000 Kathetertage in einem französischen langfristig parenteral ernährten pädiatrischen Kollektiv. [Colomb u. a., 2000] Andere Quellen berichten 1,1 bis 4,1 Infektionen auf 1000 Kathetertage (im Original 0,4-1,5 Infektionen pro Patient und Jahr). Besonders Patienten mit Kurzdarmsyndrom haben ein erhöhtes Risiko für bakterielle Translokation von Darmbakterien. [Greenberg u. a., 2010]

Kann eine Sepsis nicht auf unachtsamen Umgang oder Komplikationen mit dem Katheter zurückgeführt werden, besteht die Möglichkeit einer enterogenen Infektion. In diesem Fall sind Darmbakterien aufgrund einer gestörten Darmbarrierefunktion in den Blutkreislauf gelangt. [Pichler u. a., 2010]

Fehlbesiedlungen und daraus resultierende Entzündungen, sowie mechanische Reizungen können Ursachen einer gestörten Schleimhautbarriere sein. Häufig werden im Zusammenhang mit Translokation beim chirurgischen Patienten *E.coli*, *Klebsiella oxytoca* und *Bakteroides fragilis* genannt. Kinder unter langzeitiger PE können ein erhöhtes Risiko für bakterielle Translokationen haben, da sie häufiger eine gestörte Darmmukosa, eine gestörte Immunität und einer Überwucherung mit pathogenen Bakterien im Darm aufweisen. [Hodge u. Puntis, 2002]

Ein möglicher Ansatz zur Prävention von enterogenen Infektionen ist der Einsatz von Pro- oder Prebiotika. [Sleator, 2010] [Guarner, 2007] Die Modulation der Darmflora, die Verbesserung der Stuhlkonsistenz und Frequenz können helfen, die Barrierefunktion der Darmschleimhaut zu stärken.

In dieser Studie soll dies durch orale Gabe einer prebiotischen Mischung erfolgen. Die Infektionen werden in der Literatur meist auf 1000 Kathetertage angegeben. Um ein vergleichbares Ergebnis und einen statistisch signifikanten Rückgang der Infektionen

nachweisen zu können, hätten sowohl die Placebo-, als auch die Prebiotika-Phase von jeweils 6 Monaten auf einen deutlich längeren Zeitraum ausgedehnt werden müssen. Idealerweise hätten es Zeitspannen von jeweils ca. 3 Jahren sein müssen. Dies ist für eine Studie, die täglichen Einsatz in Form von Einnahme der Studien-Sachets durch ihre Probanden erforderte, kaum umsetzbar. Auch ist es unwahrscheinlich, ein pädiatrisches Kollektiv aufstellen zu können, das über einen so langen Zeitraum a) parenteral ernährt und b) motiviert ist mitzumachen. Braucht es doch für eine Studie dieser Art nicht nur die Mitarbeit der Kinder, sondern insbesondere die der ohnehin schon stark belasteten Eltern und der betreuenden Ärzte, sowie eine Studienzentrale. Der Versand der Stuhlproben, die Sammlung der Ergebnisse aus den Blutuntersuchungen und das Monitoring der Kinder per Fragebogen sind nicht zu unterschätzende monetäre und Zeit-konsumierende Aspekte.

4.2. Blutparameter als Marker für das Infektgeschehen

Leukozyten

Leukozyten (Leuc) werden im Knochenmark und in den Lymphorganen gebildet. Die Blutbahn dient als Transportweg, Wirkungsort sind die Gewebe. Leukozyten werden in Zahl und Differenzierung in der Diagnostik von Entzündungen und Infektionen eingesetzt. Eine Erhöhung der Granulozyten ist vorwiegend ein Hinweis auf akut entzündliche Reaktionen, Infektionen und akute Gewebsnekrosen. Eine erniedrigte Leukozytenzahl kann beispielsweise nach Chemotherapie auftreten.

Unterschieden werden:

- **Neutrophile Granulozyten** (Neutr): phagozytierende Zellen, die in vorderster Front in der Abwehr infektiöser Erreger stehen. Ihre Lebenszeit im Blut beträgt ca. 21 h, im Gewebe ca. 4-5 d. Der Hauptteil der neutrophilen Granulozyten sind Segmentkernige. Stabkernige sind junge neutrophile Granulozyten. Normal sind Werte bis 4%. Stabkernige sind bei Entzündungen erhöht.
- **Eosinophile Granulozyten** (EOS) reagieren auf immunologische Stimuli und sind wichtige Effektorzellen in allergisch und parasitär inflammatorischen Geschehen. Sie zirkulieren 6-18 h im Blut bevor sie in die Gewebe übertreten.
- **Basophile Granulozyten** (BASO) spielen eine wichtige Rolle in der frühen Phase der IgE-vermittelten allergischen Reaktion. Ihre Lebenszeit beträgt wenige Tage.
- **Monozyten** (Mono) transformieren nach Aktivierung zu Makrophagen (Phagozytose

von Entzündungserregern, Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, Aktivierung des Immunsystems). Sie zirkulieren im Blut. Nach einer Transitzeit von ca. 14 h treten sie in die Gewebe über.

- **Lymphozyten** (Lymph) umfassen B-Zellen, T-Zellen und Natural Killer-Zellen (NK-Zellen). Im peripheren Blut sind 65-80% der Lymphozyten T-Zellen, 8-15% B-Zellen und 10% NK-Zellen. Lymphozyten werden im Knochenmark und den sekundären Lymphorganen (wie Milz und Lymphknoten) gebildet. Sie können frei zirkulieren, immer ca. 2% der Lymphozyten verweilen im Blut (für < 1 h). Lymphozyten spielen eine zentrale Rolle bei der erworbenen Immunantwort. Die Lymphozytenzahl unterliegt erheblichen Einflüssen und ist nachmittags und abends höher als morgens. Die Referenzbereiche sind altersabhängig. [Thomas, 2008]

C-reaktives Protein (CrP)

CrP ist das klassische Akute-Phase-Protein zur Diagnose einer Inflammation. Es wird in der Leber synthetisiert und gelangt über das Plasma an die Orte der Inflammation. Dort nimmt es aktiv an der Immunabwehr teil. Erhöhte CrP-Konzentrationen sind ein Indikator für akute und chronische Entzündungen, akute nekrotische Schädigung des Gewebes (durch Operationen, Traumata, maligne Tumoren) oder mit Inflammation einhergehende Autoimmunerkrankungen (wie rheumatische Arthritis). Bei akuter Entzündung und Infektion korreliert die Höhe des CrP-Wertes mit der Entzündungsaktivität. Die Bestimmung ist diagnostisch wertvoll, da keine Gewebeproben genommen werden müssen. Außerdem ist die Reaktionszeit (Anstieg und Abfall des CrP-Wertes) kurz im Vergleich zur bakteriologischen Diagnostik. [Thomas, 2008]

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Die Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit auch bekannt als BSR (Blutkörperchen-Senkungs-Reaktion) oder Blutsenkung ist ein Maß für die Sedimentationsgeschwindigkeit der Erythrozyten. Hierzu wird eine mit Citrat versehene Blutprobe in einem mit einer Millimetergraduierung versehenen Glas- oder Plastikröhrchen bis zur Höhe von 200 mm aufgezogen. In senkrechter Position wird nach 1 h und ggf. zusätzlich nach 2 h die Sedimentation der Blutkörperchen im mm/h abgelesen.

Die BSG ist ein unspezifischer Suchtest bei Verdacht auf entzündliche Reaktionen und zu deren Verlaufsbeurteilung. [Thomas, 2008]

Herzschlagfrequenz (HF)

Die Herzschlagfrequenz (oder Herzfrequenz = HF) ist definiert als die Anzahl der Herzschläge pro Minute. Sie ist nicht gleichzusetzen mit dem Puls, welcher die Auswirkung

gen der Herzkontraktionen in der Peripherie darstellt und Aspekte wie Regelmäßigkeit, Druckerhöhungsgeschwindigkeit, absoluten Druck und Füllungsvolumen mit berücksichtigt.

Die HF ist beim Menschen u.a. abhängig von der Belastung, dem Trainingszustand und dem Alter. So hat ein Neugeborenes in Ruhe eine Herzschlagfrequenz von 120 Schlägen pro Minute, ein 70 Jähriger hingegen ca. 70 Schläge/min.

Eine erhöhte HF wird als **Tachykardie** bezeichnet. Unter körperlicher Belastung ist sie eine normale Reaktion des Körpers. In Ruhe kann eine Tachykardie Hinweis auf eine Infektionskrankheit sein. Auch psychische Anspannung kann eine Erhöhung der HF bewirken.

Ist die HF erniedrigt, spricht man von **Bradykardie**. Auch sie kann pathologische Ursachen haben. Physiologisch tritt sie bei Leistungssportlern auf, da diese durch regelmäßiges Training einen stärkeren Herzmuskel aufweisen und weniger Kontraktionen für den Bluttransport benötigen.

Gesunde Menschen sollten in Ruhe eine HF von 50-100 Schlägen pro Minute haben (Neugeborene bis 120 Schläge/min). [Geigy, 1991]

Es werden initial Parameter und Cut-off-Level festgelegt, um eine Infektion bzw. eine Sepsis anzuzeigen. Die Parameter sind die Leukozytenzahl, die Herzschlagfrequenz (HF), das C-reaktive Protein (CrP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), eine Blutkultur und die Körpertemperatur. Ursprünglich war geplant, eine Infektion durch mindestens 3 über dem Cut-off-Level liegende Parameter zu definieren. Dies ist (erfreulicherweise) bei keinem der teilnehmenden Kinder zu beobachten. Daher fokussiert diese Arbeit auf jeden Parameter einzeln und analysiert diesen innerhalb der verschiedenen Studienphasen (mit Prebiotika und unter Placebo-Gabe). Die Ergebnisse dieser Analysen können daher Tendenzen aufzeigen und das Weiterforschen in eine konkretere Richtung weisen.

Besonders interessant sind die Ergebnisse der Bestimmung des Entzündungsmarkers CrP. Dieser ist im Mittel unter Einnahme der Prebiotika tendenziell niedriger als unter Placebo-Einnahme. Dies deutet auf einen anti-entzündlichen Effekt der prebiotischen Mischung hin.

Die höhere mittlere Ruhe-HF unter Placeboeinnahme im Vergleich zur Messung unter Prebiotikaeinnahme kann im Umkehrschluss auf vermehrtes Infektaufkommen unter Placeboeinnahme schließen lassen. Dies würde die Vermutung einer anti-entzündlichen Wirkung der prebiotischen Mischung bekräftigen. Leider wurde die HF nicht konsequent bei jedem Patienten gemessen, so dass die Interpretation dieses Parameters dadurch an Aussagekraft verliert.

4.3. Stuhlanalytik - Bakteriologische Analyseergebnisse, pH Werte und SCFA im Vergleich der beiden Studien-Sequenzen

Das Kollektiv ist in 2 Sequenzen geteilt:

die **NO** und die **ON Sequenz**.

Die NO Sequenz beginnt mit Sachet N (Prebiotika) und nimmt danach Sachet O (Placebo) zu sich. Die ON Sequenz startet mit dem Placebo und nimmt in der zweiten Hälfte die Prebiotika zu sich. Der Vergleich dieser beiden Sequenzen könnte auf einen möglich **Carry-over-Effekt** hinweisen. Von einem solchen Effekt spricht man, wenn sich die Intervention aus der ersten Phase noch in der zweiten nachweisen lässt. Die Auswaschphase wäre zu kurz. Statistisch wird auf einen carry-over-Effekt geprüft, indem die Daten der 13 'non-Dropouts' verwendet werden und eine neue Differenz-Variable gebildet wird. Diese wird mittels nicht parametrischer Tests geprüft. Bei p-Werten $> 0,05$ (nicht signifikant) würde ein Carry-over-Effekt ausgeschlossen.

Für den Vergleich der beiden Sequenzen werden die 12 Stuhlproben der 6 Dropout-Patienten nicht mit eingeschlossen. Somit bleiben 25 Proben von 5 Patienten in der NO Sequenz und 40 Proben von 8 Patienten in der ON Sequenz .

Die **Gesamtzellzahl (total cell count)** ist in der NO Sequenz mit im Mittel 9,91 Log₁₀ total count/g höher als in der ON Sequenz, in der 9,79 Log₁₀ total count/g gemessen wurden. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Ähnliche, nicht signifikant unterschiedliche Ergebnisse zeigt auch die Auswertung der Proben nach Sachets: unter Prebiotikagabe mit im Mittel 9,90 Log₁₀ Zellen/g Stuhl und unter Maltodextrin als Placebo mit 9,72 Log₁₀/g.

Bac303 markiert die Gruppe der *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* und *Porphyromonadaceae*. Bacteroidaceae sind obligat anaerobe, vielgestaltige, gramnegative Stäbchenbakterien. Sie gehören zur Normalflora der Schleimhäute des Intestinaltraktes. Mehr als 10^{11} dieser Bakterien sind in einem Gramm Stuhl zu finden. Bacteroides-Spezies sind die zahlenmäßig dominanteste Spezies im Colon.

Interessanterweise sind diese Bakterien nur in 3 Proben aus der Voruntersuchung und 5 Proben unter Einnahme des Placebos nachweisbar. Unter Einnahme der prebiotischen Sachets (N) sind diese Bakteriengruppen gar nicht nachweisbar. Sie wurden vermutlich

durch andere Bakterien verdrängt.

Bif164-mod steht für die Bifidobakterien. Sie sind grampositive, überwiegend anaerobe Stäbchenbakterien, häufig auch keulenförmig. Sie gehören zur normalen Flora von Magen-Darm-Trakt, Appendix und Vagina und sind nicht pathogen. Bifidobakterien besitzen keine Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase und bauen Zucker über einen eigenen Energiestoffwechselweg (den Bifidum Pathway) ab. Die Zucker werden so zu Acetat und Laktat im Verhältnis 3:2 abgebaut. [Biavati u. Mattarelli, 2007]

In dieser Studie hat die NO Sequenz im Mittel höhere Bifidobakterienkonzentration (33,00 % Bif164) als die ON Sequenz (19,45 % Bif164). Dies könnte auf einen Carry-over Effekt hindeuten, der sich in der statistischen Prüfung allerdings nicht bestätigt. In der Literatur wird beschrieben, dass die Anzahl der Bifidobakterien unter der Gabe eines Prebiotika-haltigen Kekses (mit teilhydrolysiertem Guarkernmehl und FOS) anstieg, aber bereits 7 Tage nach Einnahme-Stop wieder ursprüngliche Konzentrationen an Bifidobakterien im Stuhl zu messen waren. [Tuohy u. a., 2001]

Die **Auswasch-Phase** in dieser Studie beträgt mindestens 42 Tage (6 Wochen). Im Mittel liegen 64 Tage zwischen den beiden Studienphasen (66 d in der NO- und 63 d in der ON-Sequenz).

Zwischen den beiden Studienphasen ist der Unterschied in der Konzentration der Bifidobakterien in % signifikant ($p=0,039$). Es finden sich mit 32,3 % deutlich höhere Bifidobakterienkonzentrationen unter Einnahme der Prebiotika als mit 17,3 % unter Einnahme des Placebos.

Abbildung 4.1 auf Seite 54 zeigt die Konzentration der Bifidobakterien in den beiden Sequenzen zu allen Messzeitpunkten. Hier ist das cross-over Design der Studie sichtbar. Die Reaktion in der Konzentration der Bifidobakterien ist ein Beweis für die Compliance² der Teilnehmer.

Chis150Clit135 steht für die Clostridium histolyticum und lituseburensis Gruppe. Es handelt sich um grampositive, obligat anaerobe Sporen bildende Bakterien, die ubiquitär z.B. in Böden und im menschlichen Verdauungstrakt vorkommen. Unter normalen Bedingungen sind die Keime apathogen. Unter Sauerstoffmangel (beispielsweise in zerstörtem Weichteilgewebe) können sie sich stark vermehren und u.a. zur Infektionskrankheit Gasbrand führen.

In nur 17 von 77 untersuchten Stuhlproben werden Marker-spezifische Keime nachge-

²Einhaltung der (Verhaltens)Regeln

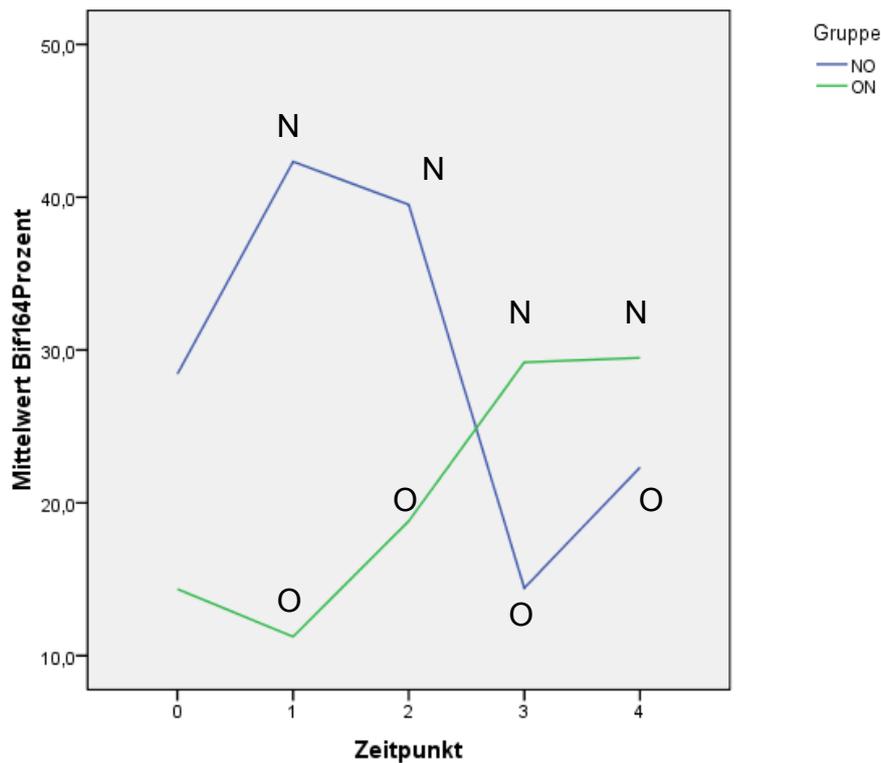


Abbildung 4.1.: Mittlere Konzentration an Bifidobakterien [%] in der NO- und ON-Sequenz

wiesen.

Die NO Sequenz weist im Mittel 5,59 Log₁₀ Chis150Clit135/g auf, die ON Sequenz mit 5,93 Log₁₀/g etwas mehr. Unter Prebiotika-Gabe sind es im Mittel 5,44 Log₁₀ Chis150Clit135/g Stuhl und unter Placebo 6,05 Log₁₀/g. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Sachets oder den beiden Sequenzen (NO zu ON) können bei so geringer Fallzahl nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse beschreiben jedoch eine Tendenz zu seltenerem Auftreten von Clostridien unter Einnahme von Prebiotika.

Mit **Ec1531** werden Enterobakterien wie *Escherichia coli*, *Shigellen*, *Salmonellen*, und *Klebsiellen* markiert. Der Name Enterobakterien leitet sich vom griechischen 'Enteron' (Darm) ab, da viele dieser Keime typische Darmbewohner sind. Sie sind gramnegative, fakultativ aerobe Bakterien.

Die Mittelwerte in % unterscheiden sich mit 3,55 % unter Prebiotika und 3,62 % unter Placebo kaum. Es finden sich aber Unterschiede zwischen den beiden Sequenzen: NO weist im Mittel 7,52 % Ec1531 auf, ON nur 1,68 %. Auch in Log₁₀/g hat die NO

Sequenz im Mittel mehr Ec1531 (7,73 Log₁₀/g) als die ON Sequenz (6,28 Log₁₀/g). Hier entsteht die Frage, ob die prebiotische Mischung die Vermehrung der Enterobakterien fördert und ob dieser Effekt auch über die Auswaschphase hinaus messbar ist? In der statistischen Prüfung wird die Vermutung eines vorliegenden carry-over-Effekts nicht bestätigt.

Eubacterium rectale und die *Clostridium coccooides* Gruppe werden durch **Erec482** angezeigt. Es handelt sich um grampositive Bakterien, die pathogen sein können. Die Gruppe beinhaltet Butyrat-produzierende Bakterien. [Hayashi u. a., 2006]

Die niedrigsten Werte dieser Bakterien Gruppe sind unter Prebiotikagabe zu finden, allerdings sind die Differenzen nicht signifikant. Der mittlere Gehalt an Erec482 in % ist in der NO Sequenz mit 2,36 % tendenziell niedriger als in der ON Sequenz mit 8,10 % (n.s.).

Lab158 steht für die *Lactobacillus-Enterococcus* Gruppe. Lactobazillen (Milchsäurebakterien) und Enterokokken bilden eine Ordnung von grampositiven, fakultativ anaeroben, meist aerotoleranten Bakterien, die Zucker zu Laktat abbauen. Milchsäurebakterien gehören zu den wichtigsten Vertretern der menschlichen Darmflora, sowie der Vaginalflora. Einige Arten sind Krankheitserreger. In der Regel fügen Lactobazillen dem Menschen aber keinen Schaden zu und gelten als apathogen. *Enterococcus* kommt im Wasser, im Boden, auf Pflanzen und im Darm von Menschen und verschiedenen Tierarten vor. *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* sind beim Menschen in Mundhöhle, Darm, Vagina und Harnröhre zu finden und können unter Umständen pathogen wirken. Obwohl Enterokokken Bestandteil der gesunden Darmflora sind, können sie auch bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem Infektionen hervorrufen. Sie sind eine häufige Ursache für nosokomiale, typischerweise in Krankenhäusern auftretende, Infektionen und können beispielsweise Harnwegsinfektionen oder Endokarditis (Entzündung der Herzinnenhaut) verursachen.

Die NO Sequenz hat mit 6,81 % Lab158 einen tendenziell höheren Gehalt als die ON Sequenz mit 4,30 %.

In den einzelnen Studienphasen finden sich unter Prebiotika-Gabe im Median deutlich höhere Lactobazillen-Konzentrationen als unter Placebo-Gabe oder zum Studienstart (1,97% unter Prebiotika, 0,35% unter Placebo und 0,47 % Lab158 vor Beginn der Studie). Aufgrund eines hohen Ausreißerwertes unter Placebo-Gabe ist der Mittelwert unter Prebiotika aber etwas niedriger als unter Placebo. In der Log₁₀/g Angabe finden sich die höchsten Werte erwartungsgemäß unter Gabe der prebiotischen Sachets. Die

Unterschiede sind bemerkenswert, aber statistisch nicht signifikant.

Die Vermehrte Anzahl an Laktobazillen und auch an Bifidobakterien ist vermutlich für die gesteigerte Laktat-Produktion (siehe Tabelle 3.4 auf Seite 40) verantwortlich.

pH im Stuhl

Der pH-Wert des Stuhls reflektiert unter anderem die im Dickdarm ablaufenden mikrobiellen Stoffwechselaktivitäten. Ein pH von 6,0 bis 7,0 wird für darmgesunde erwachsene mitteleuropäische Mischköstler angenommen. Stuhl-pH-Werte über 7,0 deuten auf vermehrte mikrobielle Fäulnisprozesse im Dickdarm hin. Werte unter 6,0 werden z.B. bei gesunden Säuglingen, Vegetariern, oder aber auch bei Kohlenhydratintoleranzen oder intestinalen Mykosen gemessen. Die Arbeitsgruppe um Bakker-Zierikzee untersuchte 2005 Stuhlproben von Säuglingen im Alter von 5 Tagen bis 16 Wochen. Die Säuglinge wurden in 4 Gruppen unterteilt:

- gestillte Säuglinge,
- gefüttert mit einer mit Prebiotika angereicherten Säuglingsnahrung (GOS/ FOS, 6 g/l),
- gefüttert mit einer mit Probiotika angereicherten Säuglingsnahrung (Bifidobacterium animalis, 6×10^{10} Zellen/l)
- gefüttert mit einer Standardsäuglingsnahrung ohne Zusätze

Die höchsten pH Werte im Stuhl hatten die Säuglinge mit der Standardsäuglingsnahrung (um pH 7), gefolgt von den Säuglingen, die mit Bifidobakterien angereicherte (probiotische) Nahrung bekamen (um pH 6,5). Die mit GOS/FOS angereicherter (prebiotischer) Nahrung gefütterten Säuglinge hatten den zweitniedrigsten Stuhl-pH mit Werten um pH 5,75. Am niedrigsten war der pH Wert im Stuhl von voll gestillten Säuglingen mit Werten um pH 5,5. [Bakker-Zierikzee u. a., 2005] Die in dieser Studie gemessenen mittleren pH-Werte unter Prebiotika liegen im gleichen Bereich. Dies ist ein Hinweis auf die Compliance der teilnehmenden Familien.

Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl

Die Bakterienflora im humanen Colon lebt von der Fermentation unverdauter Kohlenhydrate (Ballaststoffe). Die Endprodukte dieser Fermentationsprozesse beinhalten 200 bis 400 mmol kurzkettiger Fettsäuren (SCFA) pro Tag. Über 90% dieser Fettsäuren werden vom Körper absorbiert und dienen so als Energiequelle. [Kotani u. a., 2009] Acetat (Salz der Essigsäure) wird vor allem in peripheren Geweben oxidiert, Propionat (Salz der Propionsäure) in der Leber zur Gluconeogenese und Butyrat (Salz der Butan-/Buttersäure) dient den Epithelzellen des Colons als Nährsubstrat. [Bischoff, 2009] [Sabater-Molina u. a., 2009] Ein Teil (bis zu 10%) des täglichen Energiebedarfs kann auf diese Weise gedeckt werden. Wirtsorganismus und Bakterien leben in einer Symbiose. Unreife des Darms, Darmerkrankungen, chirurgische Eingriffe, Antibiotikatherapien, vollständige parenterale Ernährung, sowie eine stark schwankende orale Zufuhr an Ballaststoffen kann das Gleichgewicht und damit die Wirt-Bakterien-Symbiose stören. [Kotani u. a., 2009]

In der Literatur gibt es Studien mit möglichen Referenzwerten.

Høverstad et al. untersuchten den Stuhl von 20 gesunden Probanden auf kurzkettige Fettsäuren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1 dargestellt. [Høverstad u. a., 1984]

Tabelle 4.1.: Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl gesunder Probanden

[Høverstad u. a., 1984]

| Fettsäure | Median [mmol/kg] | Range [mmol/kg] |
|-----------------|------------------|-----------------|
| total | 76,8 | 27,9 - 187,7 |
| Essigsäure | 37,4 | 12,8 - 103,4 |
| Propionsäure | 12,5 | 4,5 - 27,8 |
| Iso-Buttersäure | 2,2 | 0,7 - 3,8 |
| n-Buttersäure | 12,4 | 4,0 - 53,0 |
| Iso-Pentansäure | 3,2 | 0,8 - 5,9 |
| n-Pentansäure | 2,4 | 0,6 - 3,8 |

Kotani et al. untersuchten mittels HPLC (High-Performance Liquide Chromatography) u.a. den Stuhl eines gesunden 23 jährigen, männlichen Probanden an 7 aufeinander folgenden Tagen. Die gemittelten Werte für die Fettsäuren sind in Tabelle 4.2 aufgeführt. [Kotani u. a., 2009]

Tabelle 4.2.: Mittlere Ausscheidung kurzkettiger Fettsäuren eines Probanden an 7 aufeinander folgenden Tagen

[Kotani u. a., 2009]

| Fettsäure | Gehalt [mmol/kg] | Zusammensetzung [%] |
|------------------|-------------------------|----------------------------|
| Essigsäure | 24,1 ± 3,12 | 66,2 ± 2,37 |
| Propionsäure | 2,92 ± 0,21 | 8,31 ± 0,47 |
| Buttersäure | 3,07 ± 0,30 | 8,55 ± 0,24 |
| Iso-Pentansäure | 1,90 ± 0,13 | 5,62 ± 0,66 |
| Pentansäure | 3,34 ± 0,43 | 9,51 ± 1,19 |
| Milchsäure | 0,62 ± 0,14 | 1,86 ± 0,52 |

2008 untersuchten Garcia et al. 136 Stuhlproben von 30 Senioren im Alter von 60-80 Jahren. Die Probanden lebten alle in Spanien. In Tabelle 4.3 sind die Gehalte an kurzkettigen Fettsäuren aufgeführt.

Tabelle 4.3.: Mittlere Ausscheidung kurzkettiger Fettsäuren von 30 Senioren in Spanien

[Garcia u. a., 2008]

| Fettsäure | Gehalt [mmol/kg] |
|------------------|-------------------------|
| Essigsäure | 49,5 |
| Propionsäure | 16,5 |
| Buttersäure | 19,9 |
| Iso-Pentansäure | 2,4 |
| Milchsäure | 1,2 |

Interessant ist, dass das Patientenkollektiv im Vergleich zu den 20 gesunden erwachsenen Probanden [Høverstad u. a., 1984] weniger SCFA im Stuhl aufweist. Diese Beobachtung zieht sich von Acetat, über Propionat, Iso-Butyrat, Butyrat, Iso-Valerianat bis Valerianat. Laktat wurde nicht bestimmt. Die Werte aus der Literatur stammen von gesunden Erwachsenen, ohne Kurzdarm. Ein Vergleich mit dem Patientenkollektiv langfristig parenteral ernährter Kinder und Jugendlicher ist daher schwierig. Die niedrigeren SCFA-Konzentrationen im Stuhl der Kinder können ein Hinweis auf eine niedrigere Produktion bzw. ein bakterielles Milieu sein, dass weniger SCFA produziert, oder auf eine bessere Rückresorption der Fettsäuren hindeuten. Die wäre wünschenswert, da dem Körper so noch Energie bereit gestellt werden könnte.

Die Studien von Kotani et al. und Garcia et al. untersuchen den Stuhl an 7 aufeinander folgenden Tagen eines Probanden bzw. 30 in Spanien lebende Senioren. Beide Studien messen Laktat, wobei eine Unterscheidung in D- und L-Laktat nicht vorgenommen wird. Vermutlich handelt es sich um das physiologischere L-Laktat. D-Laktat wird nicht routinemäßig bestimmt, viele Labors bieten die Bestimmung auch gar nicht an. Die Kinder des in der vorliegenden Studie untersuchten Kollektivs haben deutlich mehr Laktat (D und L) im Stuhl als die Probanden der genannten Studien. Dies könnte an der größeren Menge unverdauter Kohlenhydrate liegen, die bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom das Colon erreichen. Von den hier verabreichten Prebiotika ist bekannt, dass sie gezielt das Wachstum von Bifidobakterien und Laktobazillen fördern, welche Acetat und Laktat produzieren. In der Population der Bifidobakterien ist dieser Effekt hier messbar. Bei den Laktobazillen ist die Tendenz da, der Unterschied zur Placebo-Phase aber nicht signifikant.

4.4. D-Laktatidose

Bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) und vorhandenem Colon kann es aufgrund der ineffizienten Verdauungssituation zu größeren Mengen an nicht verdauten Kohlenhydraten (KH) kommen, die das Colon erreichen. Dort kommt es zu einer Verstoffwechslung der KH zu short chain fatty acids (SCFA) und Laktat durch die Dickdarmflora. Der daraus resultierende niedrigere pH im Darmlumen hemmt das Wachstum von Bacteroidesspecies und begünstigt das Wachstum von säureresistenten grampositiven Anaerobiern (wie Bifidobakterien und Laktobazillen), die D-Laktat bilden können. D-Laktat kann von der Dickdarmmukosa resorbiert, jedoch nicht wie L-Laktat weiter metabolisiert werden. Vermehrt resorbiertes D-Laktat führt zu einer metabolischen Azidose mit neurologischen Symptomen, die denen eines alkoholischen Rauschzustandes ähnlich sind (verwaschene Sprache, torkelnder Gang, Orientierungslosigkeit, Aggressivität ...).

Die Behandlung der D-Laktatidose besteht in initialer Nahrungskarenz und der Korrektur der Azidose durch Gabe von Bikarbonat. Raffinierte Kohlenhydrate sollten durch Stärke und andere komplexe Kohlenhydrate ersetzt werden. In Einzelfällen kann bei rezidivierender D-Laktatidose eine Thiamingabe erwogen werden [Leiß, 2005]. Thiamin (Vit. B1) ist u.a. wichtig für die Metabolisierung von KH und ein Cofaktor für den Abbau von D-Laktat.

Parallel zu dieser Arbeit entstand ein Infolyer zum Thema D-Laktatazidose. Er richtet sich an Ärzte und Eltern und ist im Anhang abgebildet. Siehe Seite E.1.

In der vorliegenden Studie berichtet kein Patient bzw. Elternteil über Symptome einer D-Laktatazidose. Die im Stuhl gemessenen Werte an D- und L-Laktat sind unter Gabe der prebiotischen Mischung erhöht, besonders für D-Laktat. Solange Laktat nicht über die Mucosa resorbiert sondern über die Fäzes ausgeschieden wird, bereitet es den Patienten keine Probleme.

4.5. Die Darmflora

Aufgrund methodischer Schwierigkeiten besteht bisher nur unzureichendes Wissen über die Zusammensetzung der 'optimalen Darmflora' und die Interaktion zwischen den Akteuren.

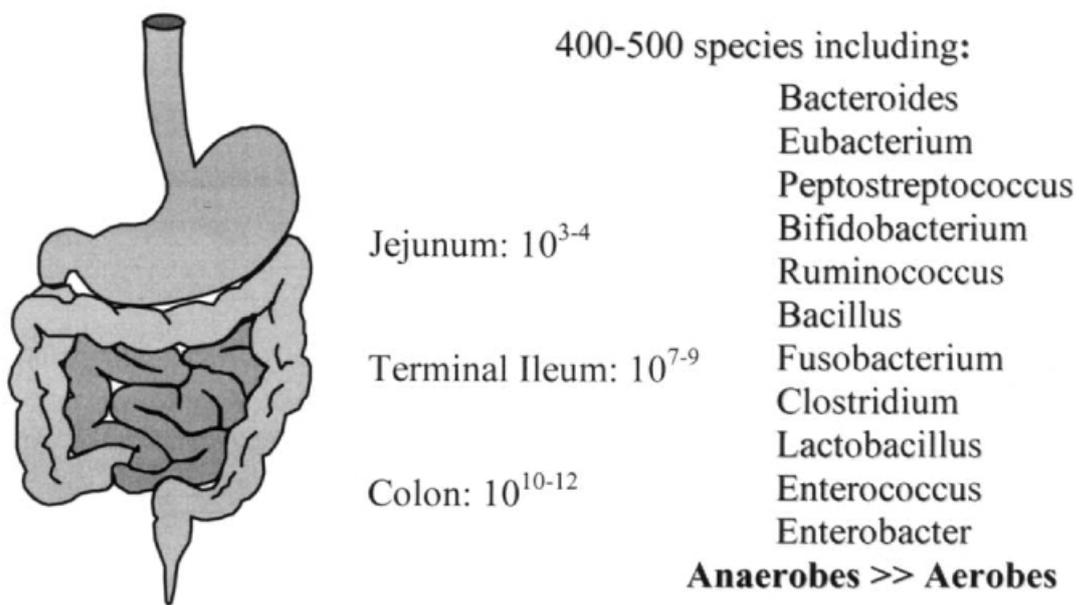


Abbildung 4.2.: Konzentration von Bakterien im Verdauungstrakt nach [Quigley u. Quera, 2006]

Außerdem ist es schwierig konkrete kurative oder präventive Effekte gezielt einer Änderung der Keimzahl in der Darmflora zuzuschreiben. [deVrese u. Schrezenmeir, 2008]

Nach dem keimarmen Magen kommen im Duodenum 10^1 bis 10^5 , im Dünndarm 10^3 bis 10^9 und im Dickdarm sogar 10^{10} bis 10^{12} Bakterien/g Darminhalt vor (siehe Abbildung 4.2 auf Seite 60). Über 99% der normalen Flora der Darmmucosa besteht aus Anaerobiern. Hauptsächlich handelt es sich um die Abteilungen *Bacteroides* und *Firmicutes* (siehe auch Abbildungen 4.3 und 4.4). *Bacteroides* machen einen Großteil der mikrobiellen Zusammensetzung des Stuhls aus. [Oethinger, 2004]

Die *Firmicutes* bilden eine artenreiche Abteilung innerhalb der Domäne der Bakterien und gehören zu den grampositiven Bakterien. Viele *Firmicutes* können widerstandsfähige Endosporen bilden. Einige spielen als Krankheitserreger eine Rolle. Zu den *Firmicutes* zählen die Ordnungen der *Bacilli* (überwiegend aerob) und *Clostridia* (anaerob bis aerotolerant). Wichtige Vertreter findet man unter anderem in den Gattungen *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Bacillus* und *Clostridium*.

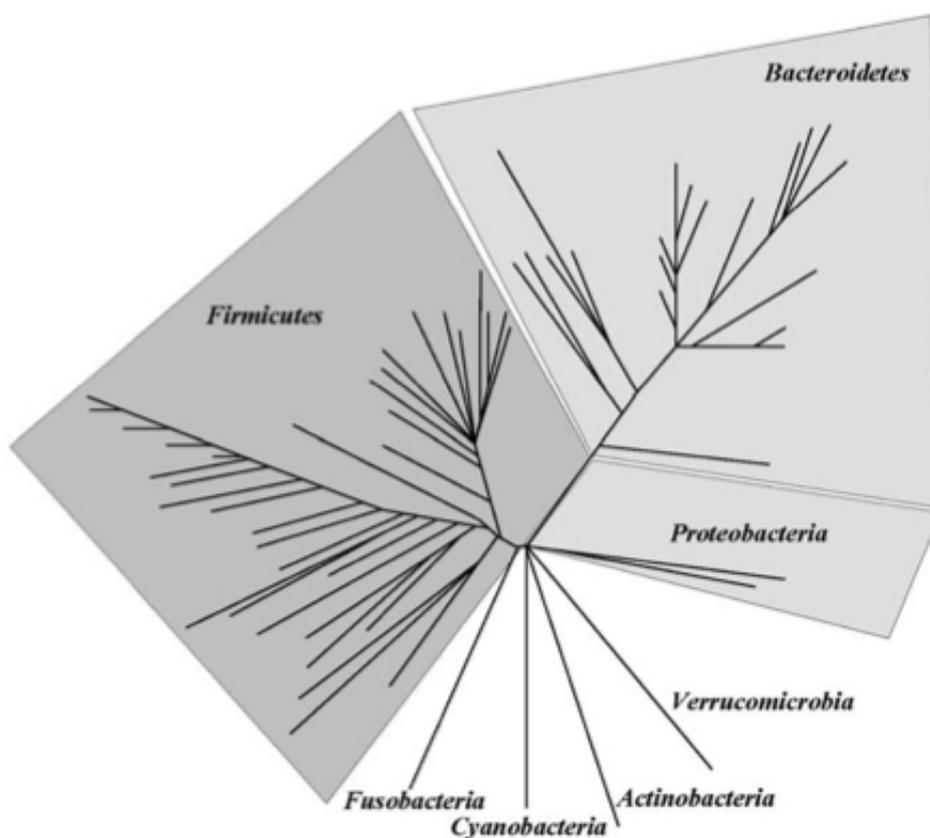


Abbildung 4.3.: Mikrobielle Diversität im menschlichen Darm aus [Turrone u. a., 2008]

Tabelle 4.4.: Systematik darmrelevanter Mikroorganismen

(Auszug aus M. Blaut und G. Loh in [Bischoff, 2009])

| Domäne | Abteilung | Ordnung | Gattung | | |
|---------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| Bakteria | Firmikutes | Clostridiales | Clostridium | | |
| | | | Eubakterium | | |
| | | | Ruminococcus | | |
| | | | | Roseburia | |
| | | | | Butyrivibrio | |
| | | | | Coprococcus | |
| | | | | Faecalibakterium | |
| | | | | Bacillales | Staphylococcus |
| | | | | Lactobacillales | Streptococcus |
| | | | | Lactococcus | |
| Lactobacillus | | | | | |
| Bacteroidetes | | | | Bacteroidales | Bacteroides |
| | | | Prevotella | | |
| | | | Porphyromonas | | |
| | | | Actinobacteria | Bifidobacteriales | Bifidobacterium |
| | | | Coriobacterium | | |
| | | | Atrophobium | | |
| | Proteobacteria | Enterobacteriales | Escherichia | | |
| | Fusobacteria | Fusobacteriales | Fusobacterium | | |

In dieser Studie werden mittels FISH-Analyse im Stuhl Bakterien-Cluster analysiert (siehe Tabelle 2.8 auf Seite 25). Sie geben Hinweis auf das Vorhandensein bestimmter Bakteriengruppen.

Bac303 markiert die **Bacteroides-Gruppe**. Zur Familie der *Bacteroidaceae* zählen ca. 20 Gattungen, am wichtigsten für den Menschen sind die Gattungen *Bacteroides*, *Prevotella* und *Porphyromonas*. Diese Keime sind strikt anaerobe, nicht-sporenbildende, gramnegative Stäbchen und physiologische Schleimhautbewohner. Sie sind fakultativ pathogen und können endogene Infektionen hervorrufen.

Bif164 zeigt die **Gruppe der Bifidobakterien** an. Hierbei handelt es sich um anaerobe, unregelmäßig geformte, apathogene, grampositive Stäbchenbakterien. Die Zusammensetzung der Frauenmilch bewirkt beim Säugling eine bifidogene Flora. Erst unter Kuhmilch und Mischkost entwickelt sich im kindlichen Darm die Besiedelung mit *Enterobacteriaceae* und strikt anaeroben Bakterien.

Chis150 und Clit135 markieren die **Gruppe der Clostridien** [Franks u. a., 1998]. Dies

sind anaerobe, sporenbildende und in der Regel grampositive Stäbchenbakterien. Sie sind ubiquitär im Erdboden, manche Arten gehören zur normalen Darmflora des Menschen. Sie produzieren Toxine, die zur Gewebeschädigung führen und sind mögliche Erreger des Gasbrandes (schwere Wundinfektion).

Zu den **Enterobacteriaceae** (Marker Ec1531) gehören *E.coli*, *Shigellen*, *Salmonellen*, und *Klebsiellen*. Enterobakterien sind gramnegative, sporenlose, fakultativ anaerobe Stäbchen. **Escherichia coli** gehört zur Standardflora im Darmtrakt von Mensch und Tier. Es ist das bestuntersuchte Bakterium. Neben *Staphylococcus aureus* ist *E.coli* für fast die Hälfte aller Septikämien verantwortlich und spielt als Krankheitserreger eine bedeutende Rolle. Es gehört zu den fakultativ pathogenen Keimen. **Shigellen** sind Erreger der bakteriellen Ruhr. Sie sind im Gegensatz zu den meisten anderen Enterobakterien unbeweglich. **Salmonellen** gehören zu den obligat pathogenen Enterobakterien. Sie sind peritrich begeißelt und Erreger der enteritischen und der typhösen Salmonellose. Die Aufnahme erfolgt in der Regel oral über kontaminierte Nahrungsmittel oder Trinkwasser. **Klebsiellen** sind unbewegliche, fakultativ pathogene Keime. Sie können Erreger von respiratorischen und Harnwegs-Infekten sein.

Aus der Gattung **Eubacterium** stammt *Eubacterium rectale* (Marker Erec 482). Eubakterien sind strikt anaerobe, grampositive Stäbchen. Mit dem gleichen Marker werden Bakterien der *Clostridium coccooides* Gruppe erkannt. Diese Gruppe ist eine der vorherrschenden Bakterien-Gruppen im menschlichen Darm. Sie beinhaltet kultivierbare Spezies wie *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia* und *Ruminococcus*, die hoch sauerstoff-sensitive Anaerobier sind. Manche dieser Spezies sind als Butyrat-produzierende Bakterien bekannt und somit wichtig für die Gesunderhaltung des Colon. [Hayashi u. a., 2006]

Eine ganze Reihe **Lactobacillen und Enterococcen** werden durch den Marker Lab158 gekennzeichnet [Harmsen u. a., 1999]. Lactobacillen sind in der Regel lange, grampositive, nicht sporenbildende Stäbchen. Es kommen auch gekrümmte und kokkoide Varianten vor. Sie wachsen am besten unter reduziertem Sauerstoff, d.h. sie sind mikroaerophil. Lactobacillen bilden Laktat, man nennt sie daher auch Milchsäurebakterien. Sie sind keine echten Bazillen, da die Gattung *Bacillus* für aerobe Sporenbildner steht. Der Darm, die Vaginalflora und die Mundhöhle sind natürliche Standorte der Lactobacillen. Sie kommen außerdem als Milchsäureproduzenten in Käse, Sauerkraut, Fleisch- und Wurstwaren vor. Enterococcen kommen (wie der Name schon sagt) im Darm von Mensch und Tier vor. Sie liegen oft paarweise vor oder bilden Ketten. Enterococcen sind wenig pathogen. [Hof u. a., 2000] [Oethinger, 2004]

Sabater-Molina et al. teilen 'gute' und 'schlechte' Darmbakterien wie folgt ein: Unerwünschte Bakterien in der Darmflora gehören zu den Gattungen *Clostridium*, *Veillonella*, *Staphylococcus*, *Proteus*, manchmal auch zu *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Escherichia* und *Streptococcus*. Diese Bakterien produzieren potentiell gefährliche Stoffe für den Wirt (Mensch, Tier), wie zum Beispiel Toxine und cancerogene Substanzen. Sie können pathologische Effekte wie Diarrhoe, Infektion, Leberschäden, Tumorwachstum oder intestinale Fäulnis auslösen.

Als nützliche bzw. günstige Darmflora werden Bakterien der Gattungen *Laktobazillus*, *Bifidobakterium*, *Eubakterium*, manche Bakterien der Gattung *Streptococcus*, *Enterococcus* und *Bacteroides* gesehen. Sie seien nützlich im Hinblick auf Aspekte der Nährstoffversorgung und der Vorbeugung von Erkrankungen. Daher sei ihre Vermehrung im Darm erstrebenswert. [Sabater-Molina u. a., 2009]

Die im Darm vorherrschenden Bakteriengruppen werden durch die Marker Erec482 und Bac303 angezeigt. Bif164 und Lab158 markieren Stämme, denen ein positive Auswirkung auf die Gesundheit ihres Wirts zugesprochen wird. Potentielle Pathogene werden durch Ec1531 und Chis150Clit135 messbar. [Saulnier u. a., 2008]

In vitro und in vivo Studien haben bisher mehrfach gezeigt, dass Prebiotika das Wachstum von Bifidobakterien und Lactobazillen fördern, die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren, sowie einen niedrigeren pH-Wert im Darmlumen zur Folge haben. Außerdem werden pathogene Keime im Wachstum gehemmt. Hierunter fallen beispielsweise *Clostridium spez.*, *E.coli*, *Campylobakter jejuni*, *Enterobakterium spez.*, *Salmonella enteritidis*, oder *S. typhimurium*. [deVrese u. Schrezenmeir, 2008]

Man schätzt derzeit, dass ca. 500 verschiedene Bakterienspezies den menschlichen Darm besiedeln. Lediglich 30-40 Spezies machen allerdings 99% der bakteriellen Zellmasse aus. Neben Bakterien finden sich im Darm auch Archaeen (methan-produzierendes *Methanobrevibacter smithii*) und Eukaryoten (z.B. Hefen).

In der Darmflora gestillter Säuglinge dominieren Bifidobakterien (v.a. *Bifidobakterium infantis*, *B. breve* und *B. longum*). Dies ist auf die humanen Milch-Oligosaccharide in der Muttermilch zurückzuführen. Die Hauptfermentationsprodukte der Bifidobakterien sind Acetat und Laktat. Dadurch entsteht ein saures Milieu im Darmlumen, was einen Selektionsvorteil für die Bifidobakterien darstellt. Die Darmflora nicht gestillter Säuglinge ist komplexer zusammengesetzt und enthält u.a. auch *Bacteroides*, *Staphylokokken*,

E. coli und *Clostridien*. Nach dem Abstillen kommt es zu gravierenden Veränderungen der Darmflora in Richtung einer diversen und stabilen Flora eines Erwachsenen. [Bischoff, 2009]

Wie erwartet erhöht sich durch orale Gabe von Prebiotika in dieser Studie der Anteil an Bifidobakterien und (wenn auch nur tendenziell) an Laktobazillen gemessen durch Bif164 und Lab158. Dies läßt nach Saulnier et al. einen positiven Effekt auf die Gesundheit der Probanden erwarten. Wenn Ec1531 und Chis150Clit135 potentielle Pathogene anzeigen, so ist hier für die Clostridien (Chis150Clit135) keine bemerkenswerte Änderung zwischen den Studienphasen (mit und ohne Prebiotika) zu erkennen. Für die Enterobakterien (Ec1531), zu denen *E.coli*, *Shigellen*, *Salmonellen* und *Klebsiellen* zählen, sind tendenziell niedrigere Werte unter Einnahme der Prebiotika zu beobachten. Erec482 und Bac303, die als Marker der 'Normalflora' beschrieben werden, sind in dieser Studie unter Prebiotika-Gabe deutlich weniger im Stuhl zu finden, die Bacteroides-Gruppe (Bac303) sogar gar nicht. Dies kann auf Verdrängung durch andere Bakterien und den niedrigeren pH Wert zurück geführt werden.

4.6. Das darmassoziierte Immunsystem

Die Barrierefunktion der Darmwand besteht aus mehreren Strukturelementen sowie aus einer großen Anzahl von Immunzellen die entweder in organisierter Form vorliegen oder diffus in der Darmwand verteilt sind.

Sowohl enterale, als auch parenterale Ernährung und dort besonders der Einsatz von Aminosäurelösungen haben einen Einfluss auf die Integrität und damit die Barrierefunktion der Darmmukosa. In in vitro Studien konnte gezeigt werden, dass sie mit der intestinalen Barriere und dem Immunsystem interagieren. [Guzy u. a., 2009]

Durch Falten, Zotten, Krypten und Mikrovilli bietet der Darm eine große Ober- bzw. Austauschfläche (um Faktor 600 vergrößert). Aufgrund dieser großen Oberfläche hat die Darmschleimhaut besondere Bedeutung für das Immunsystem. 70–80 % aller Zellen, die Antikörper produzieren, befinden sich in der Schleimhaut des Darmes. Über die Darmschleimhaut können viele Substanzen aufgenommen werden, gleichzeitig muss der Schutz vor unerwünschten Erregern gewährleistet sein. Dies erfordert ein potentes, differenziert antwortendes Immunsystem.

Das darmassoziierte Immunsystem oder GALT (aus dem Englischen 'gut associated lymphoid tissue') ist der Teil des lymphatischen Systems im Bereich des Darms. Im Darm findet sich die größte Ansammlung von Immunzellen des mukosaassoziierten

Lymphgewebes (MALT, aus dem Englischen 'mucosa associated lymphoid tissue'), ca. 80% aller immunglobulinproduzierenden Zellen, sowie ca. 10% sämtlicher Lymphozyten.

Der Darm stellt somit das größte Immunorgan des Körpers: ausgebreitet ergeben die Schleimhäute eines erwachsenen Menschen die Fläche eines halben Fußballfeldes. Zwei Drittel aller IgA-Plasmazellen sind im Darm konzentriert. Die Darmmukosa enthält in der Epithelschicht und der darunter liegenden Lamina propria unzählige immunkompetente Zellen. Ein Querschnitt durch den Darm, siehe Abbildung 4.4, zeigt auf der Lumenseite (rechts) die Schleimschicht, Schleim produzierende Zellen, Becherzellen, lymphatische Zellen und intraepitheliale Lymphozyten. Auf der basolateralen Seite (links in der Abbildung) finden sich beispielsweise neutrophile Granulozyten, Makrophagen, T-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten, Mastzellen, B-Lymphozyten und Nerven.

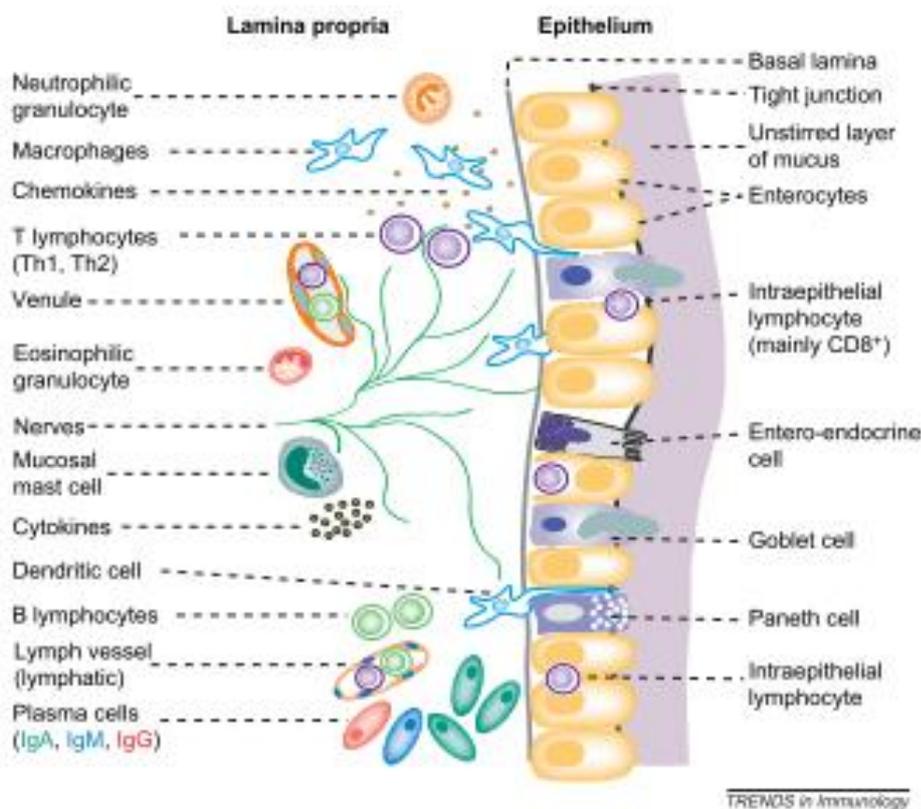


Abbildung 4.4.: Aufbau der Darmwand
links basolaterale Seite; rechts apikale Seite, zum Darmlumen [Pabst, 2006]

In den Krypten des Darmlumens liegen die Panethschen Körnerzellen, welche große Mengen an Defensinen produzieren. Defensine sind für die unspezifische Immunabwehr notwendig. Es handelt sich um kleine Peptide, ca. 35-50 Aminosäuren lang mit 3 intramolekularen Disulfidbrücken. Sie dienen der Abwehr von mikrobiellen Erregern wie Bakterien, aber auch Pilzen und Toxinen. Bei Säugetieren sind Defensine zahlreich auf Haut- und Schleimhautoberflächen zu finden. Sie bilden außerdem einen großen Anteil der Proteine (etwa 30 %) in den Granula der neutrophilen Granulozyten. Offensichtlich wird die Defensinproduktion durch gewisse Bakterienprodukte aus dem Darmlumen reguliert. [Pabst, 2006]

Eine im Tiermodell erzeugte Darmsterilität hat eine schwere Immundefizienz zur Folge. Darmflora und Immunsystem stehen im Zusammenhang. Auch bei der Entstehung verschiedener Krankheitsbilder spielt die Darmflora wahrscheinlich eine Rolle. Dazu gehören die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), das Reizdarmsyndrom, Krebserkrankungen, Allergien und rheumatische Erkrankungen.

Eine funktionierende Darmbarriere ist lebenswichtig. Bereits bei leichten Störungen der Barriere können Bakterien in den Organismus gelangen. Die Folgen können akute Entzündungen sein, die möglicherweise zur Sepsis und im schlimmsten Fall zum Tod führen können. Eine ausgewogene orale Ernährung mit ausreichend Glutamin (Substrat für Enterozyten), Antioxidantien (vor allem Vit C und E), sekundären Pflanzenstoffen (z.B. Phytosterole) und Omega-3-Fettsäuren (z.B. aus Fischöl) kann die Darmbarrierefunktion und damit auch das Immunsystem stärken. Eine Ernährung, angereichert oder versetzt mit solchen Immunsystem-stärkenden Stoffen, nennt man Immunonutrition. [Bischoff, 2006]

4.7. Die Darmbarrierefunktion der Patienten

Die hier untersuchte Patientengruppe könnte besonders von einer Stärkung der Darmbarrierefunktion profitieren, da enterogene Infektionen bei diesen Patienten eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Durch die schwierige nutritive Versorgung, die zum größten Teil parenteral erfolgen muss, sind die Verhältnisse im Darm oft konfus. Es kann zu Fehlbesiedlungen, Überwucherungen, entzündlichen Prozessen und einer gestörten Barrierefunktion kommen. Die Kinder sind dann besonders gefährdet.

Mit einem einfachen und nicht invasiven **Zucker-Resorptions-Test** (SAT = sugar ab-

sorption test) kann der Darm auf seine Permeabilität hin untersucht werden. Dazu wird oral eine Lösung aus Lactulose und Mannitol verabreicht. Dann wird die Konzentration der beiden Stoffe im Urin bestimmt. Lactulose ist das größere Molekül, Mannitol das kleinere. Das Verhältnis Lactulose/Mannitol (L/M) im Urin ist beim Gesunden $<0,09$, da die Permeabilität für Lactulose wesentlich kleiner ist und deutlich mehr Mannitol aufgenommen werden kann. Liegt eine pathologische Situation vor mit erniedrigter Barrierefunktion, erhöht sich der L/M Quotient. Die kann aufgrund einer gesteigerten Resorption des großen Moleküls Lactulose oder einer verminderten Resorption des kleinen Mannitol-Moleküls passieren. [van Elburg u. a., 2003]

Ärzte befinden sich mit der Therapie langfristig parenteral ernährter Patienten immer auf einem sehr schmalen Grad. Einerseits soll versucht werden so viel Nahrung wie möglich oral zu geben und die parenterale Ernährung auszuschleichen. Andererseits muss die Versorgung mit Energie und Nährstoffen sichergestellt sein, damit dem Kind ein adäquates Wachstum und Gedeihen ermöglicht werden kann. Ein limitierender Faktor für die Höhe der Zufuhr an parenteraler Ernährung ist die Lebergesundheit. Nicht selten reagieren die Patienten nach Steigerung der PE mit einer Erhöhung der Transaminasen. Ebenfalls limitiert ist die Anzahl der möglichen venösen Zugänge für die parenterale Ernährung. Ein sorgfältiger Umgang mit dem Katheter und das Arbeiten auf höchstem hygienischem Niveau sind unumgänglich, um den zentralen Venenkatheter so lange wie möglich nutzen zu können.

Bei der Erhöhung der oralen Zufuhr kann es zu einer Überlastung des (Kurz-) Darms und 'dumping' kommen. Dabei gelangt zu viel Nahrung zu schnell in den Dünndarm und es kommt zum 'Durchrauschen' des Chymus, ohne dass der Körper Gelegenheit bekommt, Nährstoffe zu resorbieren.

Um diese Patientengruppe zu unterstützen, ist der Ansatz dieser Studie die Darmbarrierefunktion von enteraler Seite zu stärken. Hierbei gilt es Fehlbesiedlungen zu vermeiden und entzündliche Prozesse zu verhindern. Die Gabe von Prebiotika kann eine Möglichkeit sein, dies zu erreichen. Auch der Einsatz von Probiotika kann hier diskutiert werden. Allerdings sollte dabei bedacht werden, dass es sich um lebende Keime handelt, die bei schlechter Barrierefunktion in den Blutkreislauf gelangen und Infektionen bzw. Sepsis verursachen könnten. Für diese Studie haben wir uns bewusst gegen den Einsatz von Probiotika entschieden.

Von parenteraler Seite sollte sichergestellt sein, dass der Patient mit allen notwendigen Nährstoffen und Energie versorgt ist. Auch hier können Lösungen mit immunwirksamen

Inhaltsstoffen wie z.B. ω -3 Fettsäuren und Glutamin eingesetzt werden.

Die in dieser Studie gezeigten Tendenzen zu niedrigeren Entzündungswerten unter Prebiotikagabe und das tendenziell seltenere Verabreichen von Antibiotika sprechen durchaus für eine positive Beeinflussung der Gesamtsituation der Patienten. Ein Permeabilitätstest (SAT) vor und nach der Intervention mit Prebiotika und Placebo wäre für diese Studie interessant gewesen. Der multizentrische Ansatz erschwert allerdings eine solche Untersuchung, daher war es für diese Studie nicht umsetzbar. Diese Idee sollte für eine Folgestudie aufgegriffen werden.

4.8. Prebiotika und das intestinale Immunsystem

Enterozyten haben resorptive und digestive Funktionen. Sie sind aber neben den Immunzellen der Lamina propria in der Darmwand zusätzlich auch an Immunreaktionen der Darmmukosa beteiligt. Zwischen Darmepithel und Zellen der Lamina propria findet ein 'cross-talk' statt. Es interagieren funktionelle Einflüsse (Nahrung, bakterielle Flora) und endogenes Immunsystem. [Zimmer u. Rodeck, 2008]



Abbildung 4.5.: Cross-talk: Intestinales Bakterium interagiert mit Mikrovilli auf der Dünndarmoberfläche
(aus [Forchielli u. Walker, 2005], elektronen-mikroskopische Aufnahme)

Prebiotika können indirekte und direkte Effekte auf die Entwicklung der Abwehr in ihrem Wirtsorganismus haben.

Indirekte Auswirkungen:

Prebiotika gelangen unverdaut in den Dickdarm, dienen dort probiotischen Keimen

(Bifidobakterien und Laktobazillen) als Nahrung und sorgen auf diesem Weg für deren Vermehrung. Probiotische Keime können so pathologische Keime verdrängen. Außerdem entstehen beim Abbau der Prebiotika kurzkettige Fettsäuren (vor allem Laktat, Butyrat, Propionat und Acetat), die den intraluminalen pH-Wert Richtung pH 5 senken und vielen Pathogenen kein gutes Wachstumsmilieu bieten. Den kurzkettigen Fettsäuren werden Zusatzfunktionen als Energiequelle für die Colozyten und als Stimulus für bakteriell-epitheliale cross-talk Events zugeschrieben. Ein Beispiel für ein cross-talk Ereignis ist die Hochregulation von Toll-like receptors, einer Gruppe von Transmembran-Proteinen.

Es liegen bisher noch keine Langzeitstudien-Ergebnisse vor, die die positiven Effekte der Verdrängung pathogener Keime auch auf lange Sicht beweisen. Eine Gewöhnung der unerwünschten Keime an das saure Milieu und die Nährsubstrate wäre denkbar. [Forchielli u. Walker, 2005]

Direkte Auswirkungen:

Neuere Studien zeigen, dass Prebiotika direkt im intestinalen Lumen agieren können und so den Darm vor Infektion, Entzündung und Diarrhoe schützen. Pathogene müssen zu ihrer Vermehrung an der Darmwand anheften können (Adhärenz). Dies funktioniert über Glykokonjugate auf Glykoproteinen und Lipiden der Mikrovillus-Membran. An dieser Stelle greifen Prebiotika ein. Die Endzucker-Moleküle der Oligosaccharide, z.B. Oligofruktose, können an die Bakterien binden und so ihre Anheftung an die Membran verhindern. Ohne diese Adhärenz können die Pathogene keine Krankheiten am Epithel verursachen.

Des Weiteren konnte eine direkte Auswirkung von Prebiotika auf die Stimulation der Hochregulation von regulatorischen (Interleukin-10) und protektiven (INF- γ) Zytokinen nachgewiesen werden. [Forchielli u. Walker, 2005]

4.9. Prebiotika in der Ernährung von Säuglingen

Gestillte Säuglinge haben eine intestinale Flora, in der Bifidobakterien dominieren und der pH-Wert mit knapp unter 6 niedrig ist [Knol u. a., 2005]. Stillen ist nach wie vor der Goldstandard für die Ernährung von Säuglingen [Koletzko u. a., 2008] [Koletzko u. a., 2010]. Kann ein Kind nicht gestillt werden, bietet die Industrie ein großes Sortiment an Milchnahrungen für Säuglinge. Ziel aktueller Forschung ist es, eine Nahrung zu entwickeln, die im Darm des Säuglings ein intestinales Milieu erzeugt, welches dem eines gestillten Kindes möglichst nahe kommt. Mit einer Kombination aus Galakto- und

Fructooligosacchariden (GOS/FOS) im Verhältnis 9:1 wurden bisher gute Ergebnisse erzielt.

In einer randomisierten, doppelblind und placebokontrollierten Studie aus dem Jahr 2005 wurden 2 Gruppen von Säuglingen mit einer GOS/FOS Nahrung (0,8 g Prebiotika/100 ml) oder einer Standardformula ohne Prebiotika (als Placebo) gefüttert. Beide Gruppen wurden anschließend mit einer dritten Gruppe gestillter Säuglinge verglichen. Bereits nach 6 Wochen fanden sich in der GOS/FOS Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant höhere Gehalte an Bifidobakterien im Stuhl. Der mittlere Stuhl-pH war niedriger, der Anteil an Acetat im Stuhl höher und an Propionat niedriger. Diese Änderung im Gehalt an SCFA, Laktat und dem pH Wert kommt dem Fermentationsprofil gestillter Säuglinge deutlich näher, als das Profil der mit Formula ernährten Säuglinge. [Knol u. a., 2005]

Die GOS/FOS Mischung wurde weiterentwickelt und um eine Komponente erweitert: GOS, FOS plus saure Oligosaccharide (AOS), die aus der Hydrolyse von Pektin stammen. Human-Milch enthält 75-85% neutrale und 15-25% saure OS. Analog dazu besteht die neue GOS/FOS/AOS-Mischung aus 80% neutralen GOS/FOS (im Verhältnis 9:1) und 20% AOS. In einer Studie mit 46 Reifgeborenen erwiesen sich saure OS als gut verträglich, hatten aber als alleiniges Substrat in der Säuglingsnahrung keine Auswirkung auf die Anzahl der Bifidobakterien und Laktobazillen im Stuhl. Wie die GOS/FOS/AOS-Mischung führten auch AOS alleine zu einer weicheren Stuhlkonsistenz. Der fäkale pH war in der Kontrollgruppe (keine OS Supplementierung) im Verlauf von 6 Wochen erhöht, blieb konstant in der AOS-Gruppe und sank in der GOS/FOS/AOS-Gruppe. [Fanaro u. a., 2005]

Stillen bietet Säuglingen die Aufnahme von immun-wirksamen Substanzen (Immunglobuline, Oligosaccharide), die sich positiv auf die Zusammensetzung der Darmflora, das Immunsystem und die Entwicklung des Kindes auswirken. Auch im Bereich Allergie-Prävention ist Muttermilch der Goldstandard.

Die Industrie versucht seit langem einen Ersatz für Frauenmilch zu entwickeln. Die Oligosaccharide (OS) der humanen Milch sind sehr komplex und lassen sich synthetisch nicht nachbauen. Daher wird versucht OS einzusetzen, die eine ähnliche Wirkung erzeugen. Des Weiteren wird mit beispielsweise Prebiotika geforscht mit der Fragestellung, ob sie nicht auch anderen Gruppen einen Benefit bringen. Das war auch Ansatz für diese Arbeit. Verwendet wurde die von Fanaro beschriebene GOS/FOS/AOS Mischung. [Fanaro u. a., 2005]

4.10. Darmflora-modulierende Substanzen

Langzeitig parenteral ernährte Kinder und Jugendliche sind häufig unter Antibiotika-Therapie. Der Einfluss von Antibiotika auf die Messparameter der Studie und die von manchen Patienten noch zusätzlich eingenommenen Darmflora-modulierenden Substanzen werden hier genauer betrachtet.

Einfluss von Antibiotika:

In der statistischen Auswertung findet sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika. In der Phase unter Prebiotika werden aber tendenziell seltener Antibiotika verabreicht. Im Stuhl finden sich unter Prebiotikagabe tendenziell höhere Anteile von Bifidobakterien. Teilt man die Stuhlproben des Kollektives auf in 'ohne Antibiotikagabe' und 'mit Antibiotikagabe' in den 3 Monaten vor Probenahme, so findet sich der Unterschied in der Bifidobakterienkonzentration nur in der 'ohne Antibiotikagabe'-Gruppe. Die Proben der Kinder, die Antibiotika nehmen mussten, weisen immer noch höhere Bifidobakterienkonzentrationen unter Prebiotika auf, aber der Unterschied zur Placebogruppe ist nicht mehr so deutlich. Dies erklärt sich aus der Darmflora-verändernden Wirkung von Antibiotika. Es ist leider nicht umsetzbar, den Zeitpunkt der Antibiotikagabe, sowie das genaue Präparat und seine Auswirkung in die statistische Auswertung mit einfließen zu lassen.

Weiter Darmflora-modulierende Substanzen:

Eine zusätzliche Ungenauigkeit der Studie wird durch die parallele Einnahme von anderen Darmflora-modulierenden Substanzen (in der Regel Probiotika wie z.B. LGG) erzeugt. Die Probanden werden zwar gebeten während der Interventionsstudie auf zusätzliche Pro- oder Prebiotika zu verzichten, aber die meisten Eltern sind nicht bereit eine bereits länger verabreichte Substanz für die Dauer der Studie abzusetzen. Aufgrund der ohnehin niedrigen Probandenzahl werden sie nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Vor Beginn der Studie geben knapp 1/3 der Eltern an, dass ihr Kind andere Pro- oder Prebiotika zu sich nimmt. Vor Beginn der 2. Studienphase (nach der Auswaschphase) sind es sogar fast die Hälfte. In der ersten Phase der Studie verteilt sich die Einnahme zusätzlich modulierender Substanzen gleichmäßig auf die beiden Sachets. In der 2. Phase nehmen 5 der 6 Probanden mit zusätzlicher Supplementierung Prebiotika und nur einer das Placebo.

Die Einnahme von Darmflora-modulierenden Substanzen ist in Tabelle C.1 ab Seite C-2 dokumentiert.

Die Einnahme wird per Fragebogen jeweils zu Beginn der 1. und der 2. Studienphase erfasst. Folgende Präparate werden angegeben:

- **VSL 3®**(oder VSL# 3) (von sigma-tau Arzneimittel GmbH, Düsseldorf) ist ein pulverförmiges, probiotisches Nahrungsergänzungsmittel aus acht verschiedenen, vermehrungsfähigen Milchsäurebakterienstämmen: *Lactobacillus acidophilus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobakterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* und *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*.

Weder der Hersteller, noch der Vertrieb dieses Produktes in Deutschland ist darüber informiert, wofür die drei Buchstaben VSL stehen. Internetrecherchen und telefonische Kontaktaufnahme brachten keine Antwort auf diese Frage.

In mehreren Studien erweist sich VSL# 3 als effektiv in der Vorbeugung einer akuten Pouchitis³, sowie in der Aufrechterhaltung der Remissionsphase nach antibakterieller Behandlung der akuten Pouchitis [Chapman u. a., 2007]. Außerdem wirkt sich die probiotische Mischung günstig auf die Induktion und Aufrechterhaltung der Remission in der Therapie von Kindern mit Colitis ulcerosa aus. [Miele u. a., 2009; Huynh u. a., 2008]

- **LGG** steht für *Lactobacillus rhamnosus GG* (nach den Entdeckern *Goldin* und *Gorbach*). LGG ist das best untersuchte Milchsäurebakterium weltweit [Reid, 1999]. Es ist ein grampositives und Katalase-negatives, stäbchenförmiges Bakterium und wird der Gattung *Lactobacillus*, Art *rhamnosus* zugeteilt. Obwohl nicht alle Studien placebo-kontrolliert durchgeführt und optimal designt sind, gibt es einen deutlichen Hinweis, dass oral verabreichte LGG sich im Darm ansiedeln und Diarrhoen reduzieren können. [Reid, 1999]

- Unter **Biestmilch** versteht man die Kolostralmilch der Kuh zu Beginn der Laktation. Bovine Kolostralmilch (auch Vormilch der Kuh, Kolostrum oder Biestmilch) wird durch ihren hohen Gehalt an Immunglobulinen, insbesondere IgG, eine immunstärkende Wirkung zugeschrieben. Aufgrund dieser Wirkung finden sich immer mehr Kolostrum enthaltende Nahrungsergänzungsmittel auf dem weltweiten Markt (Hersteller u.a. Trixsters GmbH, Wiesbaden). [Indyk, 2006]

Es ist länger bekannt, dass bovines Kolostrum beim Menschen therapeutischen Effekt hat, besonders bei gastrointestinalen Infektionen. Erst in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts gelang es, stabile, standardisierte Kolostrum-Produkte herzustellen.

³Entzündung nach operativer Anastomisierung von 2 Darmabschnitten mit Reservoirbildung (pouch = Beutel)

[Struff u. Sprotte, 2007] Die orale Applikation dieser Kolostrum-Konzentrate erwies sich wirksam in der Prävention von gram(-) septischem Schock, ausgelöst durch den Einfluss von Lipopolysacchariden aus dem Darm. Außerdem wurden inflammatorische Parameter wie IL-6 und CrP⁴ vermindert. [Struff u. Sprotte, 2008]

- **Perenterol**®(von CELLTECH Pharma GmbH & Co. KG, Essen) ist einer der Handelsnamen von *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii*, verwandt mit der Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*), in Pulver- oder Kapselform. *S. boulardii* wurde in den 1950er Jahren erstmals aus Litchis (*Litchi chinensis*) isoliert und zur Behandlung von Diarrhoe eingesetzt. Der Hefestamm hat eine ungewöhnlich hohe optimale Wachstumstemperatur bei 37°C. Er ist in der Lage im Colon rasch hohe Konzentrationen zu erreichen und transloziert nicht leicht aus dem Verdauungstrakt. [McFarland u. Bernasconi, 1993]

- **Benefiber**®(von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) ist ein pflanzliches Nahrungsergänzungsmittel und enthält lösliche Ballaststoffe aus der Guarbohne (*Cyamopsis tetragonolobus*). Das teilhydrolysierte Guargummi wird von den Bakterien im Colon fermentiert. Dabei entstehen kurzkettige Fettsäuren, welche die Absorption von Salzen und Wasser im Colon beschleunigen. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Benefiber mit einer oralen Rehydratationslösung die Dauer und die Stuhlmenge in nicht-Cholera-bedingter Diarrhoe reduziert. Es wird daher zur Therapie der akuten Diarrhoe empfohlen. [Alam u. a., 2000]

- **Actimel**®(von DANONE GmbH, Haar) ist ein Joghurtdrink, der *Lactobacillus casei defensis* (DN-114001) enthält. Dieser Stamm gilt als widerstandsfähig gegenüber Magen- und Gallensäuren und kann so auf oralem Weg in größerer Konzentration noch in den Darm gelangen. Laut Hersteller enthält jede Flasche 10 Milliarden Kulturen. Studien zeigten eine positive Auswirkung auf die Inzidenz von Infektionen bei Kindern [Cobo-Sanz u. a., 2006] und bessere Therapieerfolge bei der Eradikation von *Helicobacter pylori* aus dem Magen [Sýkora u. a., 2005].

- **Omniflora N**®(von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) ist Gemisch aus jeweils 25 mg *Lactobacillus gasseri* und 25 mg *Bifidobacterium longum* in einer Hartkapsel. Das entspricht pro Bakterium jeweils 8×10^8 bis 8×10^9 KBE/g mit Rest-Kulturmedium. Ausgangsstoffe der Rest-Kulturmedien sind H-Vollmilch, Pepton, Natriumhydroxid, Natriumkarbonat, Calciumkarbonat, Ascorbinsäure, Lactose-Monohydrat, Sucrose und Ge-

⁴Interleukin-6 und C-reaktives Protein

latine. Die beiden Milchsäurebakterien sollen den Aufbau der Darmflora und die Darmfunktion unterstützen. Indikationen zur Einnahme von Omniflora N sind Darmträchtigkeit und Durchfall. Geeignet ist das Präparat für Kinder ab 1 Jahr und Erwachsene.

Die Einnahme der beschriebenen Substanzen könnte die gemessenen positiven Auswirkungen unter Einnahme der Prebiotika künstlich verstärken und damit die auf die Einnahme der Prebiotika zurück geführten Studienergebnisse verfälschen. Es wäre sinnvoll gewesen, in jedem Fragebogen zusätzlich eingenommene Pre- oder Probiotika zu erfragen. Dies ist im Studienkonzept leider zu Beginn der beiden Phasen vorgesehen. Für eine eventuelle Folgestudie sollten die Eltern entweder mehr motiviert werden auf zusätzliche Präparate zu verzichten, oder ihre Teilnahme von vorn herein ausgeschlossen werden. Generell wären größere Fallzahlen natürlich wünschenswert. Duldet man für eine folgende Studie die zusätzliche Einnahme von Pre- und Probiotika, sollten die genauen Einnahmezeiträume erfasst werden. In der vorliegenden Studie wurde nur zu Beginn der jeweiligen Phase (Prebiotika oder Placebo) nach zusätzlicher Einnahme gefragt. Doch selbst mit dem Wissen der genauen zusätzlichen Einnahmezeiträume und Präparate bleibt eine Auswertung der Analyseergebnisse schwierig. Aufgrund der Verteilung der Patienten, die zusätzliche Präparate einnehmen und aufgrund der Unregelmäßigkeit der zusätzlichen Einnahme, wird für die statistische Auswertung dieser Studie dieser Aspekt vernachlässigt. Die Einnahme der Prebiotika bzw. des Placebos ist im Gegensatz dazu konstant. Bei der Bewertung der Ergebnisse sollte dies berücksichtigt werden.

4.11. Langzeitig parenteral ernährte Kinder - ein heterogenes Kollektiv

In der vorliegenden Studie wurden initial 19 Kinder eingeschlossen, von denen 13 die Studie nach über 1 Jahr Interventionszeit erfolgreich abschlossen. Natürlich wäre eine größere **Anzahl langzeitig parenteral ernährter pädiatrischer Patienten** wünschenswert gewesen. Derzeit wird die Gesamtzahl dieser Kinder und Jugendlichen in Deutschland auf ca. 150 geschätzt. Onkologische Patienten, die zeitweise auch einer parenteralen Ernährung (PE) bedürfen können, sind dabei nicht mit eingeschlossen. Durch die Einschlusskriterien 'Kurzdarmsyndrom' und 'enterale Transportstörung', 'orale Nahrungszufuhr' und 'Dauer der PE von noch mindestens 1 Jahr' fallen eine Reihe dieser geschätzten 150 Patienten weg. Nicht jede Familie ist in der Lage, zu ihrem

ohnehin schon anstrengenden Alltag mit der täglichen medizinischen Versorgung des kranken Kindes noch den Anforderungen einer Studie gerecht zu werden. Im Falle einer Teilnahme muss das kranke Kind täglich motiviert werden, die Sachets mit Prebiotika oder Maltodextrin zu konsumieren, Fragebögen müssen ausgefüllt, Verläufe dokumentiert und Termine mit der Studienleitung und dem Kinderarzt koordiniert werden. Für manche Familien ist das nicht leistbar. So gesehen ist die erfolgreiche und komplette Teilnahme von 13 Probanden/Familien als durchaus positiv zu werten!

Dennoch ist es schwierig mit einem 13 Patienten umfassenden Kollektiv **statistisch signifikante Aussagen** zu bekommen. Erschwerend kommt außerdem noch hinzu, dass die Probanden eine Altersspanne von 1-13 Jahren aufweisen und sich hinsichtlich ihrer (Dünn-)Darmlängen und der Menge der zugeführten oralen Nahrung, sowie der Infusion erheblich unterscheiden.

Es ist nicht gerechtfertigt, eine Studie aufgrund weniger und heterogener Probanden gar nicht erst durchzuführen. Das Kollektiv der langfristig parenteral ernährten Kinder war noch nie homogen. Vielmehr macht die **Verschiedenheit der Probanden** deutlich, dass die Interpretation der Ergebnisse mit Bedacht anzugehen ist. Ein statistisch signifikantes Ergebnis, eine Tendenz, sowie eine Beobachtung sind als Hinweis und nicht als unumstößliche Tatsache zu interpretieren! Gewonnene Erkenntnisse sollten in weiterführenden Studien überprüft werden, wenn möglich mit größerer Probandenzahl. Es muss immer im Einzelfall geprüft werden, wie ein Patient auf eine Änderung in der Versorgung (in diesem Fall der oralen Gabe von Prebiotika) reagiert. Im Rahmen dieser Studie reagierte ein 2,5 jähriges Mädchen auf Maltodextrin (Placebo und auch als Trägersubstanz in der Prebiotikamischung) mit einer so massiven Eindickung des Stuhls, dass das Stoma der Patientin nicht mehr richtig förderte. Auch eine geringere Dosierung des Pulvers half nur wenig. In diesem Fall musste die Studie für diese Patientin vorzeitig beendet werden. Eine festere Stuhlkonsistenz ist in dieser Patientengruppe im allgemeinen sehr wünschenswert. Durchfälle sind eines der zentralen Probleme von Kindern und Jugendlichen mit Kurzdarmsyndrom.

Fast alle Patienten unter langzeitiger PE nehmen auch oral Nahrung zu sich. Teilweise sogar in sehr beachtlichen Mengen. Aufgrund der schlechten Verwertbarkeit durch den anormalen Gastrointestinaltrakt und die meist sehr kurze Passagezeit kann der Körper jedoch nicht genug Nährstoffe aus dem Chymus ziehen. Diarrhoen sind ein weit verbreitetes Symptom in dieser Patientengruppe.

Durch die gestörte Darmpassage kommt es häufig zu **bakterieller Fehlbesiedlung**. Hierbei können sich pathogene Keime im Colon und ggf. auch in noch vorhandenen Dünndarmabschnitten unverhältnismäßig stark vermehren. Ein neutraler oder gar alka-

lischer pH Wert im Colon kann eine pathogene Bakterienflora fördern. Daher ist eine Absenkung des fecalen pH-Wertes auf einen Wert um pH 5,5-6 (ähnlich dem gestillter Säuglinge) wünschenswert.

4.12. Einzelfallbetrachtung

Die Probanden bzw. Patienten können sich hinsichtlich ihres Alters, Ernährungs- und Gesundheitszustandes deutlich unterscheiden. Daher werden im Folgenden die Analyseergebnisse aus den Fragebögen, den Blut- und Stuhlproben für jeden Patienten einzeln hinsichtlich der Frage nach Unterschieden zwischen den Messwerten und Beobachtungen der Eltern unter Prebiotika und Placebo untersucht. Hierbei werden besonders die Anmerkungen der Eltern aus den Fragebögen berücksichtigt. Graphisch dargestellt sind die Ergebnisse der Einzelfallbetrachtung im Anhang ab Seite C-9.

Patient 1:

Patient Nr. 1 ist männlich, bei Beginn der Studie 1,5 Jahre alt. Sowohl mit seiner Größe, als auch mit seinem Gewicht liegt er mehr als 4 Standardabweichungen (SDS = standard deviation score) unter den Werten gleichaltriger, gesunder Jungen.

Patient 1 startet mit den Prebiotika, dann folgt Maltodextrin. Es liegen Daten von allen 5 Beobachtungszeitpunkten (P0 bis P4) vor. Das Kind nimmt vermutlich durchgehend Probiotika (VSL#3) ein. Einzelne Infektionsmerkmale tauchen bei P0 bis P4 auf. Antibiotika werden in jedem Beobachtungszeitraum gegeben. Im Beschwerdeprotokoll wird Dauerdurchfall, Blähungen und Erbrechen berichtet. Unter Prebiotika-Gabe wird einmal kein Fieber und einmal keine Bauchschmerzen angegeben. Unter Placebo-Gabe tauchen jeweils alle Beschwerden auf. Die Stuhlkonsistenz ist unter Prebiotika besser, d.h. geformt. Unter Maltodextrin und in P0 und P2_0 (ohne Supplementierung) wird der Stuhl jeweils als wässrig beschrieben. Die CrP Werte im Blut sind unter Prebiotika im oberen Normalbereich, unter Placebo und ohne Supplementierung darüber.

Im Fragebogen geben die Eltern an, dass es dem Jungen unter Prebiotika erst unverändert, dann besser gehe. Unter Placebo gehe es ihm erst schlechter, dann unverändert. Fazit: Für Patient 1 wird unter Gabe von Prebiotika generell besseres Wohlbefinden und verbesserte Stuhlkonsistenz berichtet. Die Entzündungsparameter sind niedriger.

Patient 2:

Der Patient Nr. 2 ist 4,3 Jahre alt bei Beginn der Studie und männlichen Geschlechts. Mit der Körpergröße und dem Gewicht liegt er im unteren Normalbereich um -2 SDS.

Er beginnt mit der Einnahme des Placebo. Leider ist die Kommunikation mit der Familie sehr schwierig. Die Mutter ist zwar bemüht, scheint aber mit der Gesamtsituation sehr überfordert. Das Einsenden des Fragebogens zum Beobachtungszeitpunkt 1 schafft sie nicht. Wir bieten ihr an, die Befragung mit ihr telefonisch durchzuführen. Aus dem Interview stammen die Fragebogendaten zum Zeitpunkt 2. Danach ist die Familie nicht mehr erreichbar. Weder telefonisch, noch per email oder Post. Daher wird Patient 2 nach Beobachtungszeitpunkt 2 zum Dropout.

Beschwerden habe der Junge zu keiner Zeit gehabt. In den 3 Monaten vor Beobachtungszeitpunkt 2 werden Antibiotika gegeben. Unter Maltodextrin wird von vereinzelt Durchfällen berichtet, die vor Beginn der Studie nicht auftreten. Die Stuhlkonsistenz sei schmierig bis geformt. Die Blutwerte liegen im Normbereich.

Fazit: Dropout. Ein Vergleich mit Werten unter Prebiotika-Gabe ist bei diesem Patienten leider nicht möglich.

Patient 3:

Patient Nr. 3 ist männlich und beim Studienstart 4,6 Jahre alt. Er beginnt mit der Einnahme des Placebo und seine Körpergröße liegt während der Studienzeit um -1 SDS, sein Gewicht um -2 SDS. Die Blutwerte in den beiden Phasen unterscheiden sich nicht signifikant.

Vom Beobachtungszeitpunkt 2 fehlt der Fragebogen, sonst liegen alle Daten des Patienten vor. Es wird stets von Fieber berichtet, außer zu P3 unter Prebiotika. Unter Prebiotika treten jeweils einmal Übelkeit, Erbrechen und Blähungen auf, unter Placebo nicht (allerdings liegt hier nur P1 vor). Außer zu P3 unter Prebiotika ist der Patient immer in den 3 Monaten Beobachtungszeitraum mit Antibiotika behandelt. Sowohl unter Placebo als auch unter Prebiotika wird einmal von 1-2 Durchfällen pro 3 Monate berichtet. Die Stuhlkonsistenz wird stets als schmierig beschrieben. Unter Placebo können die Eltern die Veränderung des Gesundheitszustandes des Kindes nicht einschätzen, unter Prebiotika-Gabe wird 2 mal berichtet, dass es dem Kind besser ginge seit der Einnahme des Sachets N. Zu allen 3 dokumentierten Beobachtungszeitpunkten (P1, P3 und P4) vermuten die Eltern die Gabe des Prebiotikums.

Fazit: Es wird eine Antibiotika-freie Episode unter Prebiotika-Gabe und subjektive Besserung des Gesundheitszustandes berichtet.

Patient 4:

Dieser Patient ist männlich, 11,8 Jahre alt und wird seit seinem 3. Lebensjahr parenteral ernährt. Gewicht und Größe liegen im unteren Normbereich. Der Junge empfindet die

Einnahme von Sachet N als sehr unangenehm und geschmacksstörend. Bereits wenige Tage nach dem Beginn der Einnahme entscheidet er sich zum Abbruch der Studie.

Fazit: Dropout.

Patient 5:

Seit seinem 10. Lebensmonat ist Patient 5 parenteral ernährt. Er ist männlich, 9,8 Jahre alt und liegt mit den anthropometrischen Daten erfreulicherweise um die 50. Perzentile. Patient 5 startet mit dem Placebo. Die Mutter berichtet sowohl vor Beginn der Studie, als auch unter den beiden Erhebungszeitpunkten P1 und P2 unter Maltodextrin von Übelkeit und Erbrechen. Vor Studienbeginn und unter Prebiotika (P3 und P4) vermerkt sie Blähungen, Bauchschmerzen und Durchfall. Unter Placebo tauchen diese Beschwerden nicht auf, außer Durchfall zum Zeitpunkt P1. Antibiotika werden nur in den 3 Monaten vor P2 unter Placebo gegeben. Die Stuhlkonsistenz wird zu allen 5 Beobachtungszeitpunkten als wässrig beschrieben und das Auftreten von Durchfall mit permanent eingetragen.

Der Patient leidet an chronischem Husten. In P4 unter Prebiotika bekommt er zusätzlich Cortison.

Übelkeit und Erbrechen ist nach dem Wechsel auf die Prebiotika verschwunden, dafür wird wie vor Studienbeginn von Blähungen, Bauchschmerzen und Durchfall berichtet.

Fazit: Die Mutter gibt stets an, dass sie eine Veränderung des Gesundheitszustandes ihres Sohnes derzeit nicht beurteilen kann. Auch die Daten zeigen zu keiner Zeit Unterschiede zwischen den beiden Phasen.

Patientin 6:

Das Mädchen ist zu Beginn der Studie 5,9 Jahre alt und mit ihrer Größe und Gewicht knapp unter -2 SDS. Sie beginnt mit den Prebiotika. Von P1 liegen keine Blutwerte vor. Die Patientin beendet die Studie bereits nach der Hälfte der Zeit, also nach P2. Die Mutter begründet dies damit, dass das Mädchen sehr aktiv und viel unterwegs sei. Wochenenden werden auch außerhalb verbracht. Sie kann die Sachet-Einnahme nicht kontrollieren. Außerdem wird während der ersten Phase der Studie ein Geschwisterkind geboren, welches zusätzlich die mütterliche Kapazität beansprucht.

Vor Beginn der Studie wird von Blähungen, Bauchschmerzen und Durchfall berichtet. Unter Einnahme der Prebiotika verschwinden die Bauchschmerzen, Blähungen werden unter P2 vermerkt, Durchfälle werden zu jedem Zeitpunkt eingetragen. Im Gegensatz zu vor Beginn der Studie (P0) wird unter P1 und P2 von Erbrechen berichtet. Fieber und Übelkeit tauchen bei P1 auf.

Antibiotika werden zu P0 und P1 eingenommen. In P2 wird etwas seltener von Durchfällen berichtet, die Stuhlkonsistenz wird aber stets als schmierig beschrieben.

Fazit: Aufgrund des Studienabbruchs ist ein Vergleich mit der Placebo-Phase leider nicht möglich.

Patientin 7:

Patientin 7 ist bei Studienstart 1,1 Jahre alt und seit Geburt parenteral ernährt. Sie beginnt mit Maltodextrin und beendet auch die 2. Studienphase unter Prebiotika. Abgesehen von der Messung der Größe vor Beginn der Studie sind alle folgenden Messparameter (anthropometrische sowie Blutparameter) im Normbereich.

Nach den Angaben im Fragebogen leidet die Patientin nie unter Fieber, Übelkeit und Bauchschmerzen. Von Erbrechen wird nur unter Placebo zu P2 berichtet. Blähungen treten immer, außer zu P2, auf. Das Auftreten von Durchfall wird zu jedem Beobachtungszeitpunkt beschrieben. Die Patientin bekommt in jedem Beobachtungszeitraum Antibiotika. Die Durchfallhäufigkeit wird stets mit 'mehr als 2 mal' angegeben und die Konsistenz als 'schmierig' bis 'geformt'.

Fazit: Bei dieser Patientin sind die Angaben zu jedem Beobachtungszeitpunkt exakt gleich. Es lassen sich keinerlei Unterschiede zwischen den Sachets feststellen.

Patientin 8:

Sie ist seit ihrer Geburt unter PE und zum Studienbeginn 7,1 Jahre alt. Darmflora modulierende Substanzen nimmt sie zusätzlich zu den Studiensachets nicht ein. Die klinisch-chemischen Parameter sind weitgehend im Normbereich und unterscheiden sich nicht zwischen den beiden Sachets. Während der gesamten Studienphase liegt sie mit ihrer Größe zwischen -1 und -2 SDS, mit dem Gewicht zwischen 0 und -1 SDS. Die Patientin beginnt mit den Prebiotika und beendet auch die Placebo-Phase komplett. Für die anthropometrischen Daten fällt auf, dass diese in der 1. Studienphase (unter Prebiotika) näher am Durchschnitt sind, als unter Placebo-Gabe. Dort sind Größe und Gewicht weiter im Minusbereich. Zum Zeitpunkt P1 unter Prebiotika gibt die Mutter an, dass ihre Tochter 2 mal Nesselsucht und 2 mal eine starke Erkältung gehabt hat. Sie überlegt, ob sie durch die Studiensachets anfälliger sei. Zu P2 gibt sie allerdings an, dass sie den Eindruck habe, es gehe ihrer Tochter unter der Einnahme der Sachets N (Prebiotika) besser. Zu P3 unter Placebo vermerkt sie eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes Ihrer Tochter zur Phase vorher. Das Mädchen hat eine Harnwegsinfektion und bekommt Antibiotika. Zu P4 gibt es keine besonderen Vorkommnisse.

Fazit: Die klinisch-chemischen Parameter zeigen keinen Unterschied zwischen den beiden Studienphasen. Die Patientin könnte auf die Prebiotika immunologisch reagiert haben und scheint aber nach der subjektiven Einschätzung der Mutter insgesamt davon profitiert zu haben. Nach dem Umstieg auf das Placebo wurde der Gesundheitszustand als deutlich verschlechtert beschrieben.

Patientin 9:

Das Alter der Patientin zum Start der Studie liegt bei 6,8 Jahren. Sie ist seit ihrer Geburt unter PE und nimmt während der Studiendauer keine weiteren Flora-modulierenden Substanzen zu sich. Während der Auswaschphase nimmt die Patientin jedoch Omniflora ein. Sie beginnt mit dem Placebo und beendet die Studie mit der Prebiotika-Einnahme. In den klinisch-chemischen Parametern und den anthropometrischen Daten sind keine Unterschiede zwischen den beiden Phasen erkennbar. Zu P1 unter Placebo trat eine Kathetersepsis aufgrund einer Verunreinigung mit *E.coli* durch eine undichte Anus praeter Platte auf. Unter P2 wird von einem grippalen Infekt mit Antibiose berichtet. In P3 unter Prebiotika gibt es keine Probleme und unter P4 gibt die Mutter an, dass sie den Eindruck habe, es gehe ihrer Tochter besser und sie habe einen guten Appetit.

Fazit: Subjektiv wird der Gesundheitszustand des Mädchens unter Prebiotika als besser eingeschätzt. Das Auftreten von Infekten bestätigt diese Beobachtung. Die Kathetersepsis muss hierbei allerdings außen vor gelassen werden, da sie mechanische Ursachen hatte.

Patientin 10:

Wie Patientin 9 ist Patientin 10 seit ihrer Geburt parenteral ernährt. Die beiden Mädchen leben im selben Haushalt, sind aber nicht verwandt. Patientin 10 ist zum Studienstart 1,7 Jahre alt und nimmt abgesehen von Omniflora während der Auswaschphase keine zusätzlichen Pre- oder Probiotika während der Studienzeit ein. In Phase 1 nimmt sie das Placebo und beendet die Studie mit den Prebiotika. Die Blutwerte und die anthropometrischen Daten zeigen keine Unterschiede zwischen den beiden Studienphasen. Größe und Gewicht liegen zu allen Messpunkten um -3 SDS. Zu P1 unter Placebo werden Beschwerden und Antibiotikatherapie notiert. Dennoch gibt die Mutter an, es gehe ihrer Tochter besser. Zu P2 wird ein grippaler Infekt wie bei Patientin 9 vermerkt. Keine besonderen Ereignisse werden zu P3 unter Prebiotika notiert. Zu P4 wird von einer beidseitigen Otitis media und einem Magen-Darm-Infekt mit Antibiose berichtet. Fazit: Bei dieser Patientin ist keine Verbesserung des Gesundheitszustandes unter Prebiotika erkennbar.

Patient 11:

Der Patient ist zum Studienstart 1,4 Jahre alt und wird seit seiner Geburt parenteral versorgt. Zusätzliche Pre- oder Probiotika nimmt er während der Studiendauer nicht ein. Er startet mit der Einnahme der Prebiotika und beendet die Studie mit dem Placebo. Klinisch-chemische Parameter liegen leider nur von P0, P2 (unter Prebiotika) und P4 (unter Placebo) vor, da der Junge größere Kontrollabstände bei seinem Arzt hatte. Eine Extra-Blutabnahme nur für Studienzwecke sollte vermieden werden. Die gemessenen Parameter liegen alle im Normbereich und die beiden Studienphasen unterscheiden sich nicht. Anthropometrische Daten sind zu jedem Messzeitpunkt notiert. Die Körperlänge des Jungen liegt immer um -3 SDS, sein Gewicht zwischen -1 und -2 SDS. Zu P1 unter Prebiotika geht es dem Patienten sehr gut, zu P2 wird ein Atemwegs- und Magen/Darminfekt, sowie eine Otitis mit Antibiotika-Einsatz vermerkt. Zu P3 und P4 unter Placebo hat er weitere Atemwegsinfektionen und zu P4 auch wieder eine Otitis. Antibiotika werden in beiden Zeiträumen unter Placebo verabreicht. Die Mutter beschreibt seinen Zustand als geschwächt und kränklich.

Fazit: Die Phase unter Prebiotika-Gabe ist infektärmer und es werden seltener Antibiotika eingesetzt.

Patientin 12:

Patientin 12 ist 2,2 Jahre alt, als die Studie beginnt. Sie wird seit ihrer Geburt parenteral ernährt und nimmt während der Studienzeit LGG und Biestmilch Kapseln zu sich. Das Mädchen startet mit der Einnahme von Maltodextrin. Klinisch-chemische Messwerte liegen nur von P0 und P2 vor. Sie sind bis auf erhöhtes CrP zu P2 unter Maltodextrin im Normbereich. Die Eltern sind motiviert an der Studie teilzunehmen, lehnen aber eine Pause der oralen LGG und Biestmilch Gabe parallel zur Studienzeit ab, da ihre Tochter eine massive Clostridien-Infektion hatte, die nach Antibiotika Therapie gut mit der Gabe der Flora-modulierenden Substanzen beherrscht wurde. Das Mädchen hat noch eine größere Darmdopplungs-Operation vor sich. Das Colon ist komplett ausgeschaltet und der Dünndarminhalt wird über ein Stoma abgeführt. Zehn Tage nach Beginn der Maltodextringabe ist der Stuhl der Patientin so fest, dass das Stoma nicht mehr fördert. Die Mutter setzt die Studiensachets ab. Nach Rücksprache mit der Studienleitung und der betreuenden Ärztin wird Maltodextrin nach einer Pause wieder einschleichend gegeben. Dabei toleriert das Mädchen nur 1/4 Sachet pro Tag, welches dann jedoch zu sehr guter Stuhlkonsistenz führt. Das Stoma fördert. Nach der Studienpause beginnt das Mädchen mit der Einnahme der Prebiotika. Trotz einschleichender Dosierung reagiert sie wieder mit festen Stühlen, deren Konsistenz auch trotz Reduktion der Menge

nicht weicher wird. Laut Protokoll der Mutter ist ihr Bauch gebläht, sie läuft zu wenig und isst sehr schlecht. Vor der ersten Probennahme unter Prebiotika scheidet die Probandin daher aus.

Fazit: Bei der kleinen Patientin wirkt Maltodextrin und besonders die prebiotische Mischung sehr Stuhl-eindickend. Bei funktionsfähigem Colon wäre das ein Vorteil. Das Ileostoma der Patientin kann den festeren Stuhl nicht fördern. Mehr Vergleiche sind bei dieser Patientin zwischen den beiden Studiensachets leider nicht zu ziehen.

Patientin 13:

Zu Beginn der Studie ist die Patientin 2,3 Jahre alt. Sie wird seit ihrer Geburt parenteral ernährt und nimmt keine zusätzlichen Darmflora-modulierenden Substanzen zu sich. Sie beginnt mit der Einnahme der Prebiotika und beendet die Studie mit dem Placebo (Maltodextrin). Ihre Längen- und Gewichtsentwicklung liegt mit -0,5 bis -1,2 SDS noch im unteren Normbereich. Vor Beginn der Studie nimmt sie Antibiotika und hat alle im Fragebogen abgefragten Beschwerden. Zu P1 unter Prebiotika macht die Patientin einen grippalen Infekt durch, bekommt aber keine Antibiotika. Zu P2 wird von einem leichten Atemwegsinfekt berichtet. Interessant ist, dass während der Prebiotikaeinnahme (P1 und P2) von keinen Blähungen berichtet wird, aber bereits in der Pause nach Absetzen des Sachets und zu P3 und P4. Zu P3 und P4 unter Placebo-Gabe werden Antibiotika eingesetzt. Zu P3 werden keine Infektionen angegeben, zu P4 eine Bronchitis. Zu P1, P3 und P4 gibt die Mutter den Gesundheitszustand ihrer Tochter als unverändert an, zu P2 notiert sie 'kann ich derzeit schlecht beurteilen'. In den klinisch-chemischen Parametern fällt auf, dass die CrP Werte unter Placebo-Gabe über dem Normbereich liegen. Dies spricht für entzündliche Prozesse. Die anthropometrischen Daten nähern sich unter Prebiotika-Gabe der 50. Perzentile und fallen nach Umstiegen auf das Placebo wieder etwas tiefer. Dies lässt auf eine positive Längen- und Gewichtsentwicklung unter Prebiotika schließen.

Fazit: Aus den Angaben der Mutter ist außer dem Verschwinden von Blähungen kein Benefit durch die Prebiotika-Gabe zu sehen. Die Messwerte zeigen niedrigere CrP Werte und eine Tendenz zu besserem Wachstum und Gedeihen unter Prebiotika.

Patient 14:

Der Junge ist beim Start 3,0 Jahre alt, seit seiner Geburt unter PE und nimmt während der gesamten Studie zusätzlich LGG und zu Beginn auch Perenterol ein. Er startet mit der Einnahme des Placebo und beendet die Studie mit Prebiotika. Seine Messparameter sind weitestgehend im Normbereich und er gedeiht gut. Länge und Gewicht liegen um

die 50. Perzentile. Die Mutter notiert im Elterntagebuch zu P3 nach Umstellung auf die Prebiotika, dass der Junge nach Flaschen mit Studiensachets eher mit Übelkeit und Erbrechen reagiert, als nach Flaschen ohne Sachet-Zusatz. Sie gibt aber in den Bögen zu P1 und P2 unter Placebo auch immer Übelkeit und Erbrechen im Fragebogen an. Zu P4 unter Prebiotika braucht der kleine Patient keine Antibiotika, sonst in jeder Studienphase. Die Mutter beurteilt den Gesundheitszustand ihres Sohnes immer als unverändert. Die Familie ist sehr engagiert und akribisch in der Therapie ihres Sohnes. Alles hat einen festen Plan. Darunter gedeiht der Junge sehr gut.

Fazit: In den Messwerten finden sich keine Unterschiede zwischen den Studiensachets. Nur vermehrte Blähungen unter Prebiotika werden bemerkt. Das spricht für die Compliance der Familie. Unter Prebiotika ist in einem Quartal kein Einsatz von Antibiotika notwendig. Unter Placebo werden in beiden Quartalen Antibiotika benötigt.

Patientin 15:

Die Patientin mit der Nummer 15 ist zu Studienbeginn 1,8 Jahre alt. Sie wird seit ihrer Geburt parenteral ernährt und hatte vor Studienstart eine Darmdopplungs-OP. Seit dieser OP nimmt sie Benefiber ein. Sie beginnt mit den Prebiotika. Benefiber wird im Folgenden für die Dauer der Studie abgesetzt. Es gibt noch vor P1 wegen Bauchbeschwerden, einer (Katheter-)infektion und eines längeren Krankenhausaufenthaltes Probleme mit der regelmäßigen Einnahme der Studiensachets. Daher beginnt das Mädchen nach seiner Rückkehr nach Hause ein halbes Jahr später erneut mit der Studie (Sachet N, Prebiotika) und beendet sie komplett mit der Einnahme des Placebo. Der Transport der Stuhlproben wird auf Grund der Berufstätigkeit der Mutter über eine Apotheke organisiert. Zu P2 gehen beim Probentransport die Fragebögen verloren und sind nur teilweise telefonisch und per email mit der Mutter rekonstruierbar. In P2 wird von einer Rotavirusinfektion berichtet. Das Mädchen hat andere Routine-Blutkontroll-Abstände und so liegen nur 2 Blutanalyseergebnisse vor.

Fazit: Patientin 15 geht es generell im Laufe der Zeit besser, da sie von der Darmdopplungs-OP profitiert. Eine Besserung durch die Einnahme der Prebiotika ist aus den Antworten in den Fragebögen nicht direkt ersichtlich. Auch die wenigen Blutanalysen geben keinen Aufschluss. Lediglich die anthropometrischen Daten werden zuverlässig übermittelt. Hier zeigt sich für Länge und Gewicht ein positiver Trend unter Einnahme der Prebiotika (P1, P2). Nach Umsteigen auf das Placebo sind die Werte immer noch im unteren Normbereich, aber mit leicht negativem Trend.

Patient 16:

Proband Nr. 16 ist männlich und 9,4 Jahre alt, als die Studie beginnt. Er startet mit dem Placebo und steigt nach der Auswaschphase auf die Prebiotika um. Er nimmt keine zusätzlichen Darmflora-modulierenden Substanzen zu sich. Seit seiner Geburt wird er parenteral ernährt. Seine anthropometrischen Daten sind für die Körpergröße mit Werten um -3 SDS deutlich zu niedrig. Sein Körpergewicht liegt bei ca. -2 SDS und ist somit am unteren Normbereich. Zu P1 und P2 unter Einnahme des Placebo geht es ihm gut und er hat laut Elternprotokoll keine Beschwerden. Die Durchfallfrequenz wird zu P2 mit 1-2 mal in 3 Monaten angegeben, zu P1 werden keine Durchfälle notiert. Zu P3 und P4 unter den Prebiotika geht es dem Jungen ebenfalls gut und es werden keine Probleme berichtet. Durchfälle treten nicht auf.

Fazit: Dem Jungen geht es während der kompletten Studiendauer gut und die Umstellung von Maltodextrin auf die Prebiotika ändert seine Situation nicht. Die Prebiotika werden gut toleriert. Die Durchfallfrequenz wird unter Prebiotika als gebessert berichtet.

Patientin 17:

Die Patientin ist mit 13,3 Jahren die älteste Teilnehmerin. Sie wird aufgrund der geringen Teilnehmerzahl trotz ihres über der Grenze von 12 Jahren liegenden Alters zugelassen. Sie ist erst seit ihrem 12. Lebensjahr pe ernährt. Zu Studienbeginn nimmt sie zusätzlich Actimel. Die Patientin beginnt mit der Einnahme des Placebo und wechselt nach der Auswasch-Phase auf die Prebiotikamischung. Zu P1 unter Placebo wird von rezidivierenden Infekten (grippaler Infekt und Katheterinfektion) berichtet. Auch zu P2 werden Antibiotika-pflichtige Infekte notiert. In der Auswasch-Phase nimmt die Patientin LGG. Zu P3 unter Prebiotika und LGG wird eine Clostridien Infektion berichtet, die antibiotisch therapiert wird. Zu P4 nimmt sie immer noch LGG zu den Prebiotika, aber nur noch 3 mal in der Woche. Es wird eine Infekt-freie Zeit von der Mutter notiert in der die Stuhlkonsistenz sich zunehmend verbessert (weniger flüssig), die Häufigkeit des Stuhlabsetzens zurück geht und auch die Stuhlmenge weniger geworden sei. Die Tochter sei in einem stabileren Zustand als im Halbjahr davor.

Fazit: Patientin 17 geht es im Laufe der Prebiotika-Phase besser. Die Stuhlkonsistenz und Frequenz verbessert sich. Unklar ist hier, welche Rolle LGG spielt, da sie das Präparat unter Placebo-Gabe nicht nahm.

Patient 18:

Der Junge ist zum Studienstart 12,0 Jahre alt und wird seit seinem 6. Lebensjahr parenteral ernährt. Er beginnt mit der Einnahme der Prebiotika (Sachet N). Leider scheidet er aus ähnlichen Gründen wie Patient Nr. 4 noch vor Probennahme zum Zeitpunkt P1 aus. Er gibt an, dass ihm die Studiensachets nicht schmecken und ist nicht bereit sie weiter täglich zu konsumieren.

Fazit: Dropout.

Patientin 19:

Auch Patientin Nr. 19 scheidet vorzeitig aus der Studie aus. Sie ist zum Start 2,6 Jahre alt und seit ihrer Geburt parenteral ernährt. Sie hat ein Ileostoma und scheidet auch anal umgefüllten Nahrungsbrei aus. Die Einnahme der prebiotischen Mischung verdickt den Stuhl, so dass ein Umfüllen ins Colon schwierig wird. Die Patientin transportiert schlecht und hat Beschwerden. Ein größere Darm-OP ist in Planung. Daher beschließen die Mutter und die betreuende Ärztin, die Patientin kurz nach Beginn der Studie wieder auszuschließen.

Fazit: Dropout.

4.13. Fazit

Um die initial gestellte Frage 'Senkt die orale Zufuhr von Prebiotika die Rate systemischer, insbesondere enterogener Infektionen bei Kindern und Jugendlichen unter langzeitiger parenteraler Ernährung?' beantworten zu können, werden in Grafik 4.6 die Beobachtungen der Eltern aus den Fragebögen verarbeitet. Aus jeder Einzelfallbetrachtung wird zusammengefasst, ob der Gesundheitszustand des jeweiligen Kindes unter Einnahme der Prebiotika 'besser', 'schlechter' oder unverändert ('kein Unterschied') im Vergleich zur Placebo-Phase einzuordnen ist. Für die 6 Dropout-Patienten ist dieser Vergleich leider nicht durchführbar.

Bemerkenswert ist, dass es zusammenfassend keinem Kind unter Einnahme der Prebiotika schlechter geht als in den 6 Monaten unter Einnahme des Placebos. Zehn von dreizehn Patienten, die die Studie beenden, profitieren entweder in der subjektiven Wahrnehmung ihrer Eltern oder mit 'härteren Daten' wie der selteneren Einnahme von Antibiotika, Normwert-näheren anthropometrischen Daten oder niedrigeren CrP-Werten von der Einnahme der prebiotischen Mischung.

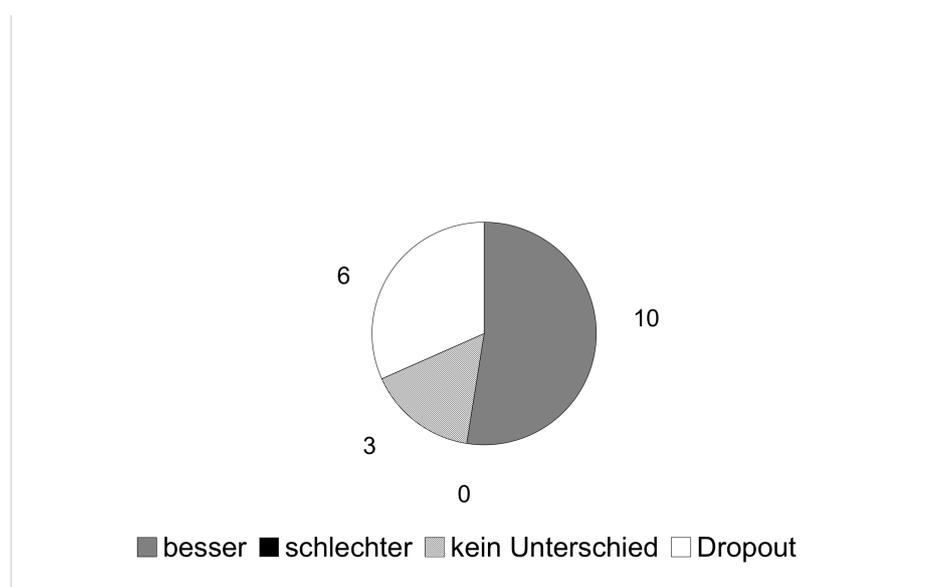


Abbildung 4.6.: Beurteilung des Gesundheitszustandes der Kinder unter Prebiotika-Gabe im Vergleich zur Placebo-Phase

Aus der Einzelfall-Auswertung und mit Berücksichtigung der klinisch-chemischen und anthropometrischen Parameter, n=19 Patienten.

5. Zusammenfassung

Neunzehn Kinder und Jugendliche unter langzeitiger parenteraler Ernährung im Alter von 1 - 13 Jahren (im Mittel 5,3, im Median 4,1 Jahre alt) wurden initial zur Teilnahme an der Studie gemeldet. Im Laufe der Interventionszeit von insgesamt mehr als einem Jahr schieden 6 Kinder und Jugendliche frühzeitig aus der Studie aus. Dreizehn Probanden beendeten die Studie.

Die Kinder nahmen 6 Monate lang täglich eine auf ihr Körpergewicht angepasste Menge der Prebiotikamischung (GOS/FOS/AOS) und 6 Monate täglich Maltodextrin als Placebo zu sich. Prebiotika und Maltodextrin waren in gleichartigen Sachets abgepackt, die sich nur durch die Buchstabenkennzeichnung 'N' und 'O' unterschieden. Die Studie wurde als doppelblind-Studie gestaltet. Erst nach Beendigung der Datenauswertung wurde vom Hersteller Milupa (Danone Konzern) entblindet. 'N' war die Prebiotikamischung und 'O' Maltodextrin als Placebo. Durch randomisiertes Zuteilen in eine von 2 Gruppen begannen die Teilnehmer entweder mit der Prebiotikamischung oder dem Placebo. Nach 6 monatiger Einnahme und nach einer mindestens 6 wöchigen Auswaschphase (keine Sachet-Einnahme) wurde das jeweils andere Sachet konsumiert. Dieses cross-over design ermöglichte es, jeden Patienten als seine eigene Kontrolle zu sehen.

Jeweils nach 3 und 6 Monaten unter Einnahme eines Sachets wurden vom betreuenden Arzt Blutproben und von den Eltern zu Hause Stuhlproben genommen, sowie ein Fragebogen ausgefüllt. Der Zeitraum von 3 Monaten entspricht dem regulären Kontrolluntersuchungsintervall langfristig parenteral ernährter Kinder und Jugendlicher.

In der Auswertung wurden einerseits die Ergebnisse aller Patienten unter Einnahme der Prebiotika und des Placebos gemittelt und verglichen (intention to treat Analyse). In weiterführenden Analysen wurden dann die Daten der 13 Non-Dropout Probanden statistisch analysiert (per protocol Analyse).

Unter oraler Gabe von Prebiotika wurden bei den teilnehmenden Kindern und Jugendlichen unter langzeitiger parenteraler Ernährung tendenziell seltener Antibiotika eingesetzt ($p=0,715$). Der mittlere CrP-Wert als Entzündungsmarker im Blut war tendenziell niedriger wenn Prebiotika konsumiert wurden ($p=0,214$). Die Eltern berichteten unter Prebiotikagabe häufiger von Durchfall-freien Phasen und gaben den Gesundheitszustand ihres Kindes häufiger als gebessert an (subjektive Einschätzung). Keinem der Probanden ging es unter Einnahme der Prebiotika schlechter, 10 der 13 Patienten, die die Studie komplett beendet haben, ging es besser (komplette Betrachtung der Daten aus den Fragebögen und Beschwerdeprotokollen sowie der Messparameter).

Im Stuhl der Probanden fanden sich unter GOS/FOS/AOS höhere Anteile von Bifidobakterien ($p=0,039$) und mehr D-Laktat ($p=0,074$). Binnen der 6 monatigen Intervention mit Prebiotika wurde von keiner D-Laktat Azidose berichtet. Dennoch sollte bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom und Neigung zu D-Laktatazidose ein Einsatz von Prebiotika gut überwacht werden.

Für alle anderen Patienten unter langzeitiger parenteraler Ernährung kann die orale Gabe von Prebiotika durchaus ein sinnvoller, einfacher und kostengünstiger Schritt in Richtung Prävention von Infektionen, Reduktion der Durchfallfrequenz und Förderung des subjektiven Wohlbefindens sein.

Ausblick:

Eine Folgestudie sollte ein größeres Kollektiv untersuchen und zusätzliche Darmflora-modulierende Substanzen (z.B. Probiotika) ausschließen. Auch eine längere Interventionszeit und die Bestimmung von D-Laktat im Urin und im Blut wäre interessant, ebenso wie die Messung der Darmbarrierefunktion vor und nach der Intervention.

6. Summary

Objective

A beneficial effect of prebiotics on the gut flora and on mucosal immunity has been suggested. The study was designed to identify such an effect by clinical markers in children under long-term parenteral nutrition.

Material and Methods

Nineteen patients under long-term parenteral nutrition between 1 and 13 years of age participated in a double-blind, placebo-controlled, and randomized clinical trial. In a crossover design the children were given a prebiotic mixture (GOS/FOS/AOS) and maltodextrine as placebo orally for 6 months each. Blood and stool samples were taken every 3 months and a questionnaire was to be completed by the parents. Thirteen patients completed the study. Findings under prebiotics were compared with those under placebo.

Results

In stool samples more Bifidobacteria ($p=0,039$) and tendencies to higher amounts of D-lactic acid ($p=0,074$) were found under prebiotics. Under prebiotics the inflammation marker CrP in blood was lower by trend ($p=0,214$). Parents reported more often diarrhoea-free periods and considered their children's health status more often as 'better'. Prebiotic supplementation was also associated with a tendency to reduced frequency of antibiotic medications ($p=0,715$). No clinically manifest D-lactic acidosis was reported under prebiotics.

Conclusions

For children under long-term parenteral nutrition oral supplementation with prebiotics could be a reasonable step to prevent infections, reduce diarrhoea frequency and promote wellbeing. Attention should be paid to the risk of D-lactic acidosis although it was not observed in this study. Given the high mortality of sepsis in patients under PN the use of prebiotics is a simple, cheap and low-risk intervention.

Perspective

Further studies should include more patients. Gut-flora modulating substances should be avoided. Longer time of intervention and the measuring of D-lactic acid in blood and urine should be recommended. The measurement of the gut mucosa barrier function before and after intervention would be interesting.

7. Erklärung

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der 'Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis' niedergelegt sind, eingehalten.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und noch nicht veröffentlicht.

Giessen, den 17.11.2011

Judith Heller

8. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Prof. Michael Krawinkel. Er hat mich stets unterstützt und stand mir mit Rat zur Seite. Ich habe sehr viel vom ihm gelernt und Einblicke in die pädiatrische Gastroenterologie bekommen. Es gab keine Frage, mit der man nicht zu ihm kommen konnte. Ideen und Anregungen hörte er sich an und war diskussionsbereit. Gute Ideen von Mitarbeiterseite wurden von ihm mit Lob bedacht und umgesetzt. Dies führte zu einer sehr guten Arbeitsatmosphäre, in der man sich als Doktorand entfalten konnte und motiviert war das Beste zu geben. Das weiß ich sehr zu schätzen!

Ein großer Dank geht an unsere Arbeitsgruppe. Ich bin immer gerne ins Institut gekommen und schätze das positive Arbeitsklima und das nette und kollegiale Miteinander sehr. Im Kreise der Kolleginnen und Kollegen gab es immer Hilfe und Beistand. Sei es in Form von aufbauenden Gesprächen, Ideen für die Arbeit oder auch dem Verteilen von 'Notfall-Schokolade', wenn gerade mal alles ganz deprimierend war. In so einer Arbeitsumgebung kann man sehr viel erreichen. Danke euch!

Die Gründung des 'Erfolgsteams' zur Unterstützung und Motivation während des Promotions-Prozesses war eine sehr gute Entscheidung und ich danke meinen Kolleginnen Nora Grötsch-Wanis, Christine Ludwig und Ursula Chavez Zander besonders für unsere konstruktiven Sitzungen, die sehr zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben. Auch die Erfindung des 'Wir machen heute nicht mit'-Tages hat mich über den ein oder anderen trüben Tag gerettet und ich kann dieses Konzept nur empfehlen. Das 'Nicht-mitmachen' bezieht sich auf alles Unangenehme, über das man sich normalerweise ärgern würde. Nach einem Nicht-mit-mach-Tag ärgert man sich tatsächlich nicht mehr und es geht einem alles gleich viel leichter von der Hand.

Ich danke allen Eltern und Kindern aus dem Elternverein 'Kinder in schwieriger Ernährungssituation' KISE e.V., ohne deren unermüdliche Mitarbeit und Kooperation diese Studie nicht durchführbar gewesen wäre!

Auch den Ärztinnen und Ärzten, die sich an der Studie beteiligt haben und ihre Patienten zur Teilnahme ermuntert haben, die Daten der Blutanalyse geschickt haben und die ein oder andere konstruktive Idee geäußert haben sei herzlich gedankt! Es war eine sehr angenehme Zusammenarbeit.

Der Firma Milupa (Danone Research) sei herzlich für das zur Verfügung stellen der prebiotischen Mischung und des Placebos, sowie die Übernahme der nicht unerheblichen Transportkosten der Stuhlproben gedankt. Dr. Bernd Stahl und Prof. Güther Boehm danke ich für ihre Diskussionsbereitschaft. Der Arbeitsgruppe in Wageningen vielen Dank für die Analyse der Stuhlproben. Hier ein besonderes Dankeschön an Rob Slump und Harm Wopereis fürs Beantworten meiner 1000 Fragen und den netten und sehr interessanten Besichtigungstag im Researchcenter in Wageningen!

Herzlichen Dank an das Evangelische Studienwerk e.V. Villigst für die Finanzierung der letzten beiden Jahre meiner Promotion! Das Stipendium war ein wahrer Segen für mich und hat mir das Fertigstellen dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht. Die Promovierenden-Treffen in Villigst waren wirklich bereichernd und Horizont-erweiternd. Ich konnte dort viele sehr engagierte und bewundernswerte Menschen treffen. Zu wissen 'Ich wurde ausgewählt' ist ein tolles Gefühl. Der gute 'Geist von Villigst', den man spürt sobald man das Gelände betritt oder andere 'Villigster' trifft, wird mich hoffentlich auch weiterhin begleiten.

Meinem Bruder Ingo Heller und meinem besten Freund Dr. Igor Doktorski danke ich dafür, dass sie sind was sie sind. Besonders ihr Beistand in technischen und analytischen Dingen ist unbezahlbar und mir eine riesige Hilfe. 'Der Computer geht nicht!', 'Es ist alles weg!', 'Wie bekomme ich das Deckblatt in LaTeX hin?', 'Logarithmus..., wie war das noch mal?'.... Alles kein Problem, wenn man weiß, wen man anrufen kann. Danke!

Zuletzt möchte ich ganz besonders meiner Familie herzlich danken, die mir immer das Gefühl gibt, hinter mir zu stehen und an mich und meine Fähigkeiten glaubt. Auch hier bin ich sehr dankbar für die mir stets gelassenen Freiräume und die Möglichkeit, meine Ausbildung ohne Vorgaben, meinen Interessen folgend machen zu können. Ich hoffe sehr, dass ich all mein Gelerntes für das Erledigen von guten und wichtigen Aufgaben einsetzen kann, dass ich nützlich sein werde und so mein Glück mit der Welt teilen kann.

Danke sehr!

Literaturverzeichnis

- [Alam u. a. 2000] ALAM, NH ; MEIER, R ; SCHNEIDER, H ; SARKER, SA ; BARDHAN, PK ; MAHALANABIS, D ; FUCHS, GJ ; GYR, N: Partially hydrolyzed guar gum-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 31 (2000), Nr. 5, S. 503–7
- [Bakker-Zierikzee u. a. 2005] BAKKER-ZIERIKZEE, AM ; ALLES, MS ; KNOL, J ; KOK, FJ ; TOLBOOM, JJM ; BINDELS, JG: Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. In: *The British journal of nutrition* 94 (2005), Nr. 5, S. 783–90
- [Biavati u. Mattarelli 2007] BIAVATI, B ; MATTARELLI, P ; DWORKIN, M (Hrsg.) ; FALKOW, S (Hrsg.) ; ROSENBERG, E (Hrsg.) ; SCHLEIFER, K-H (Hrsg.) ; STACKE-BRANDT, E (Hrsg.): *The Prokaryotes*. Bd. 2. 3. Edition. Springer Verlag, 2007. – 322ff S.
- [Bischoff 2006] BISCHOFF, SC: Ein Trio führt Regie - Zusammenspiel von intestinalem Immunsystem, Darmflora und Ernährung als Faktoren für Gesundheit und gesundheitliches Wohlbefinden. In: *Aktuelle Ernährungsmedizin Supplement* 2, 31 (2006), S. S112–S114
- [Bischoff 2009] BISCHOFF, SC: *Probiotika, Präbiotika und Synbiotika*. Thieme Verlag, 2009
- [Boehm u. a. 2003] BOEHM, G ; FANARO, S ; JELINEK, J ; STAHL, B ; MARINI, A: Prebiotic concept for infant nutrition. In: *Acta paediatrica, Supplementum* 91 (2003), S. 64–67
- [Boehm u. a. 2004] BOEHM, G ; JELINEK, J ; STAHL, B ; LAERE, K van ; KNOL, J ; FANARO, S ; MORO, G ; VIGI, V: Prebiotics in Infant Formulas. In: *J Clin Gastroenterol* 38 (2004), S. S76–S79

- [Boehm u. Moro 2008] BOEHM, G ; MORO, G: Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. In: *J Nutr.* 138 (2008), Nr. 9, S. 1818S–1828S
- [Bortz 1999] *Kapitel 1* Deskriptive Statistik. In: BORTZ, Jürgen: *Statistik: Für Sozialwissenschaftler*. Springer Berlin, 1999, S. 44–45
- [Braegger 2004] BRAEGGER, CP: Prebiotika. In: *Pediatrica* 15 (2004), Nr. 6, S. 20–21
- [Brandstätter u. Roos-Liegmann 2005] BRANDSTÄTTER, M ; ROOS-LIEGMANN, B: *Künstliche Ernährung bei Kindern*. Elsevier, Urban & Fischer, 2005
- [Breitkreutz u. Gaschott 2003] *Kapitel 26*. In: BREITKREUTZ, R ; GASCHOTT, T: *Praxishandbuch Klinische Ernährung und Infusionstherapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003, S. 376
- [Buchman u. a. 1995] BUCHMAN, AL ; MOUKARZEL, AA ; BHUTA, S ; BELLE, M ; AMENT, ME ; ECKHERT, CD ; HOLLANDER, D ; GORNBEIN, J ; KOPPLE, JD ; VIJAYAROGHAVAN, SR: Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. In: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 19 (1995), Nr. 6, S. 453–460
- [Chapman u. a. 2007] CHAPMAN, TM ; PLOSKER, GL ; FIGGITT, DP: Spotlight on VSL 3 probiotic mixture in chronic inflammatory bowel diseases. In: *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 21 (2007), Nr. 1, S. 61–63
- [Cobo-Sanz u. a. 2006] COBO-SANZ, JM ; MATEOS, JA ; MUÑOZ-CONEJO, A: Effect of Lactobacillus casei on the incidence of infectious conditions in children. In: *Nutrición hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral* 21 (2006), Nr. 4, S. 547–51
- [Colomb u. a. 2000] COLOMB, V ; FABEIRO, M ; DABBAS, M ; GOULET, O ; MERCKX, J ; RICOUR, C: Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. In: *Clinical Nutrition* 19 (2000), Oct., Nr. 5, S. 355–9
- [Coppa 2002] COPPA, GV: Prebiotic effect and other functions of human milk oligosaccharides. In: *The Infant Gut Flora: Health Implications And The Role Of Prebiotics* John Wells, Scientific Kommunikation Department, Numico Infant Nutrition Group, Fr, 2002, S. 8–10

- [Coppa u. a. 1999] COPPA, GV ; PIERANI, P ; ZAMPINI, L ; CARLONI, I ; CARLUCCI, A ; GABRIELLI, O: Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. In: *Acta paediatrica. Supplementum* 88 (1999), Nr. 430, S. 89–94
- [deVrese u. Schrezenmeir 2008] *Kapitel* Probiotics, prebiotics, and synbiotics. In: DEVRESE, M ; SCHREZENMEIR, J: *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. Bd. 111. Springer Berlin/Heidelberg, 2008, S. 1–66
- [van Elburg u. a. 2003] ELBURG, RM van ; FETTER, WP ; BUNKERS, CM ; HEYMANS, HS: Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. In: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 88 (2003), Nr. 1, S. F52–5
- [Elmadfa u. a. 2008] ELMADFA, I ; ERBERSDOBLER, H ; GASSMANN, B ; STEHLE, P ; WALTER, P ; WOLFRAM, G: *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, 2008 (3)
- [Fanaro u. a. 2005] FANARO, S ; JELINEK, J ; STAHL, B ; BOEHM, G ; KOCK, R ; VIGI, V: Acidic Oligosaccharides from Pectin Hydrolysate as New Component for Infant Formulae: Effect on Intestinal Flora, Stool Characteristics, and pH. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 41 (2005), Nr. 2, S. 186–190
- [Forchielli u. Walker 2005] FORCHIELLI, ML ; WALKER, WA: The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. In: *The British journal of nutrition* 93 (2005), S. S41–S48
- [Franks u. a. 1998] FRANKS, AH ; HARMSSEN, HJ ; RAANGS, GC ; JANSEN, GJ ; SCHUT, F ; WELLING, GW: Variations of bacterial populations in human feces measured by fluorescent in situ hybridization with group-specific 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes. In: *Applied and environmental microbiology* 64 (1998), Nr. 9, S. 3336–45
- [Garcia u. a. 2008] GARCIA, A ; OLMO, B ; LOPEZ-GONZALVEZ, A ; CORNEJO, L ; RUPÉREZ, FJ ; BARBAS, C: Capillary electrophoresis for short chain organic acids in faeces Reference values in a Mediterranean elderly population. In: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 46 (2008), Nr. 2, S. 356–61
- [Geigy 1991] GEIGY, C ; LENTNER, C (Hrsg.): *Geigy Scientific Tables Heart and Circulation*. Bd. 5. Novartis, 1991

- [Gibson u. a. 2004] GIBSON, GR ; PROBERT, HM ; LOO, JV ; RASTALL, RA ; ROBERFROID, MB: Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. In: *Nutrition research reviews* 17 (2004), S. 257–9
- [Gibson u. Roberfroid 1995] GIBSON, GR ; ROBERFROID, MB: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. In: *Journal of nutrition* 125 (1995), Nr. 6, S. 1401–12
- [Greenberg u. a. 2010] GREENBERG, RG ; MORAN, C ; ULSHEN, M ; SMITH, PB ; BENJAMIN, DK J. ; COHEN-WOLKOWIEZ, M: Outcomes of catheter-associated infections in pediatric patients with short bowel syndrome. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 50 (2010), Nr. 4, S. 460–2
- [Guarner 2007] GUARNER, F: Studies with inulin-type fructans on intestinal infections, permeability, and inflammation. In: *J Nutr.* 137 (2007), Nr. 11, S. 2568S–2571S. – Suppl.
- [Guzy u. a. 2009] GUZY, C ; SCHIRBEL, A ; PACLIK, D ; WIEDENMANN, B ; DIGNASS, A ; STURM, A: Enteral and parenteral nutrition distinctively modulate intestinal permeability and T cell function in vitro. In: *Eur J Nutr.* 48 (2009), Nr. 1, S. 12–21
- [Harmsen u. a. 1999] HARMSSEN, H ; ELFFERICH, P ; SCHUT, F ; WELLING, G: A 16S rRNA-targeted Probe for Detection of Lactobacilli and Enterococco in Faecal Samples by Fluorescent In Situ Hybridization. In: *Microbial Ecology in Health and Disease* 11 (1999), Nr. 1, S. 3–12
- [Hayashi u. a. 2006] HAYASHI, H ; SAKAMOTO, M ; KITAHARA, M ; BENNO, Y: Diversity of the Clostridium coccoides group in human fecal microbiota as determined by 16S rRNA gene library. In: *FEMS microbiology letters* 257 (2006), Nr. 2, S. 202–7
- [Hecker 2003] HECKER, H: Die Anwendung von Cross-Over Analyseverfahren in klinischen Studien / Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover. 2003. – Forschungsbericht
- [Hodge u. Puntis 2002] HODGE, D ; PUNTIS, JW: Diagnosis, prevention, and management of catheter related bloodstream infection during long term parenteral nutrition. In: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 87 (2002), Nr. 1, S. F21–4. – Review
- [Hof u. a. 2000] HOF, H ; MÜLLER, RL ; DÖRRIES, R ; BOB, A (Hrsg.) ; BOB, K (Hrsg.): *Mikrobiologie*. Thieme, 2000

- [Horbach 2006] HORBACH, T: Kurzdarmsyndrom. In: *Der Chirurg* 77 (2006), Nr. 12, S. 1169–1182
- [Hufnagel u. Schmitt 2007] HUFNAGEL, M ; SCHMITT, HJ: Sepsis. In: *Pädiatrie* (2007), S. 739–744. – Springer Verlag Heidelberg
- [Huynh u. a. 2008] HUYNH, HQ ; DEBRUYN, J ; GUAN, L ; DIAZ, H ; LI, M ; GIRGIS, S ; TURNER, J ; FEDORAK, R ; MADSEN, K: Probiotic preparation VSL 3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: A pilot study. In: *Inflammatory bowel diseases* 15 (2008), Nr. 5, S. 760–8
- [Høverstad u. a. 1984] HØVERSTAD, T ; FAUSA, O ; BJØRNEKLETT, A ; BØHMER, T: Short-chain fatty acids in the normal human feces. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 19 (1984), Nr. 3, S. 375–81
- [Indyk 2006] INDYK, H: Nonvitamin micronutrients. In: *Journal of AOAC International* 89 (2006), Nr. 1, S. 288–9
- [Jauch u. a. 2007] JAUCH, KW ; SCHREGEL, W ; STANGA, Z ; BISCHOFF, SC ; BRASS, P ; HARTL, W ; MÜHLEBACH, S ; PSCHIEDL, E ; THUL, P ; VOLK, O: Technik und Probleme der Zugänge in der parenteralen Ernährung, in Leitlinien Parenterale Ernährung der DGEM. In: *Aktuelle Ernährungsmedizin* 32 (2007), Nr. S1, S. 41–53
- [Kinderchirurgie 2010] KINDERCHIRURGIE: *Pediatric surgery - online*. <http://www.kinderchirurgie.ch>, 2010
- [Knol u. a. 2005] KNOL, J ; SCHOLTENS, P ; KAFKA, C ; STEENBAKKERS, J ; GRO, S ; HELM, K ; KLARCZYK, M ; SCHÖPFER, H ; BÖCKLER, HM ; WELLS, J: Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 40 (2005), Nr. 1, S. 36–42
- [Koletzko u. a. 2010] KOLETZKO, B ; BRÖNSTRUP, A ; CREMER, M ; FLOTHKÖTTER, M ; HELLMERS, C ; KERSTING, M ; KRAWINKEL, M ; PRZYREMBEL, H ; SCHÄFER, T ; VETTER, K ; WAHN, U ; WEISSENBORN, A: Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter - Handlungsempfehlungen - Ein Konsensuspapier im Auftrag des bundesweiten Netzwerk Junge Familie. In: *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 158 (2010), Nr. 7, S. 679–689

- [Koletzko u. a. 2008] KOLETZKO, B (Hrsg.) ; COOPER, P (Hrsg.) ; MAKRIDES, M (Hrsg.) ; GARZA, C (Hrsg.) ; UAUY, R (Hrsg.) ; WANG, W (Hrsg.): *Pediatric Nutrition in Practice*. Karger, 2008
- [Kotani u. a. 2009] KOTANI, A ; MIYAGUCHI, Y ; KOHAMA, M ; OHTSUKA, T ; SHIRATORI, T ; KUSU, F: Determination of short-chain fatty acids in rat and human feces by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. In: *Analytical sciences: the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry* 25 (2009), Nr. 8, S. 1007–11
- [Kunz u. a. 2000] KUNZ, C ; RUDLOFF, S ; BAIER, W ; KLEIN, N ; STROBEL, S: Oligosaccharides In Human Milk: Structural, Functional, and Metabolic Aspects. In: *Annual review of nutrition* (2000), Nr. 20, S. 699–722
- [Langendijk u. a. 1995] LANGENDIJK, PS ; SCHUT, F ; JANSEN, GJ ; RAANGS, GC ; KAMPHUIS, GR ; WILKINSON, MH ; WELLING, GW: Quantitative fluorescence in situ hybridization of *Bifidobacterium* spp. with genus-specific 16S rRNA-targeted probes and its application in fecal samples. In: *Applied and environmental microbiology* 61 (1995), Nr. 8, S. 3069–75
- [Leiß 2005] LEISS, O: Diätetische und medikamentöse Therapie des Kurzdarmsyndroms. In: *Z Gastroenterol* 43 (2005), S. 661–675
- [Lochbühler 1993] *Kapitel 1*. In: LOCHBÜHLER, H: *Ernährung chronisch kranker Kinder und Jugendlicher*. 1993, S. 87
- [van Loo u. a. 1995] LOO, J van ; COUSSEMENT, P ; LEENHEER, L de ; HOEBREGS, H ; SMITS, G: On the presence of inulin and oligofructose as a natural ingredients in the western diet. In: *Critical reviews in food science and nutrition* 35 (1995), November, Nr. 6, S. 525–552
- [Manz u. a. 1996] MANZ, W ; AMANN, R ; LUDWIG, W ; VANCANNEYT, M ; SCHLEIFER, KH: Application of a suite of 16S rRNA-specific oligonucleotide probes designed to investigate bacteria of the phylum cytophaga-flavobacter-bacteroides in the natural environment. In: *Microbiology* 142 (1996), Nr. Pt 5, S. 1097–106
- [McFarland u. Bernasconi 1993] MCFARLAND, LV ; BERNASCONI, P: *Saccharomyces boulardii* : A Review of an Innovative Biotherapeutic Agent. In: *Microbial Ecology In Health And Disease* 6 (1993), S. 157–171

- [Miele u. a. 2009] MIELE, E ; PASCARELLA, F ; GIANNETTI, E ; QUAGLIETTA, L ; BALDASSANO, RN ; STAIANO, A: Effect of a probiotic preparation (VSL 3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. In: *The American journal of gastroenterology* 104 (2009), Feb, Nr. 2, S. 437–43
- [Moro u. a. 2003] MORO, GE ; MOSCA, F ; MINIELLO, V ; FANARO, S ; JELINEK, J ; STAHL, B ; BOEHM, G: Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. In: *Acta Pædiatrica Suppl* 91 (2003), September, Nr. 441, S. 77–79
- [Moukarzel u. a. 1994] MOUKARZEL, AA ; HADDAD, I ; AMENT, ME ; BUCHMAN, AL ; REYEN, L ; MAGGIONI, A ; BARON, HI ; VARGAS, J: 230 patient years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheters. In: *J Pediatr Surg.* 29 (1994), Nr. 10, S. 1323–7
- [Müller u. Neuhaus 2004] MÜLLER, AR ; NEUHAUS, P: Dünndarmtransplantation. In: *Deutsches Ärzteblatt* 101 (2004), Nr. 1-2, S. A38–A43
- [Oethinger 2004] OETHINGER, M: *Kurzlehrbuch Mikrobiologie und Immunologie*. 11. Urban Fischer, 2004
- [Pabst 2006] PABST, R: Hauptquartier der Abwehr. Das intestinale Immunsystem - Struktur, Funktion, Bedeutung. In: *Aktuelle Ernährungsmedizin Supplement* 2, 31 (2006), S. S115–S118
- [Pichler u. a. 2010] PICHLER, J ; HORN, V ; MACDONALD, S ; HILL, S: Sepsis and its etiology among hospitalized children less than 1 year of age with intestinal failure on parenteral nutrition. In: *Transplant Proc.* 42 (2010), Nr. 1, S. 24–5
- [Poulsen u. a. 1994] POULSEN, LK ; LAN, F ; KRISTENSEN, CS ; HOBOLTH, P ; MOLIN, S ; KROGFELT, KA: Spatial distribution of *Escherichia coli* in the mouse large intestine inferred from rRNA in situ hybridization. In: *Infection and Immunity* 62 (1994), Nr. 11, S. 5191–4
- [Quigley u. Quera 2006] QUIGLEY, E ; QUERA, R: Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. In: *Gastroenterology* 130 (2006), Sep., Nr. 2 Suppl 1, S. S78–90
- [Quigley u. Flourie 2007] QUIGLEY, EMM ; FLOURIE, B: Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. In: *Neurogastroenterol Motil* 19 (2007), S. 166–172

- [Reid 1999] REID, G: The scientific basis for probiotic strains of *Lactobacillus*. In: *Applied and environmental microbiology* 65 (1999), Nr. 9, S. 3763–6
- [Roberfroid 2007] ROBERFROID, M: Prebiotics: the concept revisited. In: *The Journal of Nutrition* 137 (2007), S. 830S–7S
- [Roberfroid u. a. 2010] ROBERFROID, M ; GIBSON, GR ; HOYLES, L ; MCCARTNEY, AL ; RASTALL, R ; ROWLAND, I ; WOLVERS, D ; WATZL, B ; SZAJEWSKA, H ; STAHL, B ; GUARNER, F ; RESPONDEK, F ; WHELAN, K ; COXAM, V ; DAVICCO, MJ ; LÉOTOING, L ; WITTRANT, Y ; DELZENNE, NM ; CANI, PD ; NEYRINCK, AM ; MEHEUST, A: Prebiotic effects: metabolic and health benefits. In: *Br J Nutr.* 104 (2010), Nr. 2, S. S1–63. – Suppl.
- [Sabater-Molina u. a. 2009] SABATER-MOLINA, M ; LARQUÉ, E ; TORRELLA, F ; ZAMORA, S: Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. In: *J Physiol Biochem.* 65 (2009), Nr. 3, S. 315–28
- [Satokari u. a. 2001] SATOKARI, RM ; VAUGHAN, EE ; AKKERMANS, AD ; SAARELA, M ; DEVOS, WM: Polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis monitoring of fecal bifidobacterium populations in a prebiotic and probiotic feeding trial. In: *Systematic and applied microbiology* 24 (2001), Nr. 2, S. 227–31
- [Saulnier u. a. 2008] SAULNIER, DMA ; GIBSON, GR ; KOLIDA, S: In vitro effects of selected synbiotics on the human faecal microbiota composition. In: *FEMS microbiology ecology* 66 (2008), December, Nr. 3, S. 516–27
- [Schulz u. Dignass 2003] *Kapitel Zugänge und Techniken in der totalen parenteralen Ernährung.* In: SCHULZ, RJ ; DIGNASS, A: *Praxishandbuch Klinische Ernährung und Infusionstherapie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003, S. 392ff
- [Schulz u. Kunz 2002] SCHULZ, S ; KUNZ, C: Probiotika, Präbiotika, Colonic food. In: *Monatsschrift für Kinderheilkunde* (2002), Juli, Nr. 7, S. 808–816
- [Sigalet u. a. 2009] SIGALET, D ; BOCTOR, D ; ROBERTSON, M ; LAM, V ; BRINDLE, M ; SARKHOSH, K ; DRIEDGER, L ; SAJEDI, M: Improved outcomes in paediatric intestinal failure with aggressive prevention of liver disease. In: *Eur J Pediatr Surg.* 19 (2009), Nr. 6, S. 348–53

- [Sleator 2010] SLEATOR, RD: Probiotics – a viable therapeutic alternative for enteric infections especially in the developing world. In: *Discov Med.* 10 (2010), Nr. 51, S. 119–24
- [Struff u. Sprotte 2007] STRUFF, WG ; SPROTTE, G: Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine: a review. Part I: biotechnological standards, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics and principles of treatment. In: *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 45 (2007), Apr, Nr. 4, S. 193–202
- [Struff u. Sprotte 2008] STRUFF, WG ; SPROTTE, G: Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine: a review – Part II: clinical studies. In: *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 46 (2008), May, Nr. 5, S. 211–25
- [Sýkora u. a. 2005] SÝKORA, J ; VALECKOVÁ, K ; AMLEROVÁ, J ; SIALA, K ; DEDEK, P ; WATKINS, S ; VARVAROVSKÁ, J ; STOZICKÝ, F ; PAZDIORA, P ; SCHWARZ, J: Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. In: *Journal of clinical gastroenterology* 39 (2005), Sep, Nr. 8, S. 692–8
- [Thiel u. Blaut 2005] THIEL, R ; BLAUT, M: An improved method for the automated enumeration of fluorescently labelled bacteria in human faeces. In: *Journal of Microbiological Methods* 61 (2005), Nr. 3, S. 369–79
- [Thomas 2008] *Kapitel* Leukozytenzahl und -differenzierung, Untersuchungen zur Diagnose von Entzündungen, C-reaktives Protein (CrP). In: THOMAS, L: *Labor und Diagnose*. 7. Auflage. TH-Books, 2008
- [Tuohy u. a. 2001] TUOHY, KM ; KOLIDA, S ; LUSTENBERGER, AM ; GIBSON, GR: The prebiotic effects of biscuits containing partially hydrolysed guar gum and fructo-oligosaccharides - a human volunteer study. In: *British Journal of Nutrition* 86 (2001), S. 341–348
- [Turroni u. a. 2008] TURRONI, F ; RIBBERA, A ; FORONI, E ; SINDEREN, D van ; VENTURA, M: Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. In: *Antonie Van Leeuwenhoek* 94 (2008), Nr. 1, S. 35–50
- [White u. Nagy 1974] WHITE, PL ; NAGY, ME: Total parenteral nutrition. In: *Proceedings of the Symposium on Total Parenteral Nutrition held in Nashville, TN in 1972*. 1974, S. xiii

[Zimmer u. Rodeck 2008] *Kapitel 4*. In: ZIMMER, KP ; RODECK, B: *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Bd. 1. Springer, 2008, S. 124–130

A. Patientendokumente



Die Auswirkung von Prebiotika auf das Infektgeschehen bei langfristig parenteral ernährten Kindern und Jugendlichen

Angaben eines Elternteils (bzw. Erziehungsberechtigten, oder dem Patienten selbst):

Name: _____ Vorname: _____

Vorname des Kindes: _____

Anschrift: _____

Telefon: _____ e-mail: _____

Betreuender Arzt und Klinik: _____

Patienten-ID (soweit bekannt):

Ambulanz

Geb.-Datum Patient
(TT.MM.JJJJ)

Geschlecht
(1=männl.
2=weibl.)

Geburts-
rang

Geburtsdatum Mutter
(TT.MM.JJJJ)

Ich bin mit der Teilnahme meines Sohnes/meiner Tochter an der oben genannten Studie einverstanden. Ich wurde über die Studieninhalte und –abläufe informiert und konnte Fragen dazu stellen, auf die ich in ausreichendem Maße Antworten bekam.

(Datum, Unterschrift)



Die Auswirkung von Prebiotika auf das Infektgeschehen bei langfristig parenteral ernährten Kindern und Jugendlichen

Patienten-ID:

Ambulanz

Geb.-Datum Patient
(TT.MM.JJJJ)
Geschlecht
(1=männl.
2=weibl.)
Geburts-
rang

Geburtsdatum Mutter
(TT.MM.JJJJ)

Eingangsdaten des teilnehmenden Kindes zu Beginn der Studie:

- a) Geburtsdatum des Kindes: _____
- b) Datum des Studienbeginns (erste Prebiotika-Einnahme): _____
- c) Größe/Länge in cm bei Studienbeginn: _____
- d) Gewicht in kg bei Studienbeginn: _____
- e) Temperatur bei Studienbeginn: _____
- f) Katheter: Hickman/Broviac Portsystem sonstiger ZVK
- g) Parenteral ernährt seit: _____
- h) Gabe von Pro- oder Prebiotika (z.B. Lactobacillus GG, Inulin): ja nein
- i) Falls Probiotika gegeben werden:
- Welches Produkt: _____
- In welcher Dosierung (wie viel)?: _____
- Wie häufig?: _____

Patienten-ID:

Ambulanz

Geb.-Datum Patient
(TT.MM.JJJJ)

Geschlecht
(1=männl.)

Geburts-
rang

Geburtsdatum Mutter
(TT.MM.JJJJ)

1. Wie würden Sie persönlich bisher die Häufigkeit des Auftretens von Infektionen bei Ihrem Kind beschreiben (Zutreffendes bitte ankreuzen):

Mein Kind war seit Beginn der parenteralen Ernährung immer wieder von Infektionen betroffen (mehr als 3 mal pro Jahr).

Mein Kind war seit Beginn der PE hin und wieder von Infektionen betroffen (1 bis 3 mal pro Jahr).

Mein Kind war seit Beginn der PE selten von Infektionen betroffen (weniger als 1 mal pro Jahr).

Mein Kind war seit Beginn der PE noch gar nicht von Infektionen betroffen.

2. Litt ihr Kind in den letzten 3 Monaten unter folgenden Beschwerden (Zutreffendes bitte ankreuzen):

Fieber
Übelkeit
Erbrechen
Blähungen
Bauchschmerzen
Durchfall
Keine dieser Beschwerden

3. Nahm Ihr Kind in den letzten 3 Monaten Antibiotika ein? Ja Nein

4. Falls ja, welche Antibiotika: _____

5. In welcher Dosierung: _____

6. Wie häufig traten in den letzten 3 Monaten Durchfälle auf (Zutreffendes bitte ankreuzen):

gar nicht
1 bis 2 mal
mehr als 2 mal
permanent

7. Die Konsistenz des Stuhls war in den letzten 3 Monaten (ausgenommen der Durchfallperioden):

eher dünn und wässrig
schmierig
geformt
sehr fest

8. Enthielt der Stuhl in den letzten 3 Monaten Blut?

Ja
Nein
Manchmal
Weiß nicht

9. Enthielt der Stuhl in den letzten 3 Monaten Schleim?

Ja
Nein
Manchmal
Weiß nicht

10. Ergebnisse aus der Untersuchung beim Arzt:

a) Herzschlagfrequenz: _____

b) Blut:

Leukozyten: _____

Blutkultur (14 Tage!): _____

Ende der Befragung!
Vielen Dank für Ihre Teilnahme!!!



Die Auswirkung von Prebiotika auf das Infektgeschehen bei langfristig parenteral ernährten Kindern und Jugendlichen

Patienten-ID:

Ambulanz

Geb.-Datum Patient
(TT.MM.JJJJ)

Geschlecht
(1=männl.
2=weibl.)

Geburts-
rang

Geburtsdatum Mutter
(TT.MM.JJJJ)

Eltern Tagebuch

Liebe Eltern,
hier können Sie Ereignisse während jeder dreimonatigen Beobachtungsphase eintragen. Das ermöglicht Ihnen schneller und leichter den Fragebogen am Ende jedes Quartals auszufüllen.

Auftreten von Infektionen:

Art der Infektion: _____

Erreger (falls bekannt): _____

Dauer der Infektion: von _____ bis _____

Medikament: _____

Art der Infektion: _____

Erreger (falls bekannt): _____

Dauer der Infektion: von _____ bis _____

Medikament: _____

Art der Infektion: _____

Erreger (falls bekannt): _____

Dauer der Infektion: von _____ bis _____

Medikament: _____

Art der Infektion: _____

Erreger (falls bekannt): _____

Dauer der Infektion: von _____ bis _____

Medikament: _____

Fieber:

Am: _____

Übelkeit:

Am: _____

Erbrechen:

Am: _____

Blähungen:

Am: _____

Bauchschmerzen:

Am: _____

Durchfall:

Am: _____

Ergänzungen/Anmerkungen:

6. Wie häufig traten in den letzten 3 Monaten Durchfälle auf
(Zutreffendes bitte ankreuzen):
gar nicht
1 bis 2 mal
mehr als 2 mal
permanent
7. Die Konsistenz des Stuhls war in den letzten 3 Monaten (ausgenommen der
Durchfallperioden):
eher dünn und wässrig
schmierig
geformt
sehr fest
8. Enthielt der Stuhl in den letzten 3 Monaten Blut?
Ja
Nein
Manchmal
Weiß nicht
9. Enthielt der Stuhl in den letzten 3 Monaten Schleim?
Ja
Nein
Manchmal
Weiß nicht
10. Wie beurteilen Sie persönlich den Gesundheitszustand Ihres Kindes seit der
Einnahme der Prebiotika?
Ich habe den Eindruck, dass es meinem Kind seit der Einnahme der
Prebiotika besser geht.
Ich habe den Eindruck, dass es meinem Kind seit der Einnahme der
Prebiotika schlechter geht.
Ich habe den Eindruck, dass sich der Gesundheitszustand meines
Kindes seit der Einnahme der Prebiotika nicht verändert hat.
Im Moment kann ich das schlecht beurteilen.
11. Glauben Sie, dass ihr Kind in den letzten 3 Monaten Prebiotika oder ein
Placebo (wirkstofffreies Pulver, Scheinmedikament) erhielt?
Ich habe den Eindruck, dass mein Kind Prebiotika zu sich nahm.
Ich habe den Eindruck, dass mein Kind ein Placebo (wirkstoffloses
Pulver) zu sich nahm.
12. Ergebnisse aus der Untersuchung beim Arzt (falls bekannt):
a) Herzschlagfrequenz: _____
b) Blut: _____
Leukozyten: _____
Blutkultur (14 Tage!): _____

Ende der Befragung!
Vielen Dank für Ihre Teilnahme!!!

Patienten-ID:

Ambulanz

Geb.-Datum Patient
(TT.MM.JJJJ)

Geschlecht
(1=männl.)

Geburts-
rang

Geburtsdatum Mutter
(TT.MM.JJJJ)

1. Litt ihr Kind in der Prebiotikapause unter folgenden Beschwerden
(Zutreffendes bitte ankreuzen):

Fieber
Übelkeit
Erbrechen
Blähungen
Bauchschmerzen
Durchfall
Keine dieser Beschwerden

2. Litt ihr Kind in den letzten 3 Monaten unter folgenden Beschwerden
(Zutreffendes bitte ankreuzen):

Fieber
Übelkeit
Erbrechen
Blähungen
Bauchschmerzen
Durchfall
Keine dieser Beschwerden

3. Nahm Ihr Kind in den letzten 3 Monaten Antibiotika ein? Ja Nein

4. Falls ja, welche Antibiotika: _____

5. In welcher Dosierung: _____

6. Wie häufig traten in den letzten 3 Monaten Durchfälle auf
(Zutreffendes bitte ankreuzen):

gar nicht
1 bis 2 mal
mehr als 2 mal
permanent

7. Die Konsistenz des Stuhls war in den letzten 3 Monaten (ausgenommen der Durchfallperioden):

eher dünn und wässrig
schmierig
geformt
sehr fest

8. Enthielt der Stuhl in den letzten 3 Monaten Blut?

Ja
Nein
Manchmal
Weiß nicht

9. Enthielt der Stuhl in den letzten 3 Monaten Schleim?

Ja
Nein
Manchmal
Weiß nicht

Ende der Befragung!
Vielen Dank für Ihre Teilnahme!!!



Die Auswirkung von Prebiotika auf das Infektgeschehen bei langfristig parenteral ernährten Kindern und Jugendlichen

Arztbogen

Patienten-ID:

Ambulanz

Geb.-Datum Patient
(TT.MM.JJJJ)

Geschlecht

Geburts-
rang

Geburtsdatum Mutter
(TT.MM.JJJJ)

Bitte füllen Sie aus dem Bogenset des Projektes „Qualitätsmanagement der langzeitigen parenteralen Ernährung im Kindes- und Jugendalter“ den **Arztbogen**, den **Laborbogen** und bei Bedarf die Bögen zur Katheter **Implantation/Explantation**, sowie zur **Infektion** aus.

Weiterhin werden folgende Werte benötigt (bitte eintragen):

Datum: _____

- Herzschlagfrequenz (nur bei Eingangsuntersuchung und Infektverdacht) :

- Größe: _____

- Gewicht: _____

- Ergebnis der Blutkultur nach 14 Tagen:

- Leukozyten (Zahl): _____

Leukozyten Differenzierung (falls bestimmt)

Neutrophile Granulozyten: _____

Basophile Granulozyten: _____

Eosinophile Granulozyten: _____

Monozyten: _____

Lymphozyten: _____

CRP: _____

BSG: _____

**B. Protokolle über Beschwerden,
Durchfälle, Stuhlkonsistenz,
Antibiotikagabe und die
Einnahme von sonstigen Pre-
oder Probiotika**

| Patient-Nr. | Studienphase | Fieber | Übelkeit | Erbrechen | Blähungen | Bauchschmerzen | Durchfall | keine dieser Beschwerden | Sachet |
|-------------|--------------|--------|----------|-----------|-----------|----------------|-----------|--------------------------|--------|
| 1 | 0 | x | - | x | x | - | x | - | |
| | 1 | x | x | x | x | x | x | - | N |
| | 2 | - | x | x | x | - | x | - | N |
| | 3 | x | x | x | x | x | x | - | O |
| | 4 | x | x | x | x | x | x | - | O |
| 2 | 0 | - | - | - | - | - | - | x | |
| | 1 | | | | | | | | O |
| | 2 | - | - | - | - | - | - | x | O |
| | 3 | | | | | | | | N |
| | 4 | | | | | | | | N |
| 3 | 0 | x | - | - | - | - | - | - | |
| | 1 | x | - | - | - | - | - | - | O |
| | 2 | | | | | | | | O |
| | 3 | - | x | x | - | - | - | - | N |
| | 4 | x | - | - | x | - | - | - | N |
| 4 | 0 | x | - | - | x | x | x | - | |
| | 1 | | | | | | | | N |
| | 2 | | | | | | | | N |
| | 3 | | | | | | | | O |
| | 4 | | | | | | | | O |
| 5 | 0 | - | x | x | x | x | x | - | |
| | 1 | - | x | x | - | - | x | - | O |
| | 2 | - | x | x | - | - | - | - | O |
| | 3 | - | - | - | x | x | x | - | N |
| | 4 | - | - | - | x | x | x | - | N |
| 6 | 0 | - | - | - | x | x | x | - | |
| | 1 | x | x | x | - | - | x | - | N |
| | 2 | - | - | x | x | - | x | - | N |
| | 3 | | | | | | | | O |
| | 4 | | | | | | | | O |

Tabelle B.1.: Beschwerdenprotokoll Patient 1 bis 6
 x = ja, - = nein

| Patient-Nr. | Studienphase | Fieber | Übelkeit | Erbrechen | Blähungen | Bauchschmerzen | Durchfall | keine dieser Beschwerden | Sachet |
|-------------|--------------|--------|----------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------------------------|--------|
| 7 | 0 | - | - | - | x | - | x | - | |
| | 1 | - | - | - | x | - | x | - | O |
| | 2 | - | - | x | - | - | x | - | O |
| | 3 | - | - | - | x | - | x | - | N |
| | 4 | - | - | - | x | - | x | - | N |
| 8 | 0 | - | - | - | - | - | x | - | |
| | 1 | - | - | - | x | - | x | - | N |
| | 2 | - | - | - | x | - | x | - | N |
| | 3 | - | x | - | - | x | x | - | O |
| | 4 | - | - | - | x | x | x | - | O |
| 9 | 0 | - | - | - | - | - | - | x | |
| | 1 | x | x | x | - | - | - | - | O |
| | 2 | x | x | x | - | - | - | - | O |
| | 3 | x | - | - | - | - | - | - | N |
| | 4 | - | - | - | - | - | - | x | N |
| 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | x | |
| | 1 | x | - | x | - | - | - | - | O |
| | 2 | x | - | - | - | - | - | - | O |
| | 3 | x | - | - | - | - | - | - | N |
| | 4 | x | x | x | x | x | x | - | N |
| 11 | 0 | x | - | x | - | - | x | - | |
| | 1 | - | - | - | x | x | - | - | N |
| | 2 | - | x | x | x | x | x | - | N |
| | 3 | - | x | x | x | x | x | - | O |
| | 4 | x | x | x | x | - | x | - | O |
| 12 | 0 | x | - | x | - | - | x | - | |
| | 1 | x | x | x | x | x | x | - | O |
| | 2 | x | - | x | x | x | x | - | O |
| | 3 | | | | | | | | N |
| | 4 | | | | | | | | N |

Tabelle B.2.: Beschwerdenprotokoll Patient 7 bis 12

x = ja, - = nein

| Patient-Nr. | Studienphase | Fieber | Übelkeit | Erbrechen | Blähungen | Bauchschmerzen | Durchfall | keine dieser Beschwerden | Sachet |
|-------------|--------------|--------|----------|-----------|-----------|----------------|-----------|--------------------------|--------|
| 13 | 0 | x | x | x | x | x | x | - | |
| | 1 | x | x | x | - | x | x | - | N |
| | 2 | - | x | x | - | x | x | - | N |
| | 3 | - | x | x | x | x | x | - | O |
| | 4 | x | - | - | x | x | x | - | O |
| 14 | 0 | x | - | x | - | - | x | - | |
| | 1 | - | x | x | - | - | x | - | O |
| | 2 | - | x | x | - | - | x | - | O |
| | 3 | - | x | x | x | - | x | - | N |
| | 4 | x | x | x | x | - | x | - | N |
| 15 | 0 | x | - | - | x | x | x | - | |
| | 1 | x | - | - | - | - | - | - | N |
| | 2 | x | - | - | x | - | x | - | N |
| | 3 | | | | | | | | O |
| | 4 | x | - | - | x | - | x | - | O |
| 16 | 0 | - | - | - | - | - | - | x | |
| | 1 | - | - | - | - | - | - | x | O |
| | 2 | - | - | - | - | - | - | x | O |
| | 3 | - | - | - | - | - | - | x | N |
| | 4 | - | - | - | - | - | - | x | N |
| 17 | 0 | x | x | x | x | x | x | - | |
| | 1 | x | x | x | x | x | x | - | O |
| | 2 | - | x | x | x | x | x | - | O |
| | 3 | - | - | - | x | - | x | - | N |
| | 4 | - | - | - | - | x | x | - | N |
| 18 | 0 | x | - | - | - | x | - | - | |
| | 1 | | | | | | | | N |
| 19 | 0 | x | x | x | x | x | x | - | |
| | 1 | - | - | x | x | x | - | - | N |
| | 2 | | | | | | | | N |

Tabelle B.3.: Beschwerdenprotokoll Patient 13 bis 19

x = ja, - = nein

| Patient-Nr. | Studienphase | Antibiotika | Pre-, Probiotika | Durchfälle | | | | Stuhlkonsistenz | | | | Sachet |
|-------------|--------------|-------------|------------------|------------|---------|---------|-----------|-----------------|-----------|---------|-----------|--------|
| | | | | gar nicht | 1-2 mal | > 2 mal | permanent | wässrig | schmierig | geformt | sehr fest | |
| 1 | 0 | x | x | - | - | - | x | x | x | - | - | |
| | 1 | x | x | - | - | - | x | x | x | x | - | N |
| | 2 | x | | - | - | x | - | - | - | x | - | N |
| | 2_0 | x | x | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 3 | x | x | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| | 4 | x | x | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| 2 | 0 | - | - | x | - | - | - | - | x | - | - | |
| | 1 | | | | | | | | | | | O |
| | 2 | x | - | - | - | x | - | - | x | x | - | O |
| | 2_0 | | | | | | | | | | | |
| 3 | 0 | x | - | x | - | - | - | - | x | - | - | |
| | 1 | x | | - | x | - | - | - | x | - | - | O |
| | 2 | | | | | | | | | | | O |
| | 2_0 | x | - | x | - | - | - | - | x | - | - | |
| | 3 | - | - | x | - | - | - | - | x | - | - | N |
| | 4 | x | - | - | x | - | - | - | x | - | - | N |
| 4 | 0 | x | - | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 1 | - | | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| | 2 | x | | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| | 2_0 | - | - | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 3 | - | - | - | - | - | x | x | - | - | - | N |
| | 4 | - | - | - | - | - | x | x | - | - | - | N |

Tabelle B.4.: Protokoll 'weitere Informationen' Patient 1 bis 5

x = ja, - = nein

| Patient-Nr. | Studienphase | Antibiotika | Pre-, Probiotika | Durchfälle | | | | Stuhlkonsistenz | | | | Sachet |
|-------------|--------------|-------------|------------------|------------|---------|---------|-----------|-----------------|-----------|---------|-----------|--------|
| | | | | gar nicht | 1-2 mal | > 2 mal | permanent | wässrig | schmierig | geformt | sehr fest | |
| 6 | 0 | x | - | - | - | - | x | - | x | - | - | |
| | 1 | x | | - | - | - | x | - | x | - | - | N |
| | 2 | - | | - | - | x | - | - | x | - | - | N |
| 7 | 0 | x | - | - | - | x | - | - | x | x | - | |
| | 1 | x | | - | - | x | - | - | x | x | - | O |
| | 2 | x | | - | - | x | - | - | x | x | - | O |
| | 2_0 | x | - | - | - | x | - | - | x | x | - | |
| | 3 | x | - | - | - | x | - | - | x | x | - | N |
| | 4 | x | - | - | - | x | - | - | x | x | - | N |
| 8 | 0 | - | - | - | - | x | - | x | x | x | - | |
| | 1 | - | | - | - | x | - | - | x | - | - | N |
| | 2 | - | | - | - | x | - | - | x | x | - | N |
| | 2_0 | - | - | - | x | - | - | - | x | x | - | |
| | 3 | x | - | - | - | x | - | x | x | - | - | O |
| | 4 | - | - | - | - | x | - | - | x | - | - | O |
| 9 | 0 | - | - | x | - | - | - | x | - | - | - | |
| | 1 | x | | x | - | - | - | x | - | - | - | O |
| | 2 | x | | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| | 2_0 | x | x | x | - | - | - | x | - | - | - | |
| | 3 | - | - | x | - | - | - | x | - | - | - | N |
| | 4 | - | - | x | - | - | - | x | - | - | - | N |

Tabelle B.5.: Protokoll 'weitere Informationen' Patient 6 bis 9

x = ja, - = nein

| Patient-Nr. | Studienphase | Antibiotika | Pre-, Probiotika | Durchfälle | | | | Stuhlkonsistenz | | | | Sachet |
|-------------|--------------|-------------|------------------|------------|---------|--------|-----------|-----------------|-----------|---------|-----------|--------|
| | | | | gar nicht | 1-2 mal | >2 mal | permanent | wässrig | schmierig | geformt | sehr fest | |
| 10 | 0 | - | - | x | - | - | - | - | x | - | - | |
| | 1 | x | | x | - | - | - | - | x | - | - | O |
| | 2 | - | | x | - | - | - | x | - | - | - | O |
| | 2_0 | x | x | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 3 | - | - | x | - | - | - | x | - | - | - | N |
| 11 | 4 | x | - | - | - | x | - | x | - | - | - | N |
| | 0 | x | - | - | x | - | - | x | x | - | - | |
| | 1 | - | | x | - | - | - | - | - | x | - | N |
| | 2 | x | | - | x | - | - | - | - | x | - | N |
| | 2_0 | x | | - | x | - | - | - | - | x | - | |
| 12 | 3 | x | | - | x | - | - | - | - | x | - | O |
| | 4 | x | - | - | x | - | - | - | - | x | - | O |
| | 0 | - | x | - | - | x | - | x | x | x | - | |
| | 1 | x | | - | - | x | - | x | x | - | - | O |
| | 2 | x | | - | - | x | - | - | x | - | - | O |
| 13 | 2_0 | x | x | - | x | - | - | - | x | - | - | |
| | 0 | x | - | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 1 | - | | - | - | - | x | x | - | - | - | N |
| | 2 | - | | - | - | - | x | x | - | - | - | N |
| | 2_0 | - | - | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 3 | x | - | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| 4 | x | - | - | - | x | - | - | x | - | - | O | |

Tabelle B.6.: Protokoll 'weitere Informationen' Patient 10 bis 13
x = ja, - = nein

| Patient-Nr. | Studienphase | Antibiotika | Pre-, Probiotika | Durchfälle | | | | Stuhlkonsistenz | | | | Sachet |
|-------------|--------------|-------------|------------------|------------|---------|--------|-----------|-----------------|-----------|---------|-----------|--------|
| | | | | gar nicht | 1-2 mal | >2 mal | permanent | wässrig | schmierig | geformt | sehr fest | |
| 14 | 0 | x | x | - | - | - | x | - | x | - | - | |
| | 1 | x | | - | - | - | x | x | x | - | - | O |
| | 2 | x | | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| | 2_0 | x | x | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 3 | x | x | - | - | - | x | x | - | - | - | N |
| | 4 | - | x | - | - | - | x | x | - | - | - | N |
| 15 | 0 | x | x | - | - | x | - | x | - | - | - | |
| | 1 | - | - | x | - | - | - | - | x | - | - | N |
| | 2 | x | - | x | - | - | - | - | x | x | - | N |
| | 2_0 | x | - | - | - | x | - | - | x | x | - | |
| | 3 | - | - | - | - | x | - | - | - | x | - | O |
| | 4 | - | - | - | - | x | - | - | x | x | - | O |
| 16 | 0 | - | - | x | - | - | - | x | x | x | - | |
| | 1 | - | | x | - | - | - | x | x | x | - | O |
| | 2 | - | | - | x | - | - | - | x | x | - | O |
| | 2_0 | - | - | x | - | - | - | x | x | x | - | |
| | 3 | - | - | x | - | - | - | x | x | x | - | N |
| | 4 | - | - | x | - | - | - | x | x | x | - | N |
| 17 | 0 | x | x | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 1 | x | | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| | 2 | x | | - | - | - | x | x | - | - | - | O |
| | 2_0 | - | x | - | - | - | x | x | - | - | - | |
| | 3 | x | x | - | - | x | - | x | - | - | - | N |
| | 4 | - | x | - | - | x | - | x | - | - | - | N |
| 18 | 0 | x | - | - | x | - | - | x | - | - | - | |
| 19 | 0 | x | x | - | - | - | x | - | x | - | - | |
| | 1 | x | x | x | - | - | - | - | - | x | - | N |

Tabelle B.7.: Protokoll 'weitere Informationen' Patient 14 bis 19

x = ja, - = nein

C. Patientendaten mit klinisch-chemischen Analysen

Auf den Seiten C-2 bis C-7 sind die Ergebnisse der anthropometrischen Messungen, der Blutuntersuchungen, sowie die genutzten Kathetersysteme und die eventuelle Einnahme von Pre- oder Probiotika zusätzlich zum Studien-Sachet tabellarisch aufgeführt. P0 ist Phase 0, vor Beginn der Studie. P1 und P2 die Erhebungszeitpunkte nach 3 und 6 Monaten Intervention. P2_0 ist die Auswaschphase kurz vor Beginn der 2. Interventionsperiode. P3 und P4 sind die Erhebungszeitpunkte nach 3 und 6 Monaten in der 2. Interventionsperiode.

Die Daten sind in folgenden Einheiten notiert:

Größe [cm], Gewicht [kg], Standard-Deviation-Score (SDS)¹, Temperatur [°C], Herzschlagfrequenz [pro Minute], Leukozyten [Gpt/l], Monozyten [%], Lymphozyten [%], neutrophile Granulozyten [%], eosinophile Granulozyten [%], basophile Granulozyten [%], C-reaktives Protein [mg/l] und Blutsenkungsgeschwindigkeit [mm nach 1 Stunde / mm nach 2 Stunden].

¹Definition SDS siehe Seite C-8

| Pat-Nr. | Alter (d) | Alter (a) | Katheter | Pre- /Probiotika | Größe P0 | Gewicht P0 | SDS Größe P0 | SDS Gewicht P0 | Blutkultur P0 | Temp P0 | HF P0 | Leuc P0 | Mono P0 | Lymph P0 | nG P0 | eG P0 | bG P0 | CRP P0 | BSG P0 |
|---------|-----------|-----------|----------|-------------------------------|--------------------|------------|--------------|----------------|---------------|---------|-------|---------|---------|----------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 1 | m | 546 | 1,5 | Hickman/Broviac | VSL3 | 68,0 | 6,3 | -4,6 | steril | 37,3 | 90 | 16,2 | 3,0 | 69,0 | 23,0 | 2,0 | | 10,0 | |
| 2 | m | 1569 | 4,3 | Hickman/Broviac | keine | 103,0 | 13,5 | -0,8 | steril | | 96 | 5,0 | 9,0 | 49,0 | 35,0 | 5,0 | 0,6 | 1,6 | 6 / 18 |
| 3 | m | 1683 | 4,6 | Hickman/Broviac | keine | 105,0 | 14,7 | -0,9 | steril | 37,5 | | 6,0 | | 47,0 | 52,0 | 1,0 | | 4,8 | |
| 4 | m | 4297 | 11,8 | Port | keine | 138,3 | 29,8 | -1,5 | steril | 35,7 | 92 | 4,1 | 16,8 | 41,1 | 39,4 | 2,2 | 0,5 | 0,4 | |
| 5 | m | 3570 | 9,8 | Hickman/Broviac | keine | 139,5 | 35,0 | -0,2 | steril | | 83 | 2,5 | 7,4 | 29,0 | 57,9 | 3,0 | 0,6 | | |
| 6 | w | 2148 | 5,9 | Hickman/Broviac | keine | 98,0 | 15,5 | -3,8 | | 36,7 | | 4,7 | 3,7 | 24,8 | 17,0 | 0,5 | 0,5 | | |
| 7 | w | 414 | 1,1 | Hickman/Broviac | keine | 68,3 | 8,2 | -2,8 | steril | 36,3 | 120 | 9,9 | 9,0 | 44,0 | 43,0 | 4,0 | 0,0 | | |
| 8 | w | 2574 | 7,1 | Hickman/Broviac | keine | 115,4 | 23,0 | -1,6 | steril | | | 4,1 | 7,3 | 46,3 | 41,5 | 1,9 | 0,0 | | |
| 9 | w | 2465 | 6,8 | Hickman/Broviac | keine | 114,0 | 21,0 | -1,6 | | 36,4 | 104 | 4,1 | 11,0 | 37,0 | 46,0 | 7,0 | 0,0 | | |
| 10 | w | 617 | 1,7 | Hickman/Broviac | keine | 72,0 | 8,0 | -3,7 | | 36,8 | 112 | 12,1 | 7,0 | 71,0 | 17,0 | 4,0 | 0,0 | | |
| 11 | m | 508 | 1,4 | Hickman/Broviac | keine | 72,0 | 9,4 | -3,1 | steril | 37,6 | | 8,2 | 4,5 | 42,3 | 45,0 | 4,9 | 0,5 | 1,4 | |
| 12 | w | 790 | 2,2 | Hickman/Broviac | LGG und Biestmilch | 80,0 | 10,5 | -2,3 | | 36,8 | | 7,0 | 7,0 | 34,5 | 25,4 | 2,8 | 0,7 | | |
| 13 | w | 827 | 2,3 | Hickman/Broviac | keine | 84,0 | 11,0 | -1,4 | steril | 37,3 | | 17,2 | 6,0 | 67,0 | 24,0 | 0,0 | 0,0 | 0,9 | |
| 14 | m | 1082 | 3,0 | Hickman/Broviac keinen ZVK | LGG und Perenterol | 95,0 | 13,5 | -0,4 | steril | 37,3 | | 7,9 | 12,0 | 48,0 | 33,0 | 6,0 | 1,0 | 0,1 | |
| 15 | w | 657 | 1,8 | mehr | Benefiber | 75,0 | 9,4 | -3,0 | | | | | | | | | | | |
| 16 | m | 3412 | 9,4 | Hickman/Broviac | keine | 119,0 | 23,0 | -3,1 | | 37,0 | | | | | | | | | |
| 17 | w | 4846 | 13,3 | Port | Actimel | 137,0 | 30,0 | -3,3 | steril | 36,8 | 84 | 5,6 | 6,0 | 29,8 | 52,8 | 7,9 | 0,6 | 2,0 | |
| 18 | m | 4390 | 12,0 | Port | keine | 134,0 | 29,5 | -2,3 | steril | | | 7,5 | 5,1 | 0,0 | 4,2 | 2,0 | 1,2 | 0,1 | 8 / 19 |
| 19 | w | 933 | 2,6 | Hickman/Broviac | LGG | 85,0 | 14,0 | -1,8 | steril | 35,9 | | 4,9 | 3,0 | 19,8 | 23,6 | 0,8 | 0,3 | 6,9 | |

| Pat-Nr. | Geschl | Sachet in P1 | Größe P1 | Gewicht P1 | SDS Größe P1 | SDS Gewicht P1 | Blutkultur P1 | Temp P1 | HF P1 | Leuc P1 | Mono P1 | Lymph P1 | nG P1 | eG P1 | bG P1 | CRP P1 | BSG P1 |
|---------|--------|--------------|----------|------------|--------------|----------------|---------------|---------|-------|---------|---------|----------|-------|-------|-------|--------|---------|
| 1 | m | N | 73,0 | 6,84 | -4,0 | -4,4 | steril | | | 17,0 | 5,0 | 53,0 | 41,0 | 1,0 | 0 | 5,2 | |
| 2 | m | O | 102,5 | 15,0 | -1,6 | -1,8 | steril | | | 7,1 | 6,0 | 45,0 | 46,0 | 3,0 | 0 | 1,9 | 21 / 50 |
| 3 | m | O | | | | | | | | 9,5 | 6,0 | 57,0 | 34,0 | 3,0 | | 0,7 | |
| 4 | m | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | m | O | 141,0 | 35,7 | -0,1 | 0,3 | steril | | 97 | 4,5 | 6,2 | 23,4 | 70,4 | | | 4,2 | |
| 6 | w | N | | | | | | 36,5 | | | | | | | | | |
| 7 | w | O | 74,8 | 8,9 | -1,5 | -1,2 | steril | | | 7,8 | 11,0 | 46,0 | 40,0 | 3,0 | 0 | 0,02 | |
| 8 | w | N | | | | | steril | | | 3,6 | 8,3 | 52,7 | 36,1 | 3,9 | 0 | 0,5 | |
| 9 | w | O | 116,5 | 22,6 | -1,3 | -0,3 | | 37,3 | | 4,6 | 9,0 | 43,0 | 35,0 | 13,0 | 0 | | |
| 10 | w | O | 76,0 | 8,2 | -3,1 | -3,0 | | 36,8 | | 10,2 | 6,0 | 67,0 | 24,0 | 3,0 | 0 | | |
| 11 | m | N | 75,0 | 10,2 | -3,0 | -1,1 | | 37,8 | | | | | | | | | |
| 12 | w | O | | | | | | 36,8 | | | | | | | | | |
| 13 | w | N | 86,5 | 12,0 | -1,2 | -0,6 | steril | 37,3 | | 9,7 | 9,0 | 52,0 | 37,0 | 2,0 | 0 | 0,9 | |
| 14 | m | O | 98,0 | 14,7 | -0,1 | -0,2 | steril | | | 10,2 | 8,0 | 49,0 | 36,0 | 5,0 | 1,0 | 0,1 | 2 / 5 |
| 15 | w | N | 86,0 | 12,6 | -1,9 | -0,6 | | 37,2 | | | | | | | | | |
| 16 | m | O | 120,5 | 23,9 | -2,9 | -2,0 | steril | 36,2 | 96 | 4,4 | 9,7 | 40,9 | 44,9 | 3,8 | 0,7 | 2,0 | 5 / 9 |
| 17 | w | O | 139,8 | 33,9 | -3,0 | -2,5 | steril | 36,9 | 86 | 7,7 | 8,8 | 32,3 | 4,1 | 4,1 | 1,4 | 1,0 | 28 / 57 |
| 18 | m | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | w | N | 92,0 | 15,2 | -0,5 | 0,7 | | 37,0 | | | | | | | | | |

| Pat-Nr. | Geschl | Sachet in P2 | Größe P2 | Gewicht P2 | SDS Größe P2 | SDS Gewicht P2 | Blutkultur P2 | Temp P2 | HF P2 | Leuc P2 | Mono P2 | Lymph P2 | nG P2 | eG P2 | bG P2 | CRP P2 | BSG P2 |
|---------|--------|--------------|----------|------------|--------------|----------------|---------------|---------|-------|---------|---------|----------|-------|-------|-------|--------|---------|
| 1 | m | N | 74,0 | 7,0 | -4,1 | -4,5 | steril | 37,6 | | 10,6 | 4,0 | 43,0 | 43,0 | 1,0 | 2,0 | 4,5 | |
| 2 | m | O | 105,8 | 14,8 | -1,5 | -2,2 | steril | 37,1 | | 6,2 | 4,0 | 47,0 | 46,0 | 4,0 | 0 | 1,9 | |
| 3 | m | O | 110,0 | 15,6 | -0,6 | -1,8 | steril | | | 8,8 | 1,0 | 61,0 | 37,0 | 1,0 | | 0,7 | 16 / 46 |
| 4 | m | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | m | O | 142,5 | 37,3 | -0,1 | 0,4 | steril | 37,5 | 96 | 3,4 | 8,2 | 30,9 | 55,9 | 4,7 | 0,3 | | |
| 6 | w | N | 107,0 | 16,9 | -2,8 | -2,1 | steril | 36,7 | 90 | 4,4 | 3,1 | 22,7 | 17,5 | 0,4 | | | |
| 7 | w | O | 78,0 | 9,2 | -1,4 | -1,5 | steril | | | 9,0 | 10,0 | 44,0 | | 2,0 | 0 | | |
| 8 | w | N | | | | | steril | | | | | | | | | 0,5 | |
| 9 | w | O | 119,0 | 23,0 | -1,1 | -0,4 | | 36,8 | 96 | 5,3 | | | | | | | |
| 10 | w | O | 79,0 | 8,8 | -2,8 | -2,8 | | 36,4 | 112 | 11,7 | | | | | | | |
| 11 | m | N | 79,0 | 10,3 | -2,6 | -1,5 | | 35,8 | | 11,0 | 7,4 | 38,6 | 46,6 | 3,6 | 0,7 | 0,3 | |
| 12 | w | O | 83,0 | 11,6 | -2,5 | -1,1 | | 36,9 | | 5,6 | 5,1 | 16,9 | 33,7 | 0,6 | | 30,3 | |
| 13 | w | N | 90,0 | 12,7 | -0,9 | -0,5 | steril | 36,8 | | 8,7 | 8,7 | 58,6 | 31,3 | 0,9 | 0,5 | 3,1 | 4 / 14 |
| 14 | m | O | 99,5 | 15,3 | -0,2 | -0,2 | steril | 37,1 | | 10,9 | 6,0 | 51,0 | 38,0 | 4,0 | 0 | | |
| 15 | w | N | 90,0 | 13,2 | -1,4 | -0,5 | | | | 10,4 | | | | | | 0,4 | |
| 16 | m | O | 121,5 | 24,2 | -2,9 | -2,1 | | | | 3,9 | 6,0 | 40,0 | 50,0 | 2,0 | 2,0 | 0,3 | 3 / 8 |
| 17 | w | O | 142,0 | 33,3 | -2,9 | -2,7 | steril | | | 5,1 | 6,7 | 40,1 | 44,1 | 5,7 | 0,5 | 2,9 | |
| 18 | m | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | w | N | | | | | | | | | | | | | | | |

| Pat-Nr. | Geschl. | Alter (d) | Alter (a) | ZVK | Pre-/Probiotika | Größe P2_0 | Gewicht P2_0 | SDS Größe P2_0 | SDS Gewicht P2_0 | Temp P2_0 |
|---------|---------|-----------|-----------|-----------------|-----------------|------------|--------------|----------------|------------------|-----------|
| 1 | m | 817 | 2,24 | Hickman/Broviac | Mutaflor | 75 | 8,2 | -4,2 | -3,6 | 37,4 |
| 2 | m | | | | | | | | | |
| 3 | m | 1940 | 5,32 | Hickman/Broviac | keine | 112 | 15,7 | -0,4 | -1,9 | 36,9 |
| 4 | m | | | | | | | | | |
| 5 | m | 3822 | 10,47 | Hickman/Broviac | keine | 144 | 36,1 | 0,04 | 0,1 | 37,3 |
| 6 | w | | | | | | | | | |
| 7 | w | 654 | 1,79 | Hickman/Broviac | keine | 78 | 9,4 | -1,9 | -1,5 | 36,9 |
| 8 | w | 2837 | 7,77 | Hickman/Broviac | keine | 120 | 23,3 | -1,3 | -0,6 | 36,9 |
| 9 | w | 2734 | 7,49 | Hickman/Broviac | Omniflora N | 120 | 23,4 | -1,1 | -0,4 | 36,8 |
| 10 | w | 886 | 2,43 | Hickman/Broviac | Omniflora N | 80 | 9,0 | -3,0 | -2,9 | 36,4 |
| 11 | m | 767 | 2,10 | ohne ZVK | | 78 | 9,8 | -3,0 | -2,0 | 36,5 |
| 12 | w | 1004 | 2,75 | Hickman/Broviac | LGG | 83 | 11,6 | -2,7 | -1,2 | 36,8 |
| 13 | w | 1062 | 2,91 | Hickman/Broviac | keine | 90 | 12,5 | -1,2 | -0,9 | 37,3 |
| 14 | m | 1332 | 3,65 | Hickman/Broviac | LGG, Perenterol | 100 | 16,4 | -0,4 | 0,2 | 37,2 |
| 15 | w | 1173 | 3,21 | ohne ZVK | keine | 94 | 13,6 | -0,9 | -0,6 | 36,8 |
| 16 | m | 3629 | 9,94 | Hickman/Broviac | keine | 125 | 24,5 | -2,5 | -2,1 | 37,0 |
| 17 | w | 5081 | 13,92 | Port | LGG | 142 | 33,0 | -3,0 | -3,0 | 36,8 |
| 18 | m | | | | | | | | | |
| 19 | w | | | | | | | | | |

| Pat-Nr. | Geschl | Sachet in P3 | Größe P3 | Gewicht P3 | SDS Größe P3 | SDS Gewicht P3 | Blutkultur P3 | Temp P3 | HF P3 | Leuc P3 | Mono P3 | Lymph P3 | nG P3 | eG P3 | bG P3 | CRP P3 | BSG P3 |
|---------|--------|--------------|----------|------------|--------------|----------------|---------------|---------|-------|---------|---------|----------|-------|-------|-------|--------|---------|
| 1 | m | O | 78 | 8,2 | -3,9 | -3,9 | steril | 37,6 | | 13,3 | 6,0 | 40,0 | 50,0 | 1,0 | 1,0 | 5,8 | |
| 2 | m | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | m | N | 113 | 16,1 | -0,5 | -1,9 | steril | 37,7 | | 6,8 | | 56,0 | 41,0 | 2,0 | | 3,8 | 19 / 40 |
| 4 | m | O | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | m | N | 144 | 35,6 | -0,1 | -0,1 | steril | 37,4 | 86 | 2,9 | 8,0 | 27,0 | 47,1 | 12,0 | 0,6 | 0,06 | |
| 6 | w | O | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | w | N | 81 | 10,2 | -1,7 | -1,2 | steril | 36,4 | | 5,9 | | | | | | | |
| 8 | w | O | 120 | 23,3 | -1,6 | -0,9 | | 37,2 | 105 | 3,4 | 8,8 | 52,9 | 35,3 | 3,2 | 0 | 1,0 | |
| 9 | w | N | 121 | 23,8 | -1,1 | -0,4 | | 36,4 | 78 | 4,0 | 6,0 | 39,0 | 48,0 | 7,0 | | 0 | |
| 10 | w | N | 82 | 9,8 | -2,8 | -2,5 | | 36,7 | 84 | 6,2 | 15,0 | 69,0 | 12,0 | 3,0 | 1,0 | 0 | |
| 11 | m | O | 80 | 10,9 | -3,0 | -1,4 | | 36,8 | | | | | | | | 0,5 | |
| 12 | w | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | w | O | 92 | 12,3 | -1,2 | -1,3 | steril | 37,1 | | 8,8 | 8,9 | 41,5 | 48,6 | 0,5 | 0,5 | 9,2 | 17 / 36 |
| 14 | m | N | 103,5 | 17,2 | 0,01 | 0,3 | steril | 37,3 | | 9,5 | 9,0 | 48,0 | 35,0 | 8,0 | 0 | 0 | |
| 15 | w | O | 97 | 13,6 | -0,5 | -0,8 | | | | 7,7 | 6,6 | 66,0 | 27,0 | 0,1 | 0,1 | 0 | 5 / 15 |
| 16 | m | N | 124 | 24,8 | -2,7 | -2,1 | steril | 37,2 | | 3,9 | 9,0 | 38,0 | 50,0 | 2,0 | 1,0 | 0,5 | 6 / 10 |
| 17 | w | N | 143,8 | 35,6 | -2,8 | -2,6 | steril | 36,6 | | 7,0 | 7,0 | 36,3 | 46,0 | 9,8 | 0,9 | 0,2 | 18 |
| 18 | m | O | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | w | O | | | | | | | | | | | | | | | |

| Pat-Nr. | Geschl | Sachet in P4 | Größe P4 | Gewicht P4 | SDS Größe P4 | SDS Gewicht P4 | Blutkultur P4 | Temp P4 | HF P4 | Leuc P4 | Mono P4 | Lymph P4 | nG P4 | eG P4 | bG P4 | CRP P4 | BSG P4 |
|---------|--------|--------------|----------|------------|--------------|----------------|---------------|---------|-------|---------|---------|----------|-------|-------|-------|--------|----------|
| 1 | m | O | 79,0 | 8,3 | -4,1 | -4,2 | steril | 37,7 | | 9,3 | 9,0 | 44,0 | 45,0 | 2,0 | | 15,4 | |
| 2 | m | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | m | N | 115,0 | 17,0 | -0,5 | -1,7 | steril | 37,7 | | 12,4 | 1,0 | 36,0 | 58,0 | | | 5,1 | 45 / 110 |
| 4 | m | O | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | m | N | 145,0 | 37,8 | -0,1 | 0,1 | steril | 37,6 | 87 | 5,9 | 7,1 | 19,1 | 68,5 | 2,1 | 1 | 0,0 | |
| 6 | w | O | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | w | N | 82,0 | 10,6 | -1,7 | -1,2 | steril | 36,9 | | 5,9 | 10,0 | 45,0 | 42,0 | 2,0 | 0 | 0,1 | 11 / 22 |
| 8 | w | O | 120,4 | 24,2 | -1,8 | -0,9 | steril | 37,8 | 96 | 3,8 | 7,9 | 42,0 | 44,0 | 3,7 | 0 | | |
| 9 | w | N | 122,5 | 25,0 | -1,1 | -0,3 | | 36,7 | | 5,9 | 9,0 | 14,0 | 72,0 | 5,0 | 0 | 1,0 | |
| 10 | w | N | 84,0 | 9,6 | -2,8 | -3,0 | | 36,4 | | 9,2 | 7,0 | 58,0 | 33,0 | 3,0 | 0 | 0,0 | |
| 11 | m | O | 81,0 | 10,8 | -3,2 | -1,8 | | 36,8 | | 11,3 | 5,9 | 24,3 | 63,0 | 1,5 | 0,4 | 0,3 | |
| 12 | w | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | w | O | 94,0 | 13,0 | -1,2 | -1,1 | steril | 37,1 | | 9,9 | 8,0 | 20,0 | 72,0 | 0,0 | 0 | 51,1 | 31 / 63 |
| 14 | m | N | 104,0 | 17,7 | -0,2 | 0,3 | steril | 37,2 | | 8,4 | 6,0 | 48,0 | 39,0 | 2,0 | 0 | 0,0 | 3 / 7 |
| 15 | w | O | 96,0 | 13,7 | -1,2 | -1,0 | | 36,4 | | | | | | | | | |
| 16 | m | N | 123,5 | 25,5 | -2,8 | -2,0 | | 37,0 | | 4,7 | 7,0 | 57,0 | 30,0 | 4,0 | 0 | 0,2 | 2 / 7 |
| 17 | w | N | 148,5 | 40,0 | -2,2 | -1,9 | steril | | | 5,9 | 5,4 | 37,6 | 47,0 | 7,2 | 0,6 | 2,9 | |
| 18 | m | O | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | w | O | | | | | | | | | | | | | | | |

C.1. Einzelfallbetrachtung: Ergebnisse klinische Chemie und Anthropometrie

Ab Seite C-9 sind die Ergebnisse aus den klinisch-chemischen Untersuchungen und den anthropometrischen Messungen für jeden Patienten separat aufgeführt. Auf der X-Achse sind jeweils die 5 Erhebungszeitpunkte P0, P1, P2, P3 und P4 aufgeführt. Anthropometrische Daten gibt es zusätzlich noch aus der Auswaschphase zwischen P2 und P3. Die Y-Achse trägt die jeweilige Einheit des gemessenen Parameters.

Die dunklen Rauten markieren den Teil der Studie, in welchem das Prebiotikagemisch (Sachet N) konsumiert wurde. Ist der Eintrag ein heller Kreis, so waren die Erhebungspunkte während der Einnahme des Placebo (Sachet O).

Die jeweiligen Normbereiche sind in den Graphiken durch einen Kasten deutlich gemacht. Sind Rauten oder Kreise außerhalb dieses Kastens, liegen pathologische Messwerte vor.

Die Größe und das Gewicht der Patienten sind als **standard deviation score (SDS)** angegeben. Dies beinhaltet jeweils einen Vergleich mit einer gesunden, gleichaltrigen Referenzgruppe. Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streuung der Werte um ihren Mittelwert.

$$\text{SDS} = (\text{Messwert} - \text{Mittelwert der Bevölkerung}) / \text{Standardabweichung}$$

In der deutschen Literatur wird häufig der Z-Wert verwendet. Ihm liegt der Mittelwert der eigenen Stichprobe zugrunde.

$$\text{Z-Wert} = (\text{Messwert} - \text{Mittelwert der eigenen Stichprobe}) / \text{Standardabweichung}$$

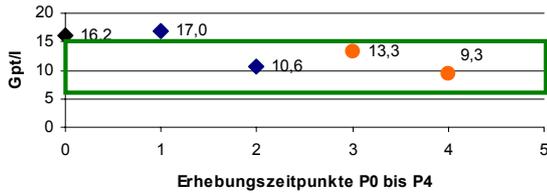
[Bortz, 1999]

Da die langfristig parenteral ernährten Kinder und Jugendlichen mit gesunden Kindern (also der gleichaltrigen Bevölkerung) verglichen werden, wird hier der SDS verwendet.

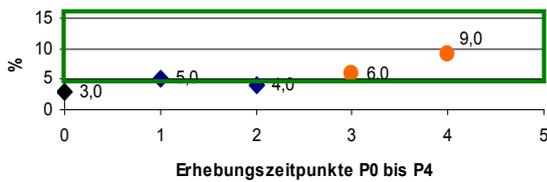
Patient Nr. 1 ♂

Bei Studienstart:

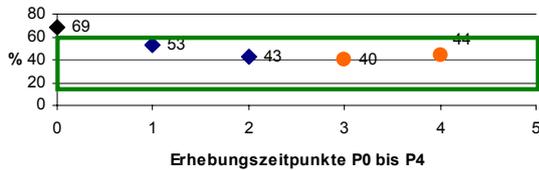
- Alter: 1,5 Jahre
- Größe: 68,0 cm
- Gewicht: 6,3 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: VSL #3
- Parenteral ernährt seit: 2. Lebensmonat



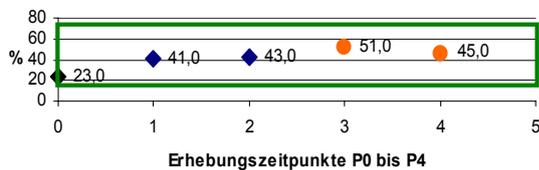
Patient Nr. 1: LEUKOZYTEN



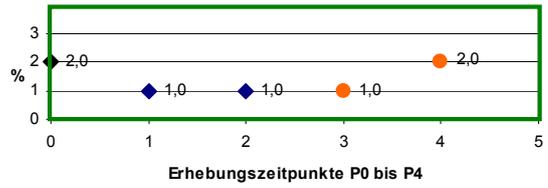
Patient Nr. 1: MONOZYTEN



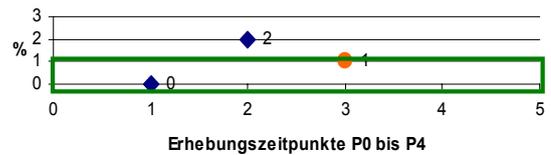
Patient Nr. 1: LYMPHOZYTEN



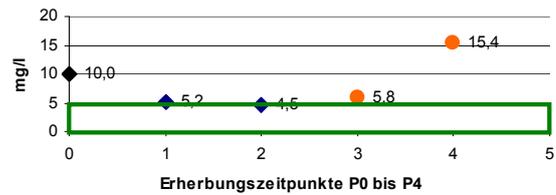
Patient Nr. 1: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



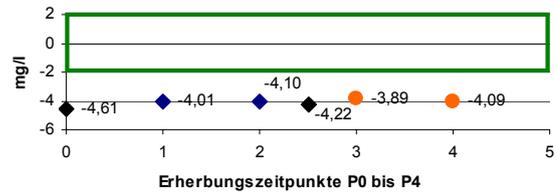
Patient Nr. 1: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



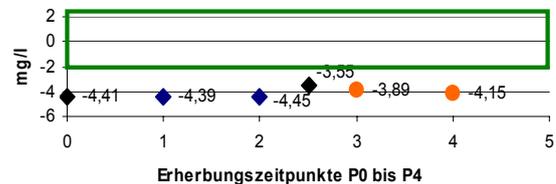
Patient Nr. 1: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 1: CRP



Patient Nr. 1: Größe SDS



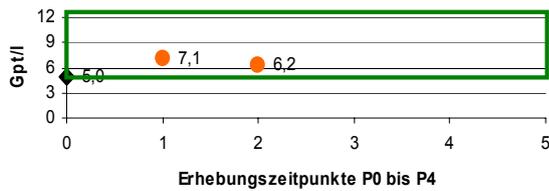
Patient Nr. 1: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

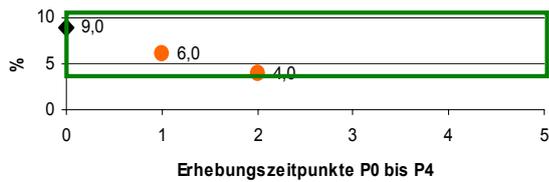
Patient Nr. 2 ♂

Bei Studienstart:

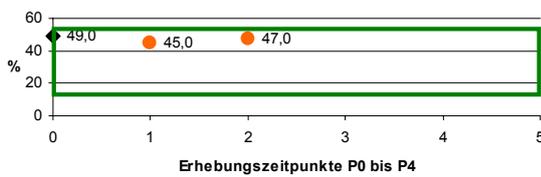
- Alter: 4,3 Jahre
- Größe: 103,0 cm
- Gewicht: 13,5 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



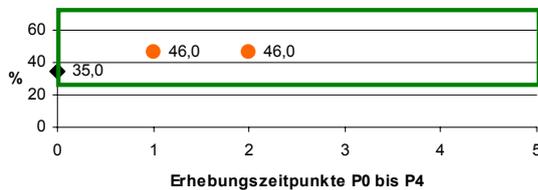
Patient Nr. 2: LEUKOZYTEN



Patient Nr. 2: MONOZYTEN

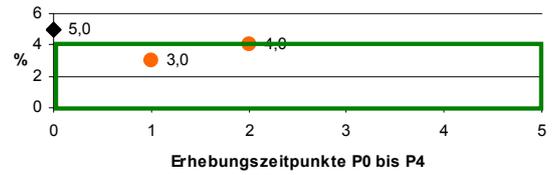


Patient Nr. 2: LYMPHOZYTEN

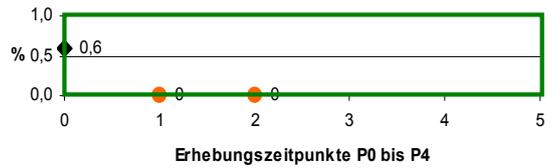


Patient Nr. 2: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN

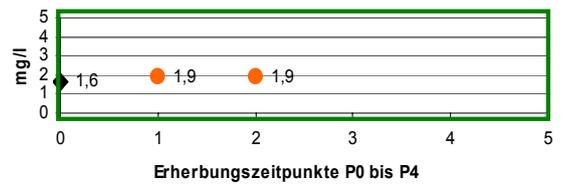
◆ Sachet N ● Sachet O



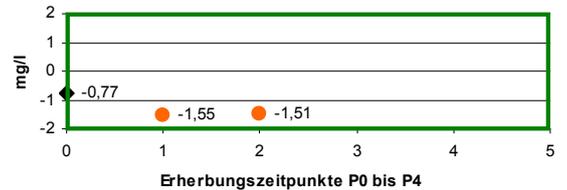
Patient Nr. 2: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



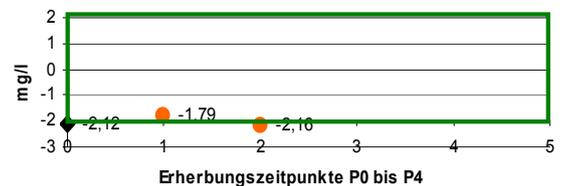
Patient Nr. 2: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 2: CRP



Patient Nr. 2: Größe SDS

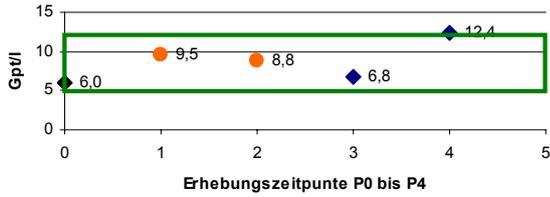


Patient Nr. 2: Gewicht SDS

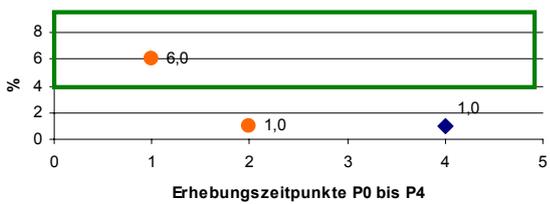
Patient Nr. 3 ♂

Bei Studienstart:

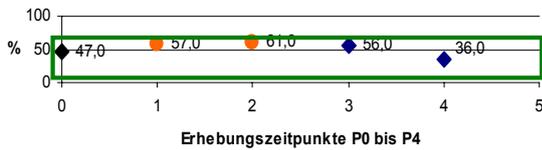
- Alter: 4,6 Jahre
- Größe: 105,0 cm
- Gewicht: 14,7 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



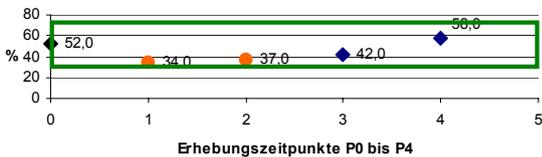
Patient Nr. 3: LEUKOZYTEN



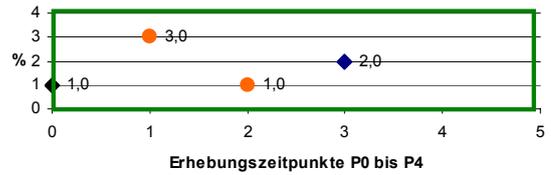
Patient Nr. 3: MONOZYTEN



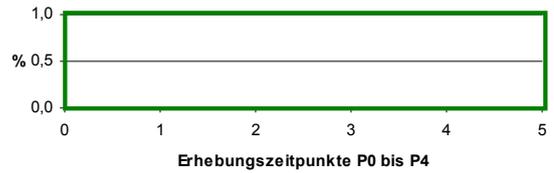
Patient Nr. 3: LYMPHOZYTEN



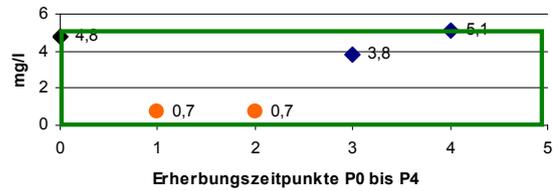
Patient Nr. 3: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



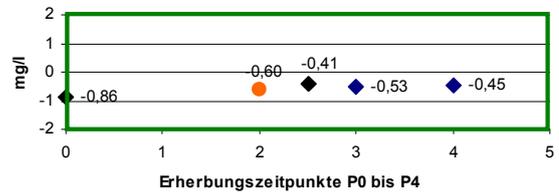
Patient Nr. 3: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



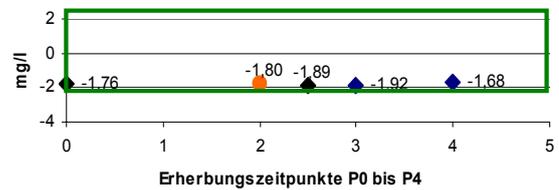
Patient Nr. 3: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 3: CRP



Patient Nr. 3: Größe SDS



Patient Nr. 3: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

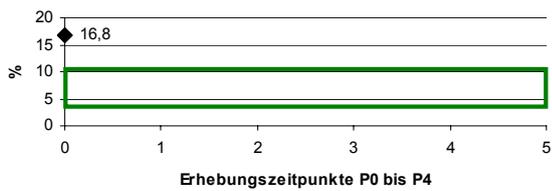
Patient Nr. 4 ♂

Bei Studienstart:

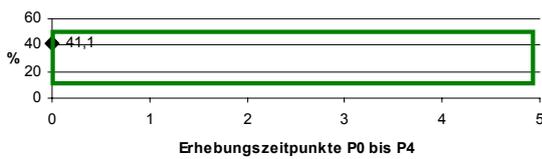
- Alter: 11,8 Jahre
- Größe: 138,3 cm
- Gewicht: 29,8 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: 3. Lebensjahr



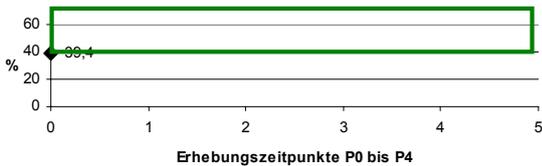
Patient Nr. 4: LEUKOZYTEN



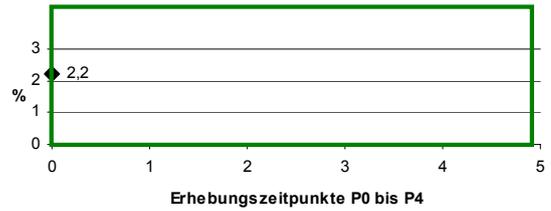
Patient Nr. 4: MONOZYTEN



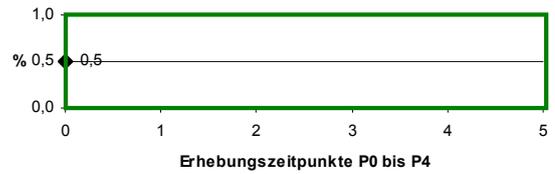
Patient Nr. 4: LYMPHOZYTEN



Patient Nr. 4: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 4: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



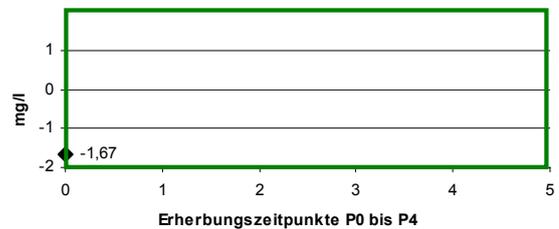
Patient Nr. 4: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 4: CRP



Patient Nr. 4: Größe SDS



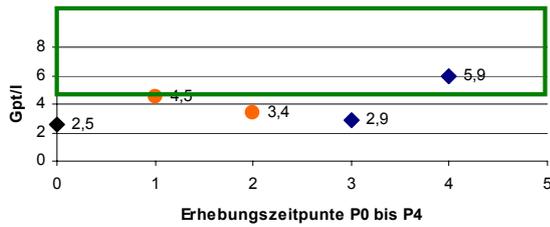
Patient Nr. 4: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

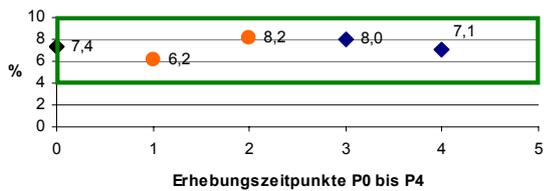
Patient Nr. 5 ♂

Bei Studienstart:

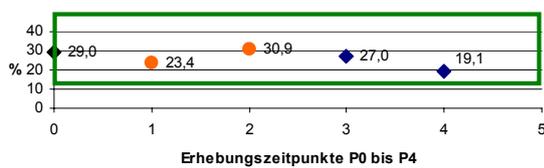
- Alter: 9,8 Jahre
- Größe: 139,5 cm
- Gewicht: 35,0 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: 10. Lebensmonat



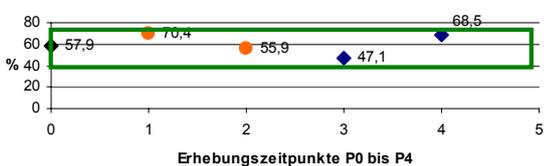
Patient Nr. 5: LEUKOZYTEN



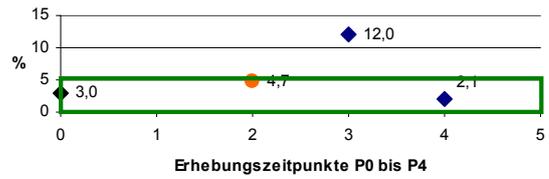
Patient Nr. 5: MONOZYTEN



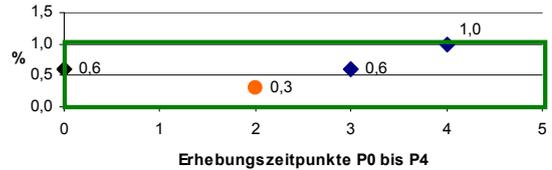
Patient Nr. 5: LYMPHOZYTEN



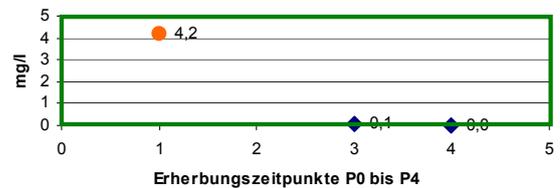
Patient Nr. 5: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



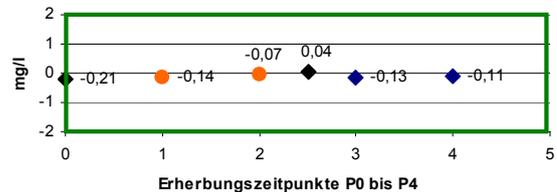
Patient Nr. 5: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



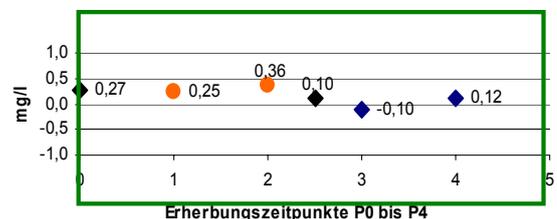
Patient Nr. 5: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 5: CRP



Patient Nr. 5: Größe SDS



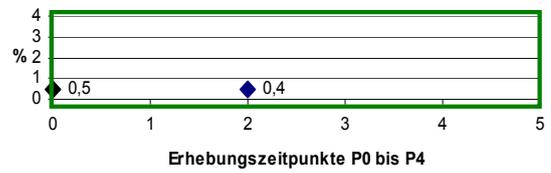
Patient Nr. 5: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

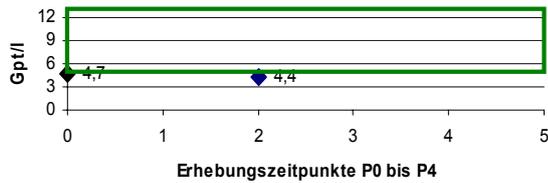
Patient Nr. 6 ♀

Bei Studienstart:

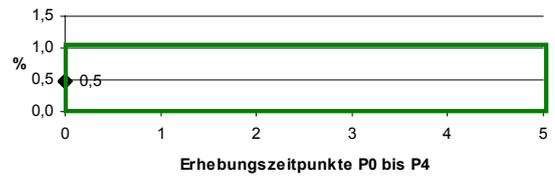
- Alter: 5,9 Jahre
- Größe: 98,0 cm
- Gewicht: 15,5 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: 3. Lebensmonat



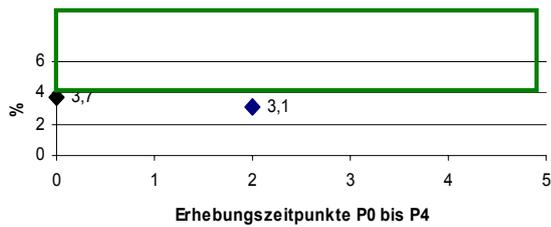
Patient Nr. 6: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



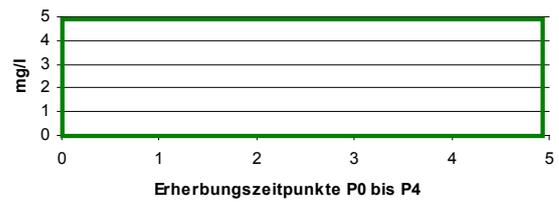
Patient Nr. 6: LEUKOZYTEN



Patient Nr. 6: BASOPHILE GRANULOZYTEN



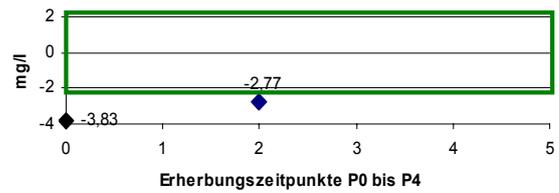
Patient Nr. 6: MONOZYTEN



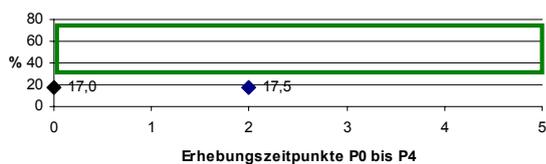
Patient 6: CRP



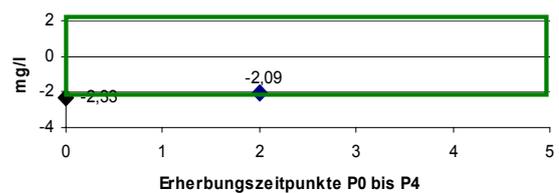
Patient Nr. 6: LYMPHOZYTEN



Patient Nr. 6: Größe SDS



Patient Nr. 6: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



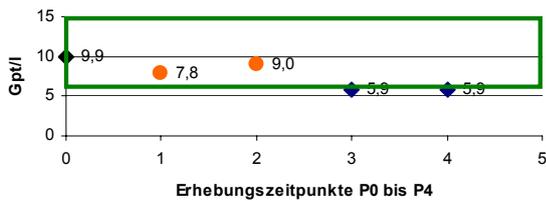
Patient Nr. 6: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

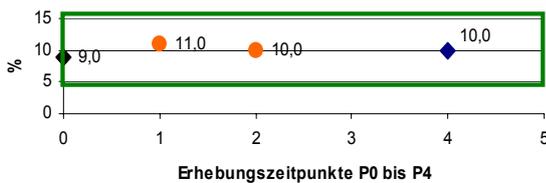
Patient Nr. 7 ♀

Bei Studienstart:

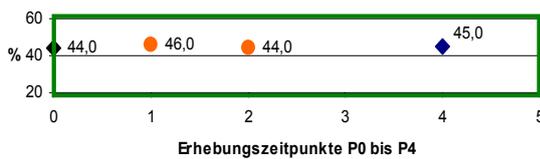
- Alter: 1,1 Jahre
- Größe: 68,3 cm
- Gewicht: 8,2 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



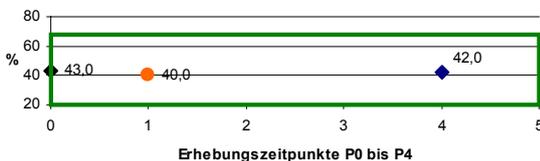
Patient Nr. 7: LEUKOZYTEN



Patient Nr. 7: MONOZYTEN

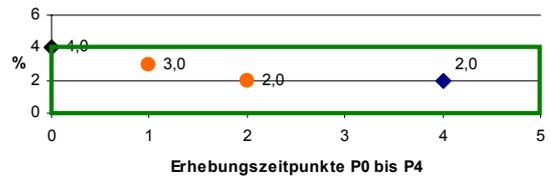


Patient Nr. 7: LYMPHOZYTEN

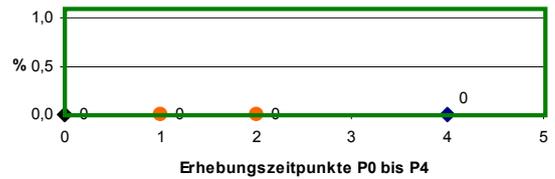


Patient Nr. 7: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN

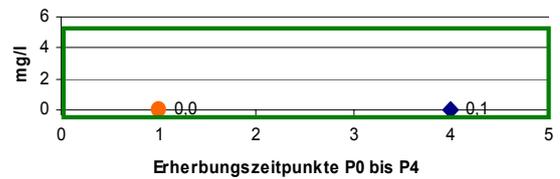
◆ Sachet N ● Sachet O



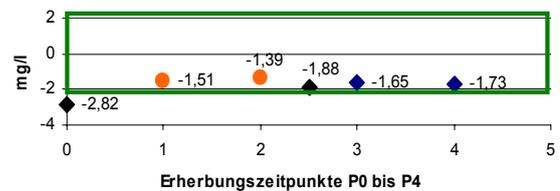
Patient Nr. 7: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



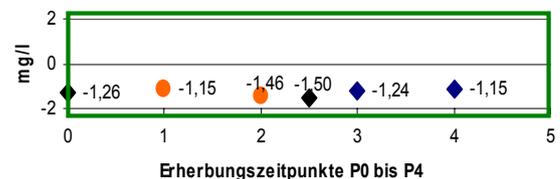
Patient Nr. 7: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 7: CRP



Patient Nr. 7: Größe SDS

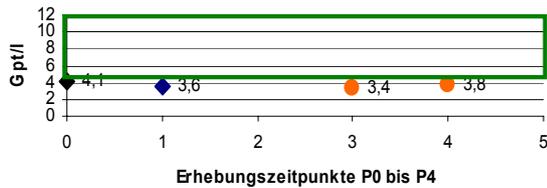


Patient Nr. 7: Gewicht SDS

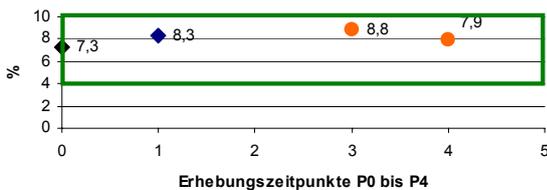
Patient Nr. 8 ♀

Bei Studienstart:

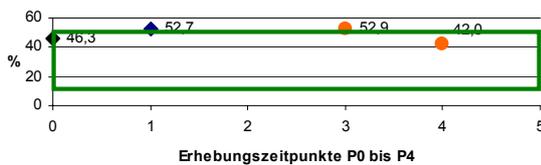
- Alter: 7,1 Jahre
- Größe: 115,4 cm
- Gewicht: 23,0 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



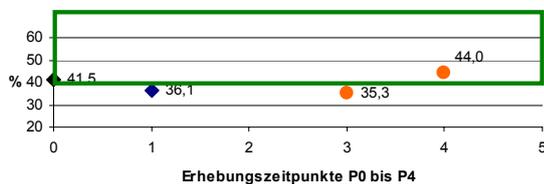
Patient Nr. 8: LEUKOZYTEN



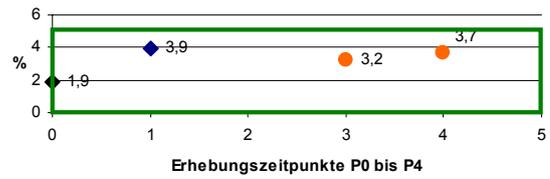
Patient Nr. 8: MONOZYTEN



Patient Nr. 8: LYMPHOZYTEN



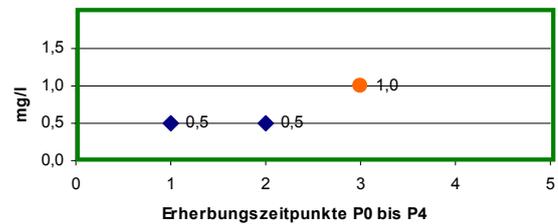
Patient Nr. 8: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



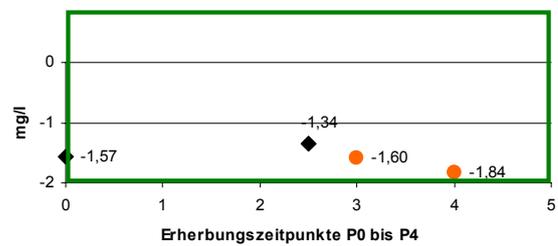
Patient Nr. 8: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



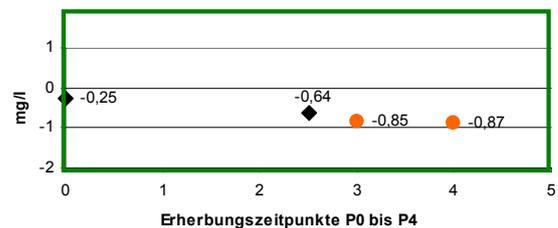
Patient Nr. 8: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient 8: CRP



Patient Nr. 8: Größe SDS



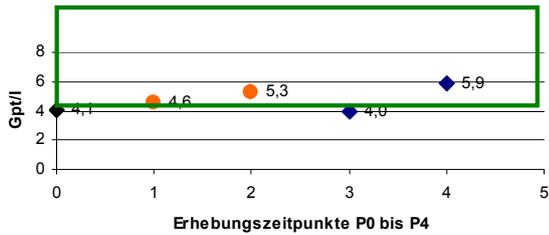
Patient Nr. 8: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

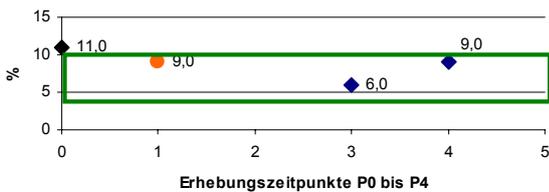
Patient Nr. 9 ♀

Bei Studienstart:

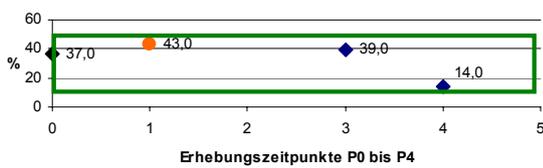
- Alter: 6,8 Jahre
- Größe: 114,0 cm
- Gewicht: 21,0 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



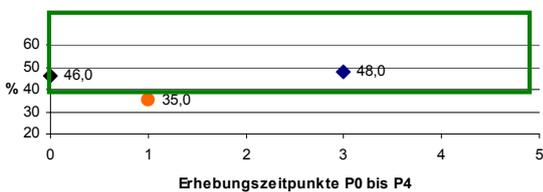
Patient Nr. 9: LEUKOZYTEN



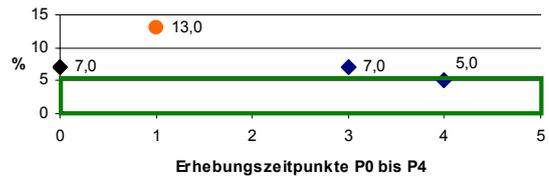
Patient Nr. 9: MONOZYTEN



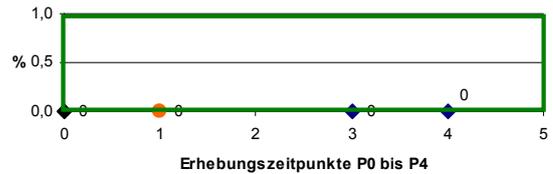
Patient Nr. 9: LYMPHOZYTEN



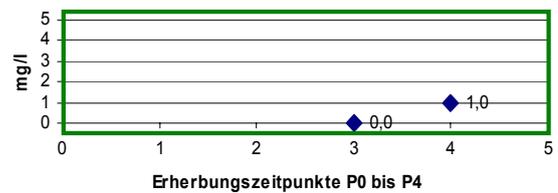
Patient Nr. 9: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



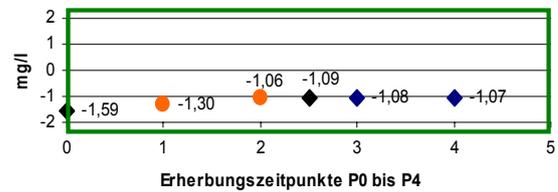
Patient Nr. 9: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



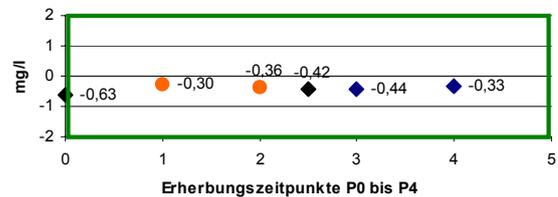
Patient Nr. 9: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 9: CRP



Patient Nr. 9: Größe SDS



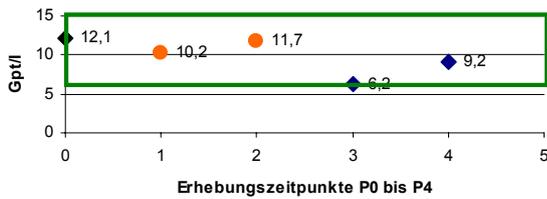
Patient Nr. 9: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

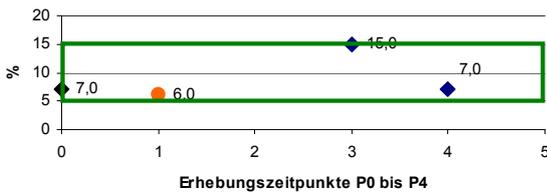
Patient Nr. 10 ♀

Bei Studienstart:

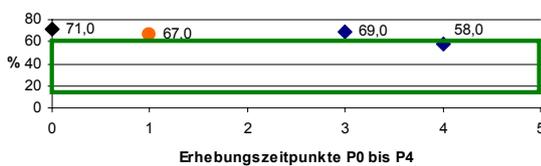
- Alter: 1,7 Jahre
- Größe: 72,0 cm
- Gewicht: 8,0 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



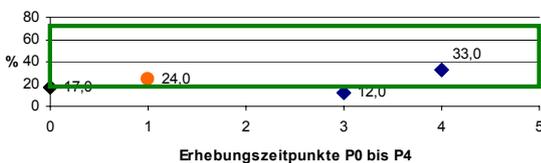
Patient Nr. 10: LEUKOZYTEN



Patient Nr. 10: MONOZYTEN

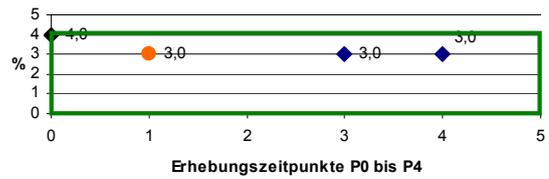


Patient Nr. 10: LYMPHOZYTEN

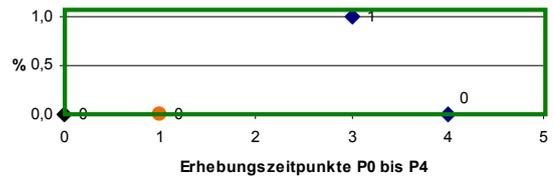


Patient Nr. 10: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN

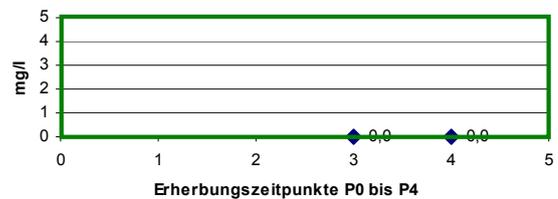
◆ Sachet N ● Sachet O



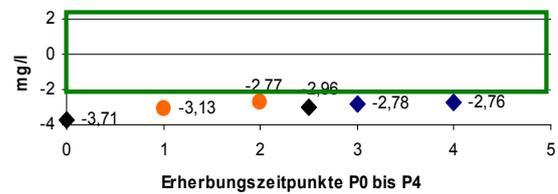
Patient Nr. 10: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



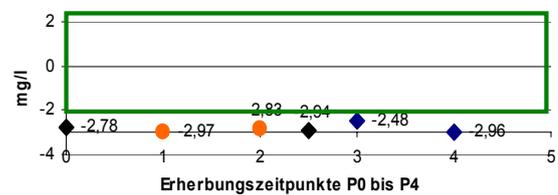
Patient Nr. 10: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient 10: CRP



Patient Nr. 10: Größe SDS

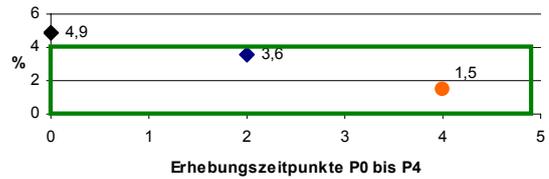


Patient Nr. 10: Gewicht SDS

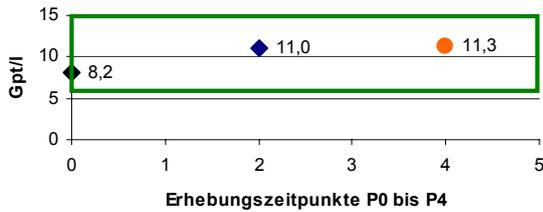
Patient Nr. 11 ♂

Bei Studienstart:

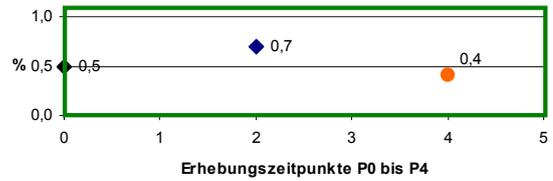
- Alter: 1,4 Jahre
- Größe: 72,0 cm
- Gewicht: 9,4 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



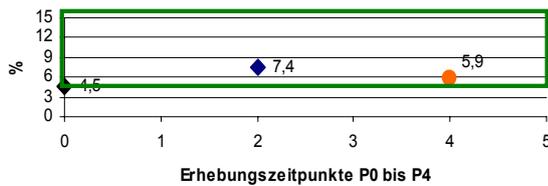
Patient Nr. 11: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



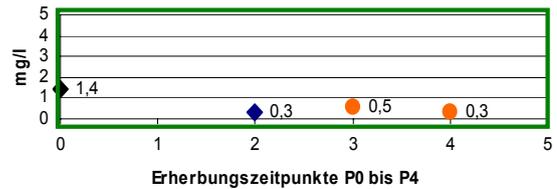
Patient-Nr. 11: LEUKOZYTEN



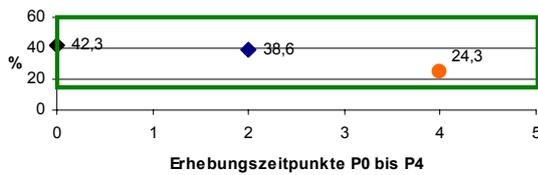
Patient Nr. 11: BASOPHILE GRANULOZYTEN



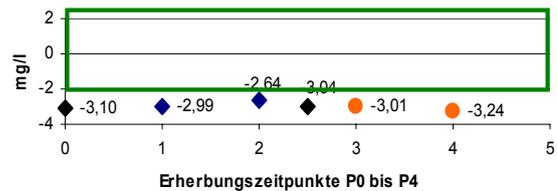
Patient Nr. 11: MONOZYTEN



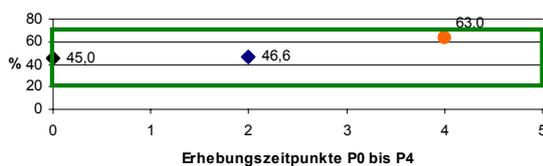
Patient 11: CRP



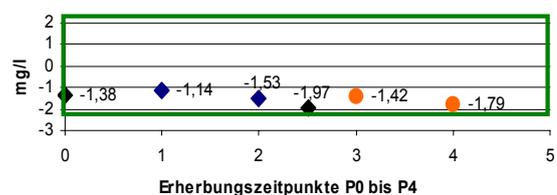
Patient Nr. 11: LYMPHOZYTEN



Patient Nr. 11: Größe SDS



Patient Nr. 11: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



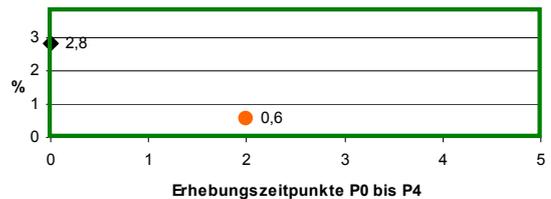
Patient Nr. 11: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

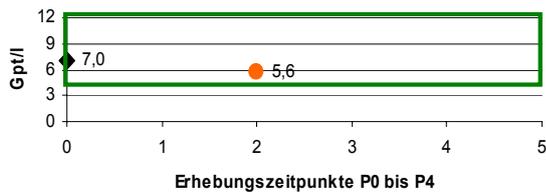
Patient Nr. 12 ♀

Bei Studienstart:

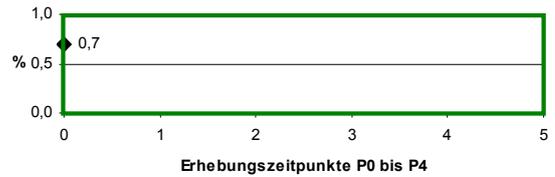
- Alter: 2,2 Jahre
- Größe: 80,0 cm
- Gewicht: 10,5 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: LGG
- Parenteral ernährt seit: Geburt



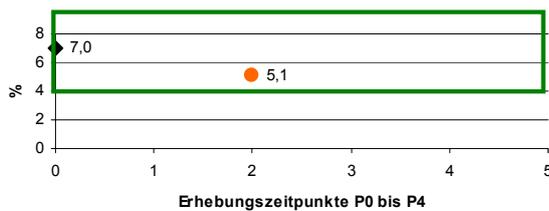
Patient Nr. 12: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



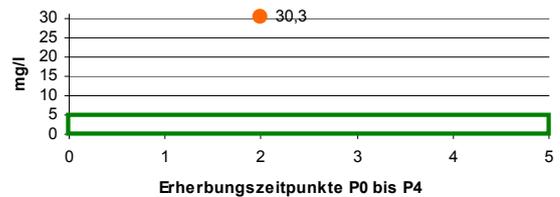
Patient Nr. 12: LEUKOZYTEN



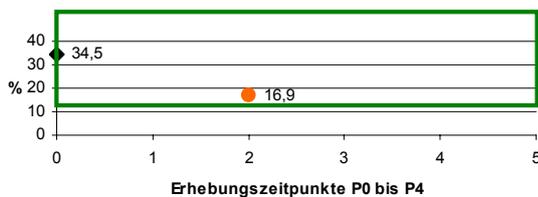
Patient Nr. 12: BASOPHILE GRANULOZYTEN



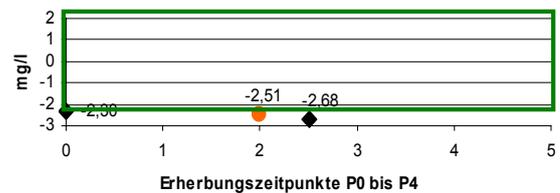
Patient Nr. 12: MONOZYTEN



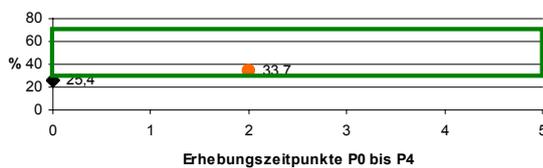
Patient 12: CRP



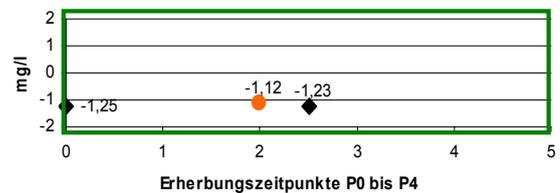
Patient Nr. 12: LYMPHOZYTEN



Patient Nr. 12: Größe SDS



Patient Nr. 12: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



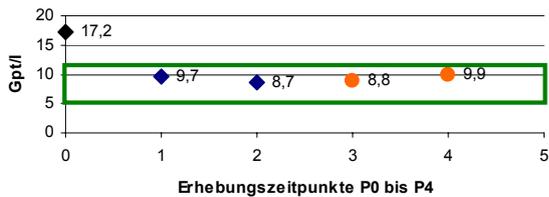
Patient Nr. 12: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

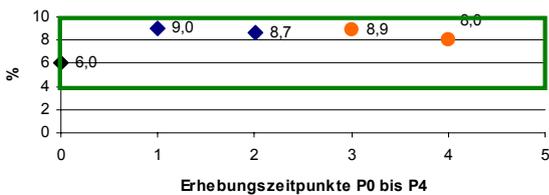
Patient Nr. 13 ♀

Bei Studienstart:

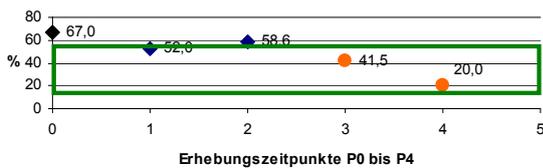
- Alter: 2,3 Jahre
- Größe: 84,0 cm
- Gewicht: 11,0 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



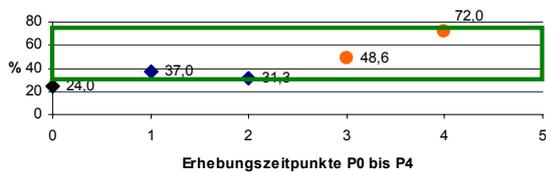
Patient Nr. 13: LEUKOZYTEN



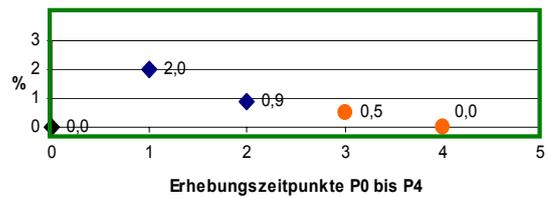
Patient Nr. 13: MONOZYTEN



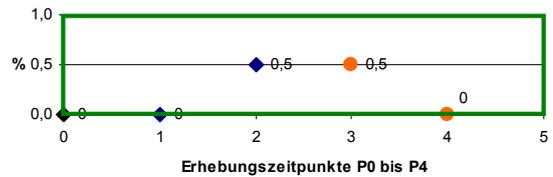
Patient Nr. 13: LYMPHOZYTEN



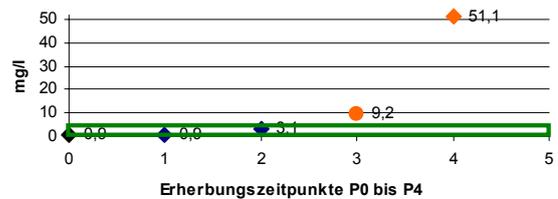
Patient Nr. 13: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



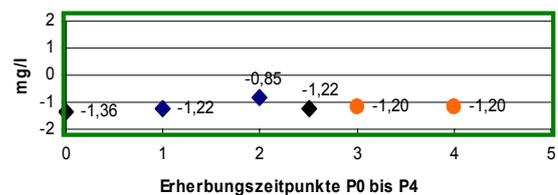
Patient Nr. 13: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



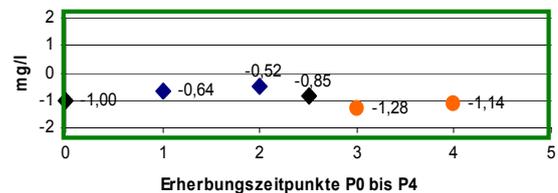
Patient Nr. 13: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient 13: CRP



Patient Nr. 13: Größe SDS



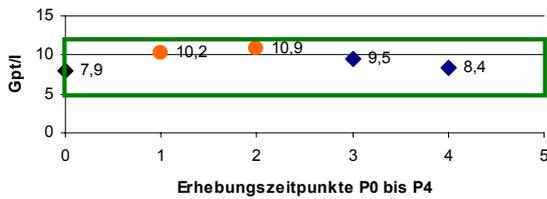
Patient Nr. 13: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

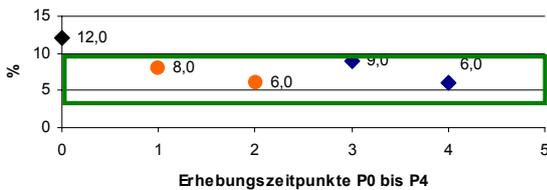
Patient Nr. 14 ♂

Bei Studienstart:

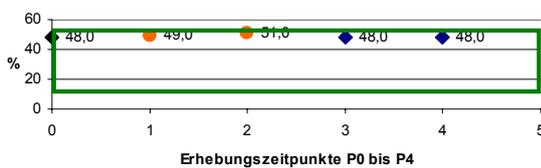
- Alter: 3,0 Jahre
- Größe: 95,0 cm
- Gewicht: 13,5 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: LGG, Perenterol
- Parenteral ernährt seit: Geburt



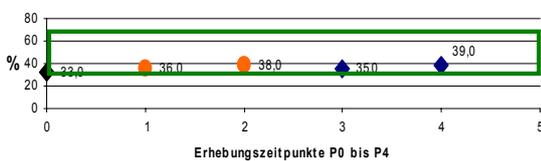
Patient Nr. 14: LEUKOZYTEN



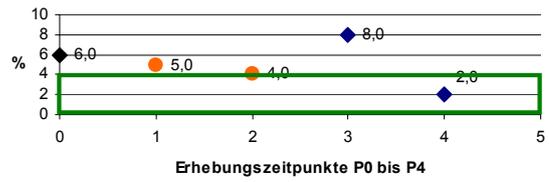
Patient Nr. 14: MONOZYTEN



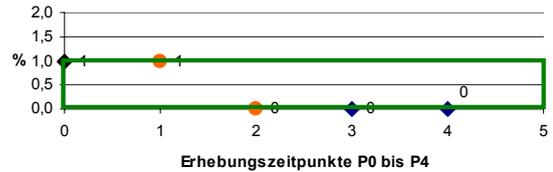
Patient Nr. 14: LYMPHOZYTEN



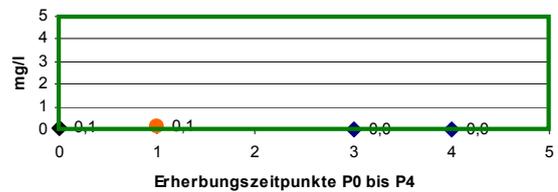
Patient Nr. 14: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



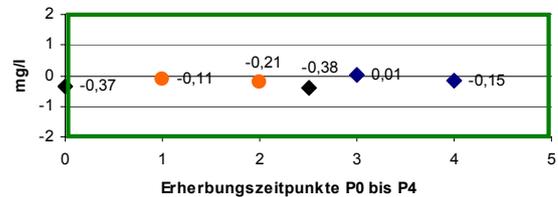
Patient Nr. 14: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



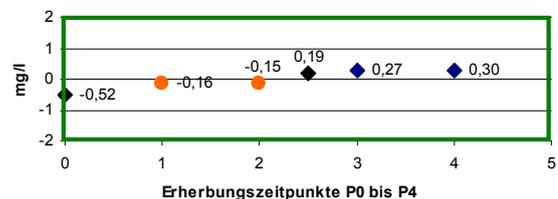
Patient Nr. 14: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient 14: CRP



Patient Nr. 14: Größe SDS



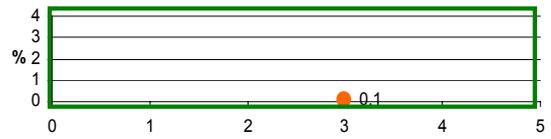
Patient Nr. 14: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

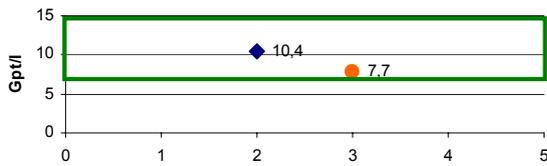
Patient Nr. 15 ♀

Bei Studienstart:

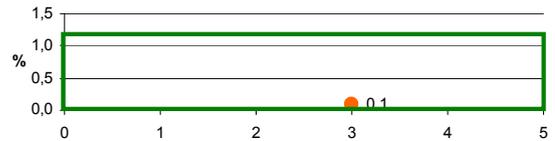
- Alter: 1,8 Jahre
- Größe: 75,0 cm
- Gewicht: 9,4 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: Benefiber
- Parenteral ernährt seit: Geburt



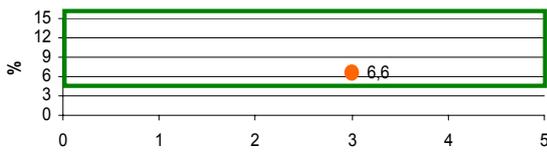
Patient Nr. 15: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



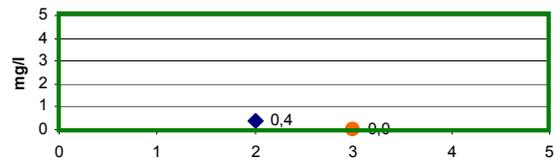
Patient Nr. 15: LEUKOZYTEN



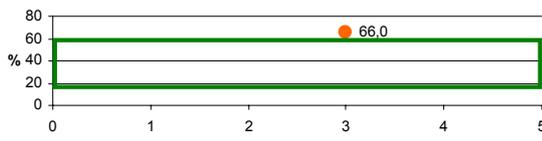
Patient Nr. 15: BASOPHILE GRANULOZYTEN



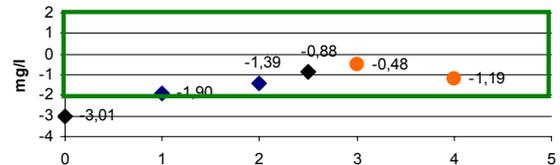
Patient Nr. 15: MONOZYTEN



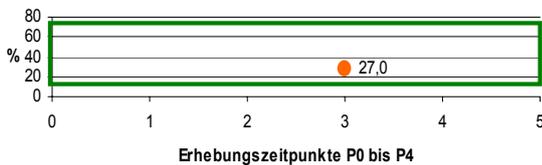
Patient Nr. 15: CRP



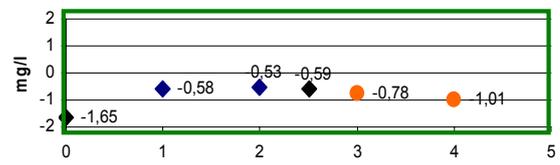
Patient Nr. 15: LYMPHOZYTEN



Patient Nr. 15: Größte SDS



Patient Nr. 15: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



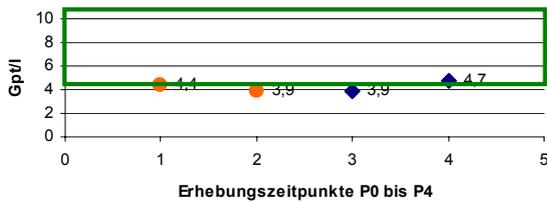
Patient Nr. 15: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

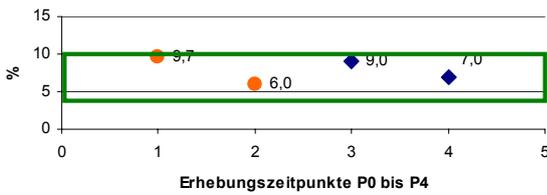
Patient Nr. 16 ♂

Bei Studienstart:

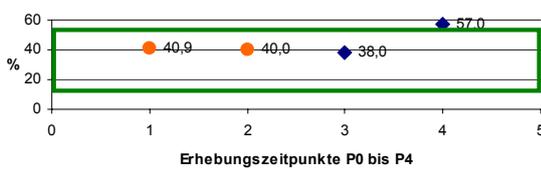
- Alter: 9,4 Jahre
- Größe: 119,0 cm
- Gewicht: 23,0 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: Geburt



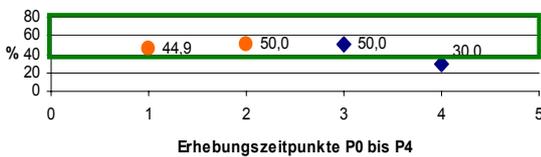
Patient Nr. 16: LEUKOZYTEN



Patient Nr. 16: MONOZYTEN

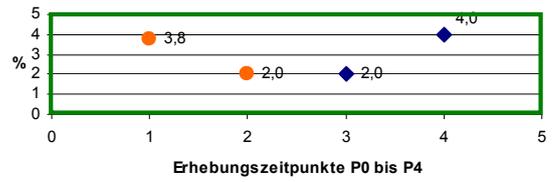


Patient Nr. 16: LYMPHOZYTEN

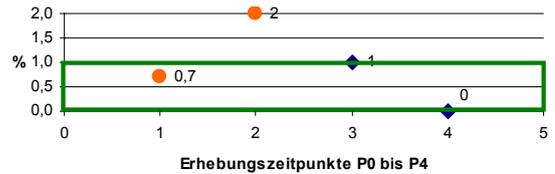


Patient Nr. 16: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN

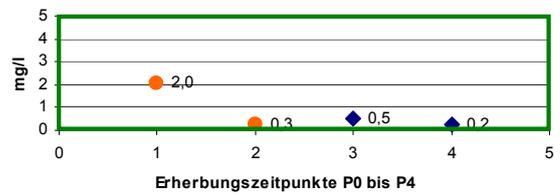
◆ Sachet N ● Sachet O



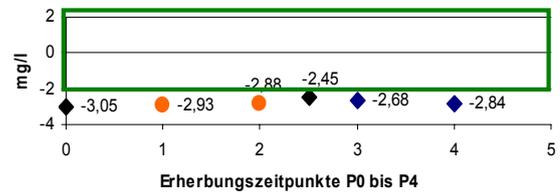
Patient Nr. 16: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



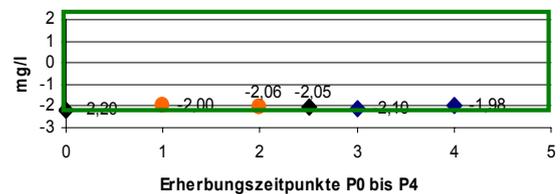
Patient Nr. 16: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 16: CRP



Patient Nr. 16: Größe SDS

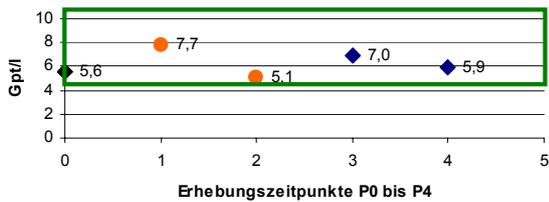


Patient Nr. 16: Gewicht SDS

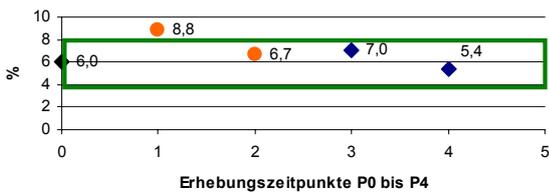
Patient Nr. 17 ♀

Bei Studienstart:

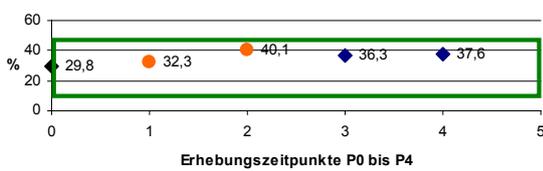
- Alter: 13,3 Jahre
- Größe: 137,0 cm
- Gewicht: 30,0 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: Actimel
- Parenteral ernährt seit: 12. Lebensjahr



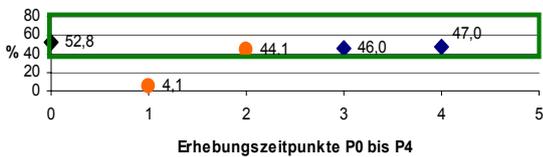
Patient Nr. 17: LEUKOZYTEN



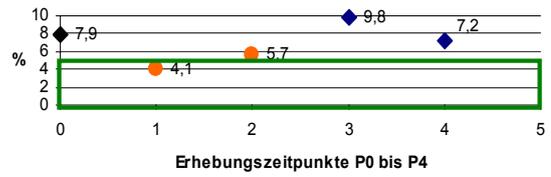
Patient Nr. 17: MONOZYTEN



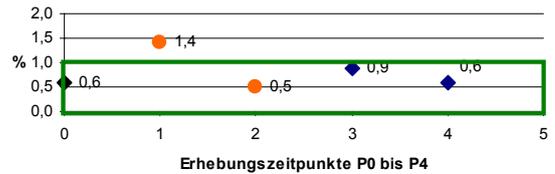
Patient Nr. 17: LYMPHOZYTEN



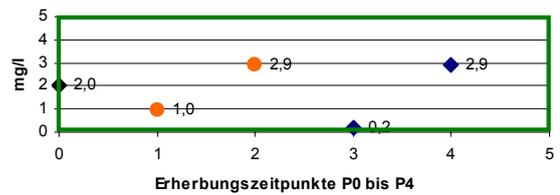
Patient Nr. 17: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



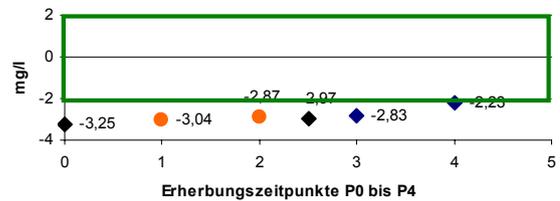
Patient Nr. 17: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



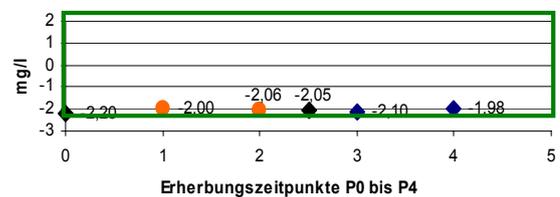
Patient Nr. 17: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 17: CRP



Patient Nr. 17: Größe SDS



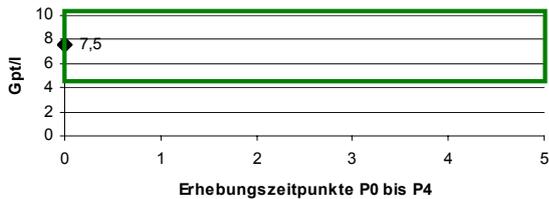
Patient Nr. 17: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

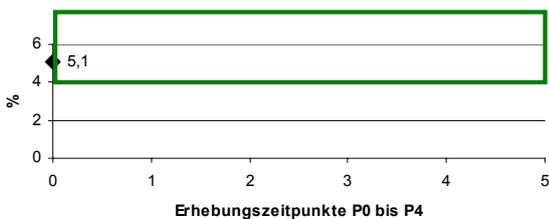
Patient Nr. 18 ♂

Bei Studienstart:

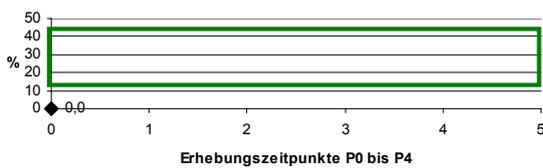
- Alter: 12,0 Jahre
- Größe: 134,0 cm
- Gewicht: 29,5 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: keine
- Parenteral ernährt seit: 6. Lebensjahr



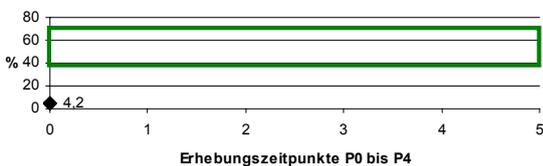
Patient Nr. 18: LEUKOZYTEN



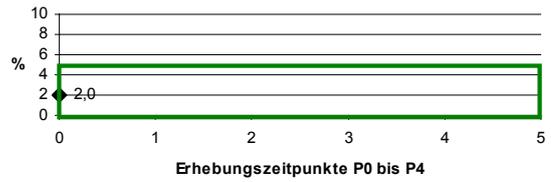
Patient Nr. 18: MONOZYTEN



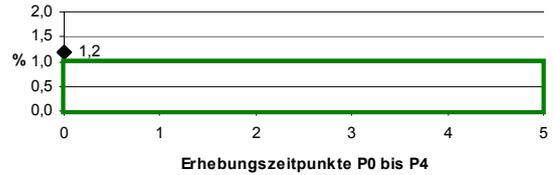
Patient Nr. 18: LYMPHOZYTEN



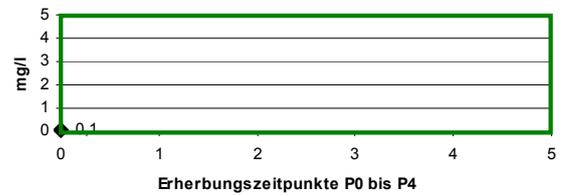
Patient Nr. 18: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



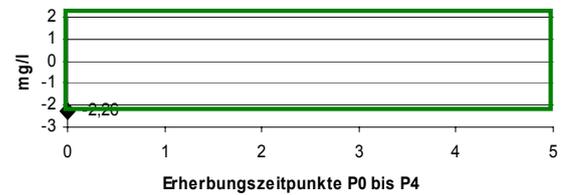
Patient Nr. 18: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



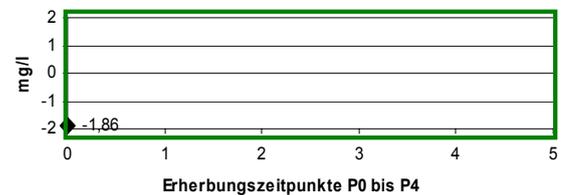
Patient Nr. 18: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 18: CRP



Patient Nr. 18: Größe SDS



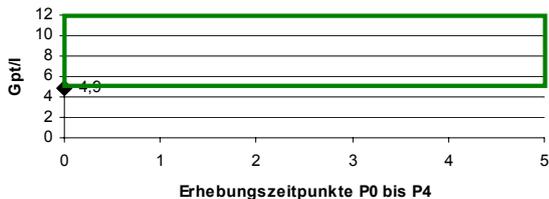
Patient Nr. 18: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

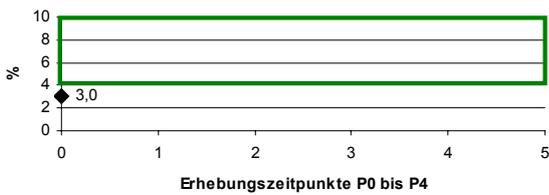
Patient Nr. 19 ♀

Bei Studienstart:

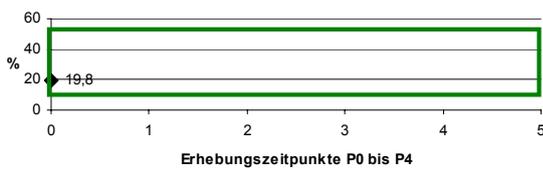
- Alter: 2,6 Jahre
- Größe: 85,0 cm
- Gewicht: 14,0 kg
- Zusätzlich Pre- oder Probiotika: LGG
- Parenteral ernährt seit: Geburt



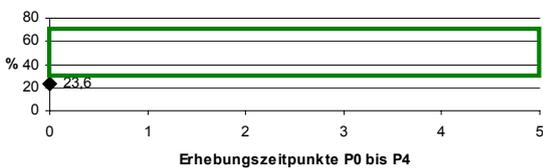
Patient Nr. 19: LEUKOZYTEN



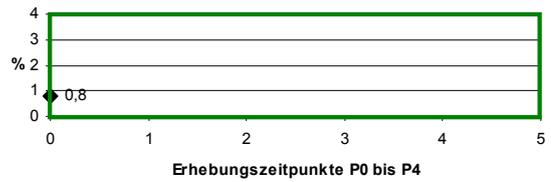
Patient Nr. 19: MONOZYTEN



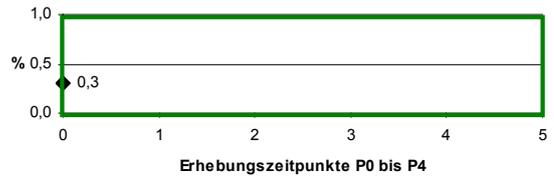
Patient Nr. 19: LYMPHOZYTEN



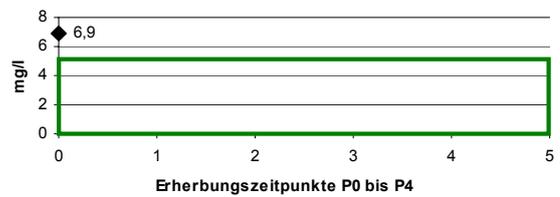
Patient Nr. 19: NEUTROPHILE GRANULOZYTEN



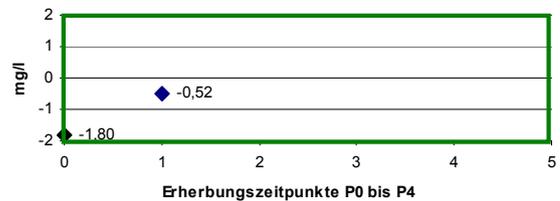
Patient Nr. 19: EOSINOPHILE GRANULOZYTEN



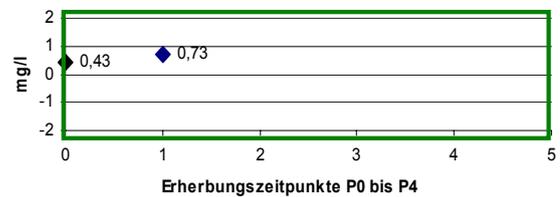
Patient Nr. 19: BASOPHILE GRANULOZYTEN



Patient Nr. 19: CRP



Patient Nr. 19: Größe SDS



Patient Nr. 19: Gewicht SDS

◆ Sachet N ● Sachet O

D. Stuhlanalyse: pH-Werte, kurzkettige Fettsäuren, bakteriologische Analyse und Profile

Die Abbildung D.1 auf Seite D-2 zeigt die pH-Werte im Stuhl bei allen 19 Patienten. Der weiße Balken ist der pH im Stuhl vor Beginn der Studie. Der dunklere Balken ist der Mittelwert aus den beiden pH Werten im Stuhl eines Patienten unter Prebiotika. Der hellere Balken entsprechend der Mittelwert aus den beiden pH Werten unter Maltodextrin. Der dünne Kasten kennzeichnet den Normbereich. Er liegt je nach Alter und Ernährung bei pH 5,5 bis 7.

Die Grafiken D.2 bis D.4 auf den Seiten D-3 bis D-5 zeigen die kurzkettigen Fettsäuren des gesamten Kollektives vor Beginn der Studie, unter Prebiotika und unter Placebo als Box-Whisker-Plots.

Auf den Seiten D-6 bis D-14 sind die Stuhlanalyseprofile mit pH-Werten und SCFA für jeden einzelnen Patienten als Balkendiagramme abgebildet.

Die Messergebnisse aller Patienten aus der bakteriologischen FISH Analyse sind tabellarisch ab Seite D-17 aufgeführt.

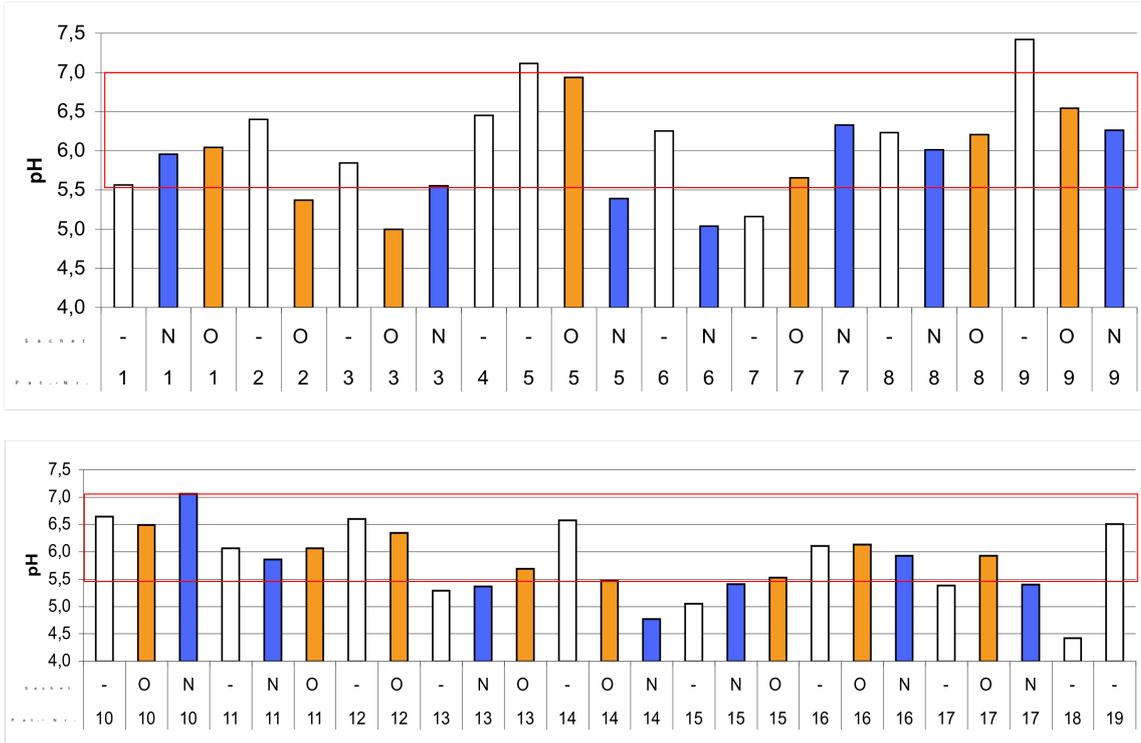


Abbildung D.1.: pH-Werte im Stuhl

Weißer Balken = pH im Stuhl vor Beginn der Studie,

Dunkler Balken = Mittelwerte aus den beiden pH Werten unter Prebiotika (Sachet N),

Hellere Balken = Mittelwerte aus den beiden pH Werten unter Placebo (Sachet O),

Dünner Kasten = Normbereich,

Erste Zeile unter den Balken = Sachet,

Zweite Zeile unter den Balken = Patientennummer

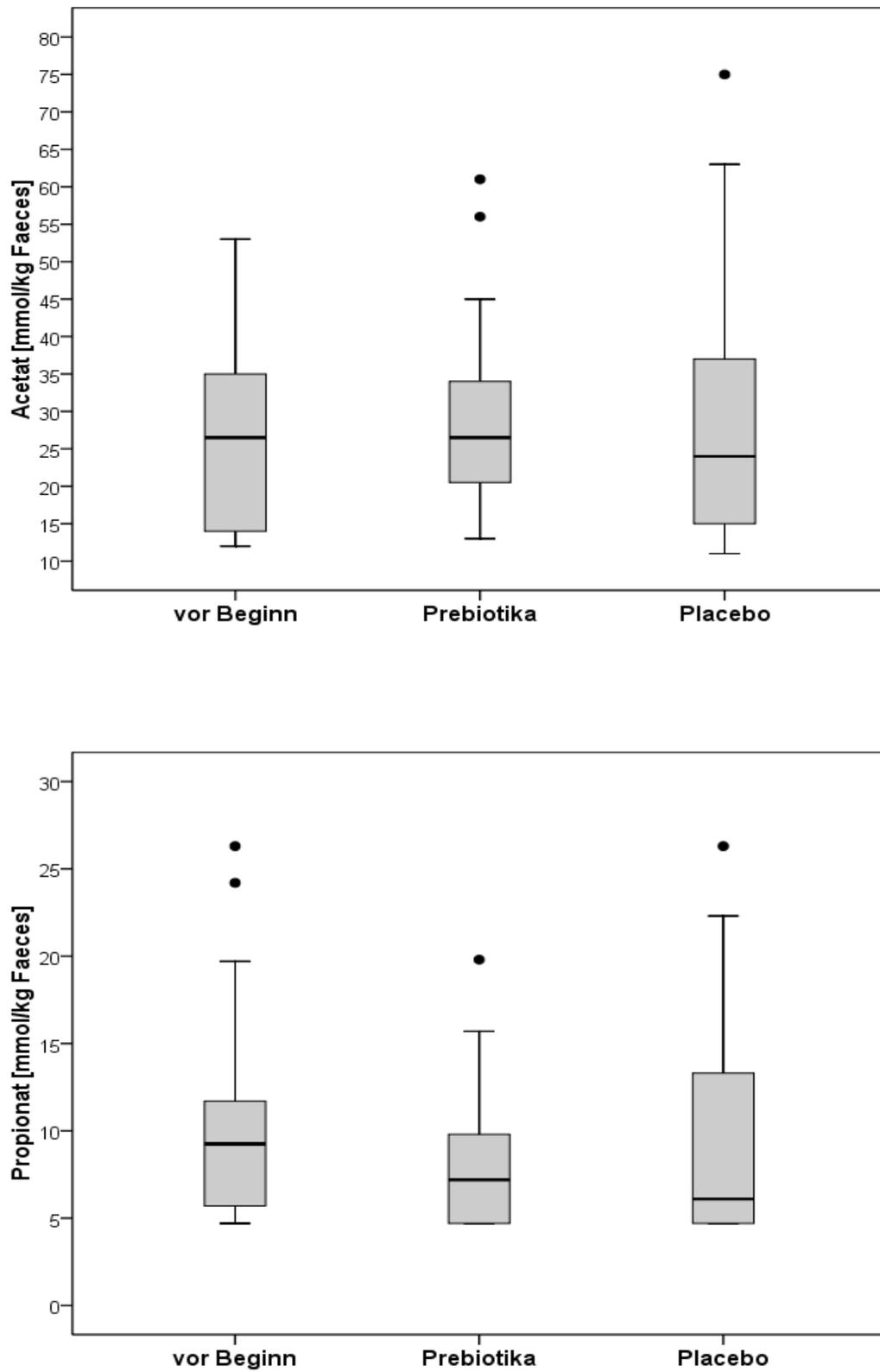


Abbildung D.2.: Acetat und Propionat im Stuhl [mmol/kg]

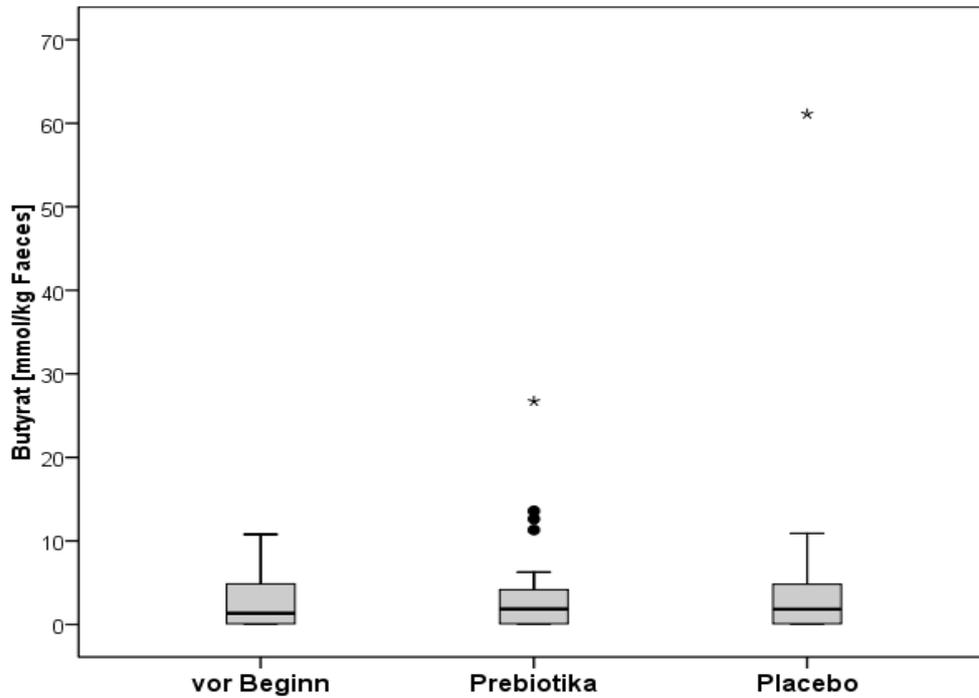
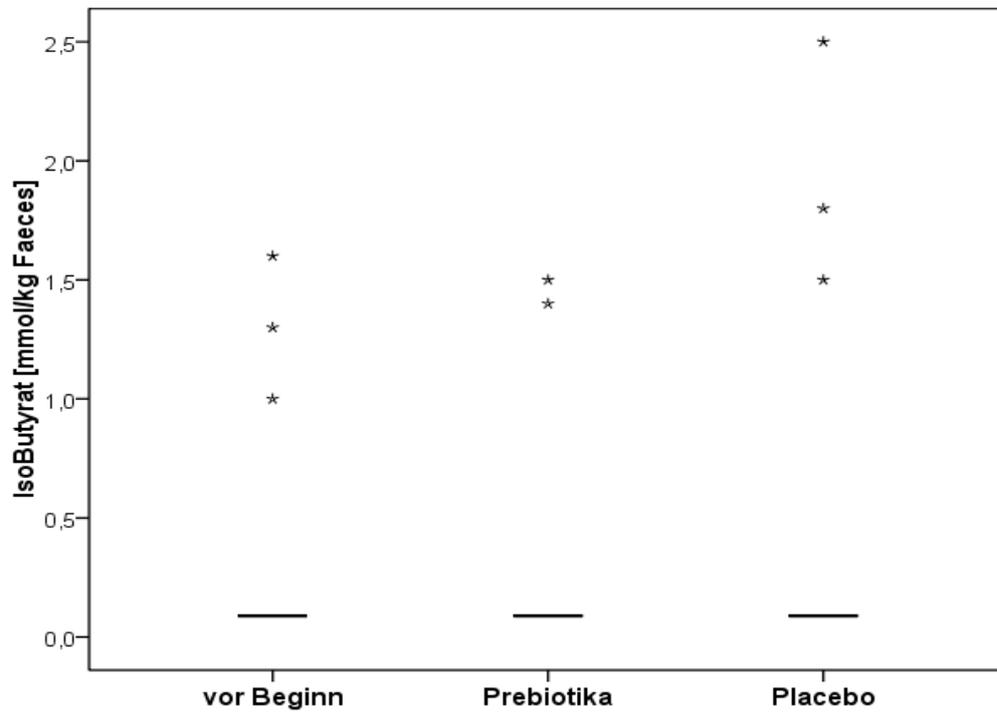


Abbildung D.3.: Isobutytrat und Butytrat im Stuhl [mmol/kg]

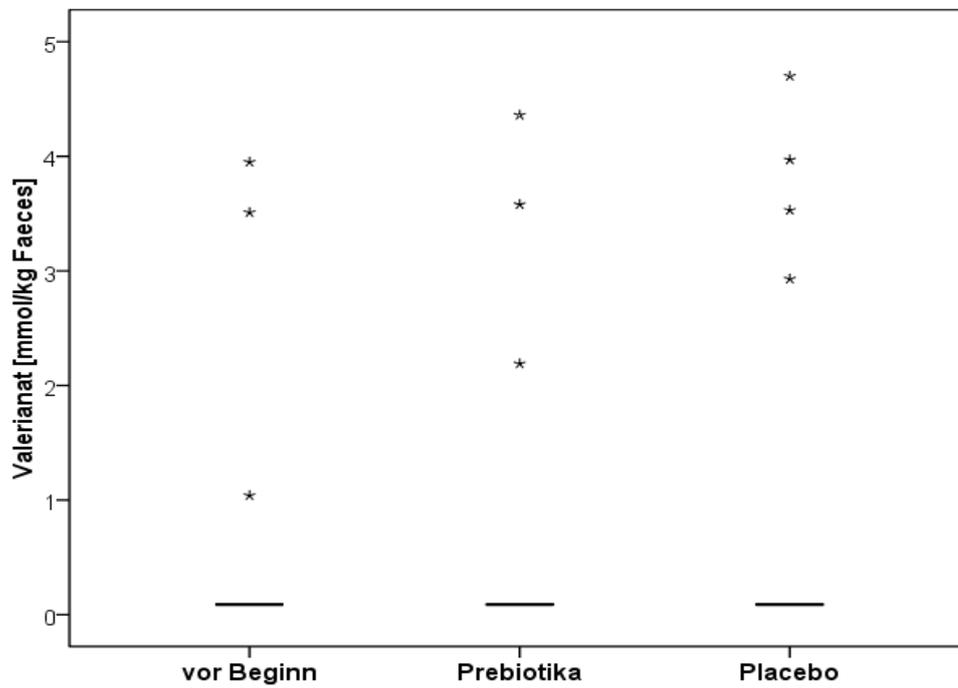
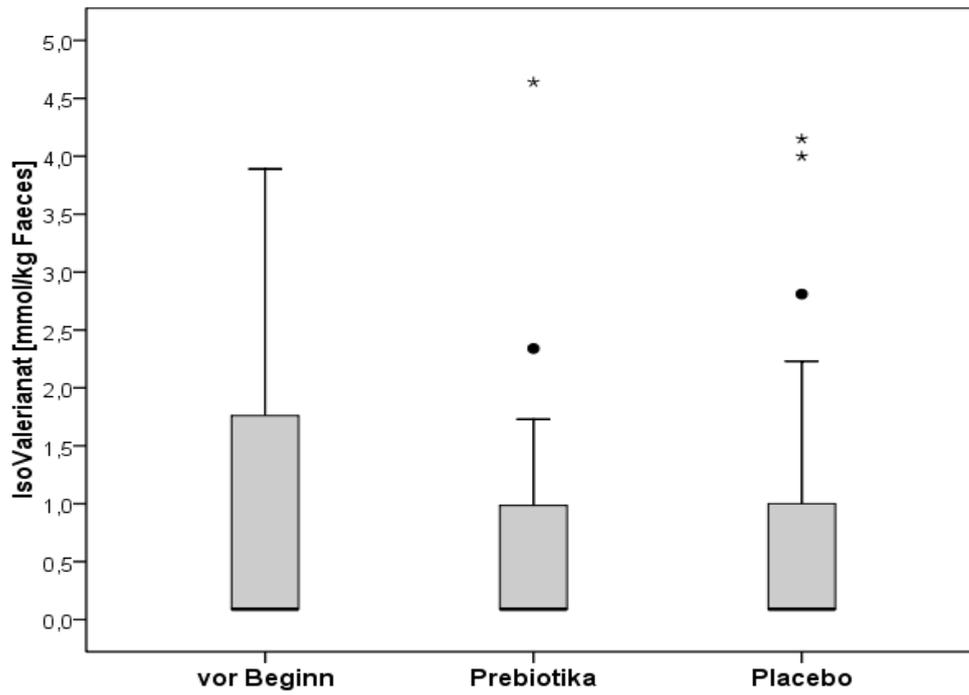
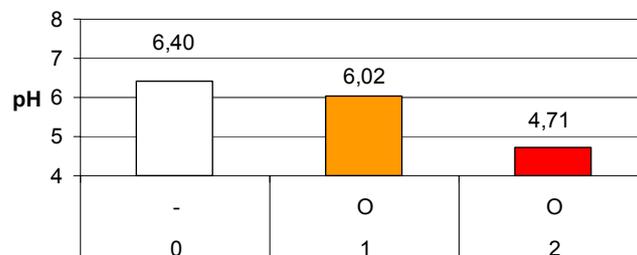
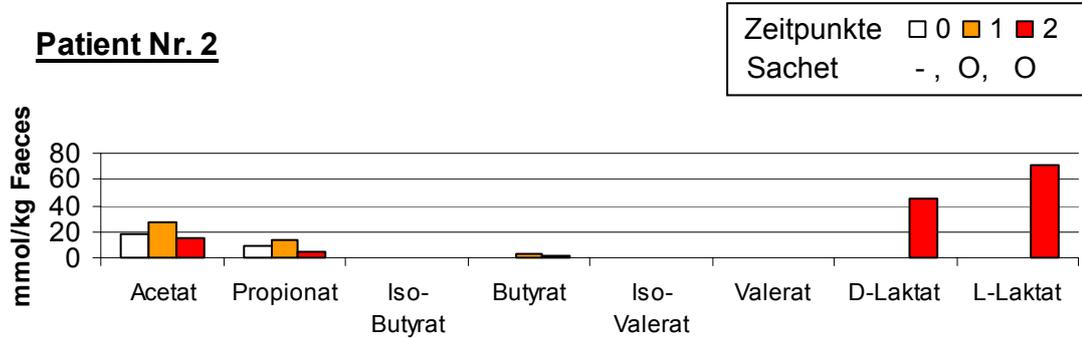
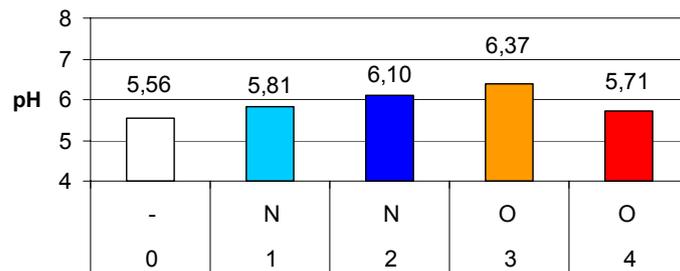
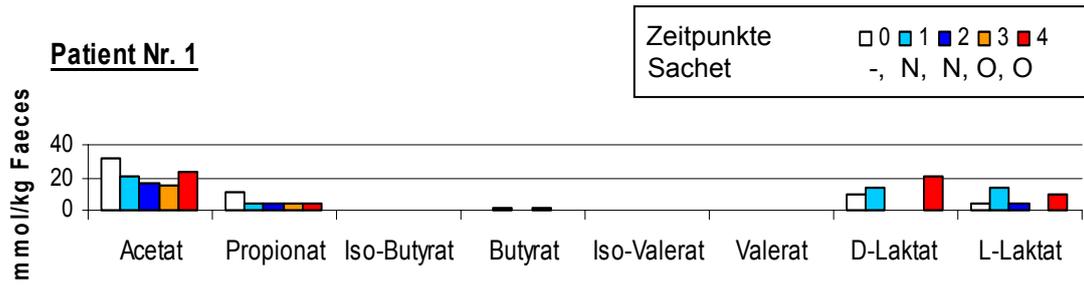
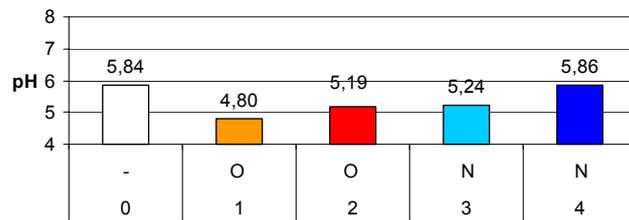
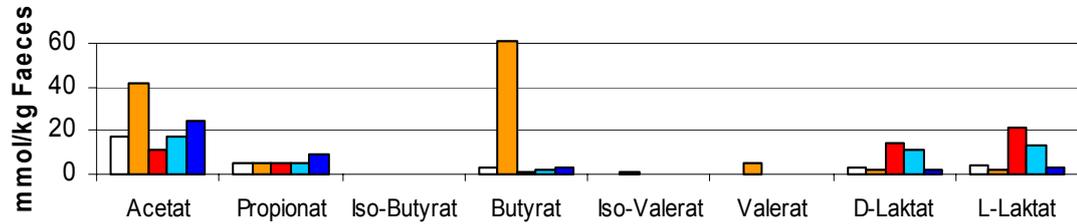


Abbildung D.4.: Iso-Valerianat und Valerianat im Stuhl [mmol/kg]



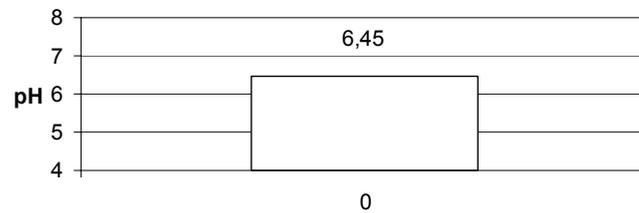
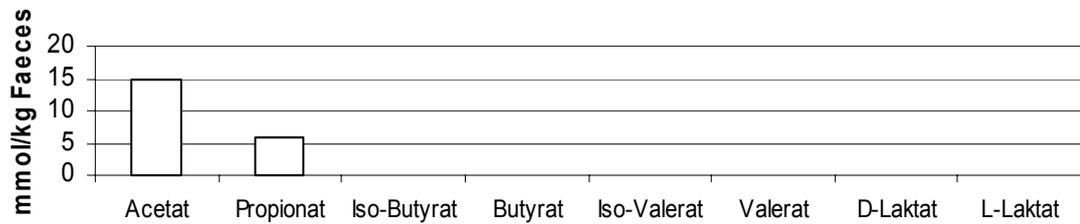
Patient Nr. 3

Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4
Sachet -, O, O, N, N

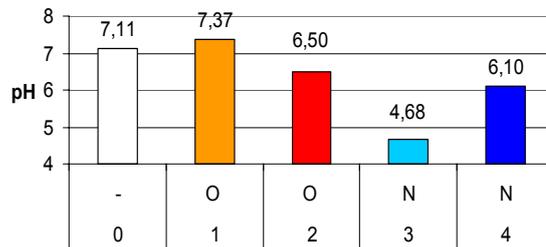
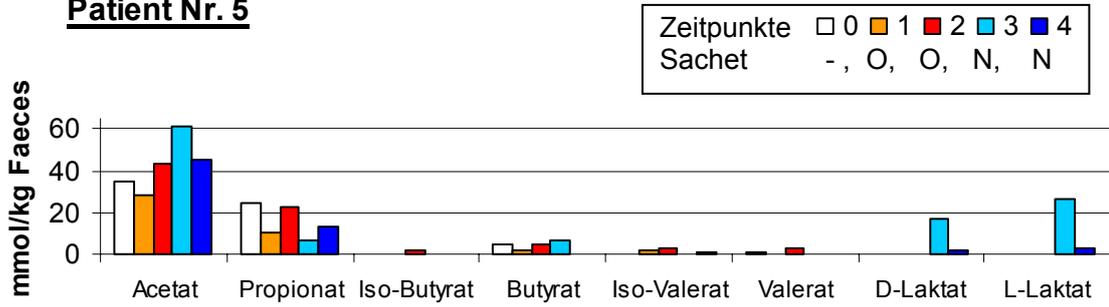


Patient Nr. 4

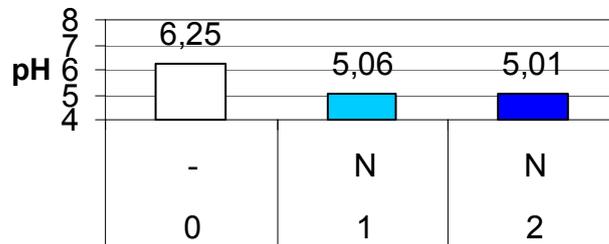
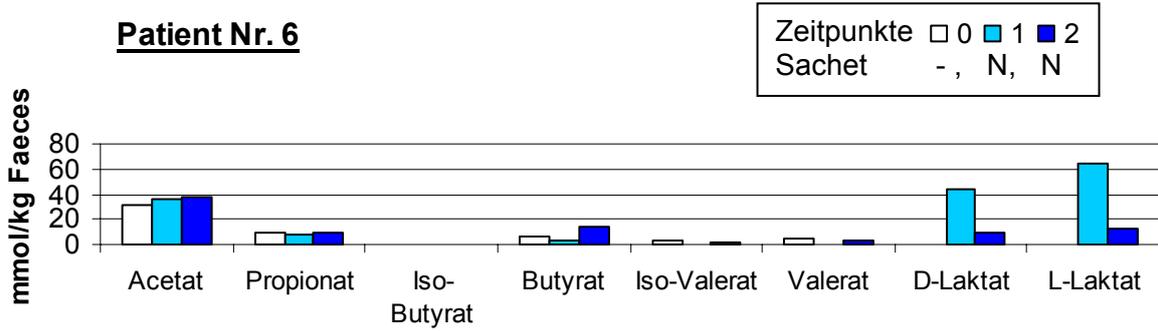
Zeitpunkte □ 0
Sachet -



Patient Nr. 5

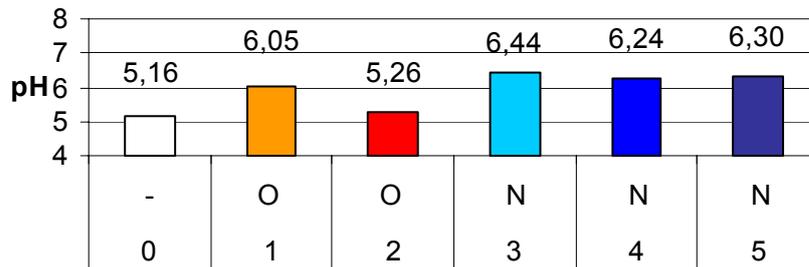
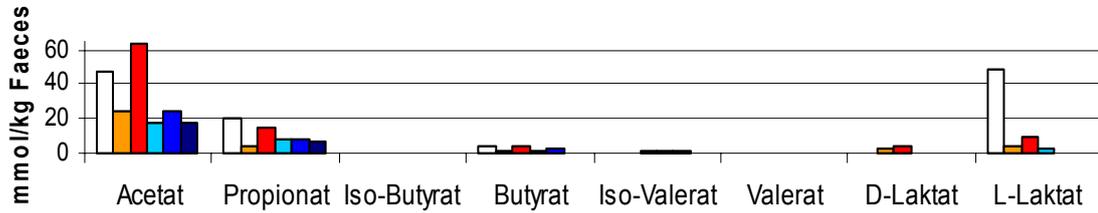


Patient Nr. 6



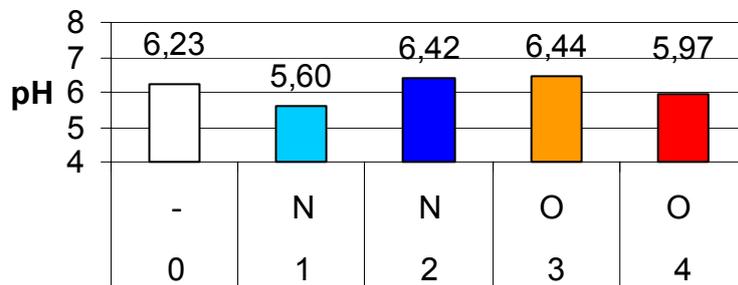
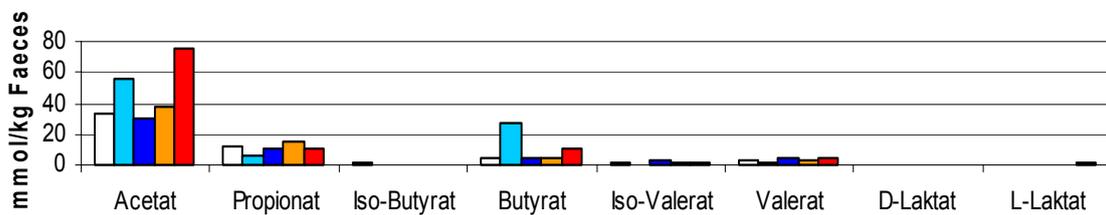
Patient Nr. 7

Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4 ■ 5
 Sachtet -, O, O, N, N, N



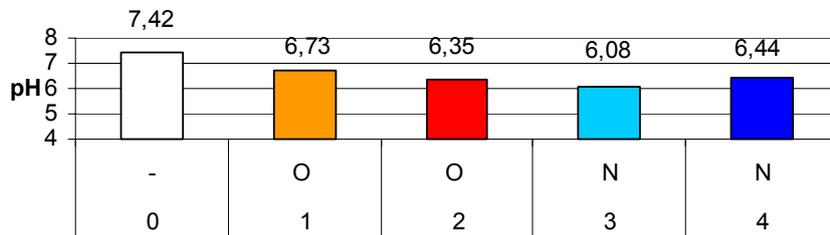
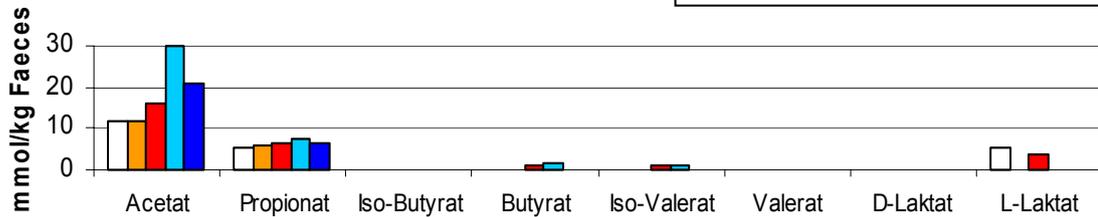
Patient Nr. 8

Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4
 Sachtet -, N, N, O, O



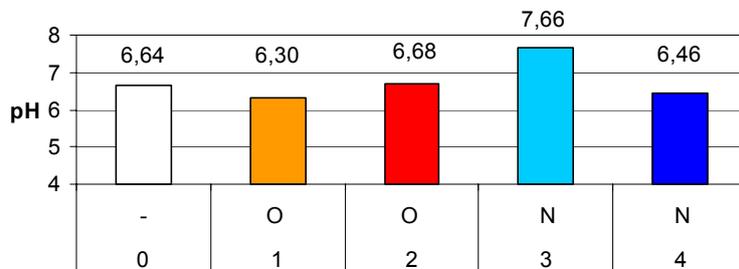
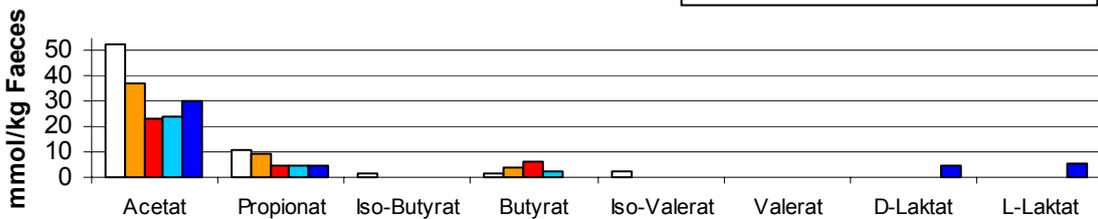
Patient Nr. 9

Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4
Sachet -, O, O, N, N



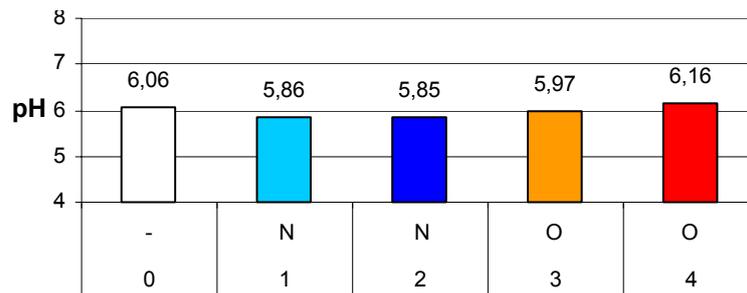
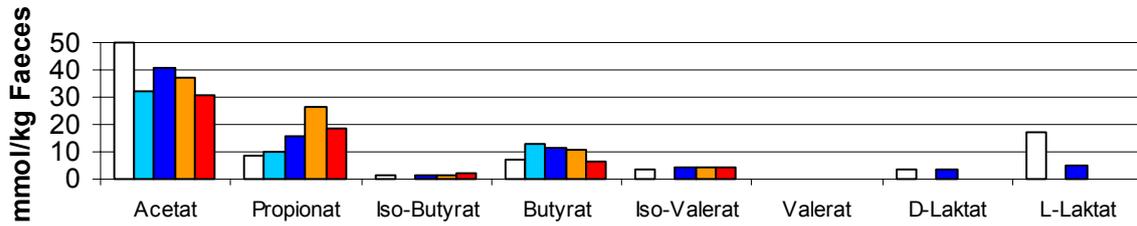
Patient Nr. 10

Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4
Sachet -, O, O, N, N



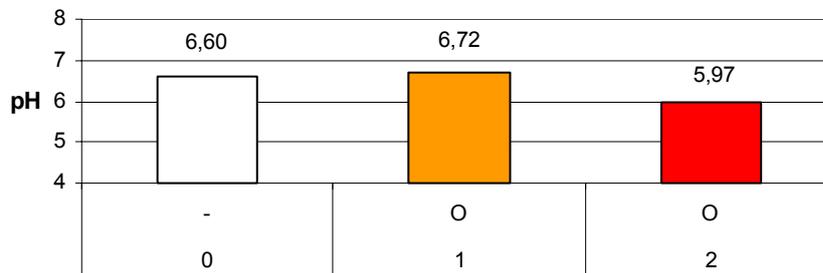
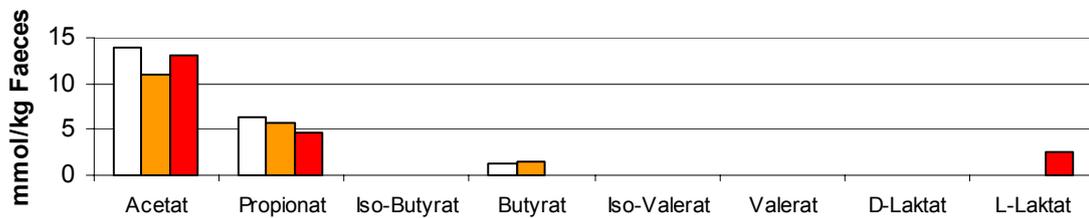
Patient Nr. 11

Zeitpunkt □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4
Sachet -, N, N, O, O



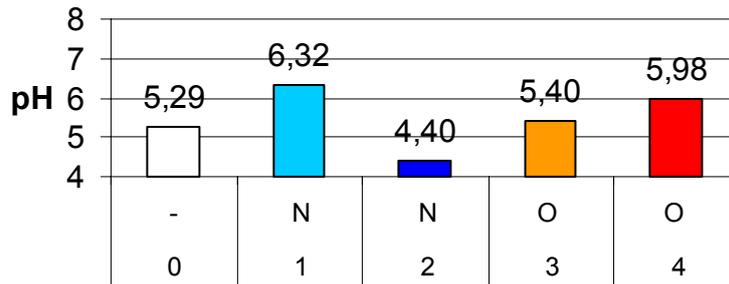
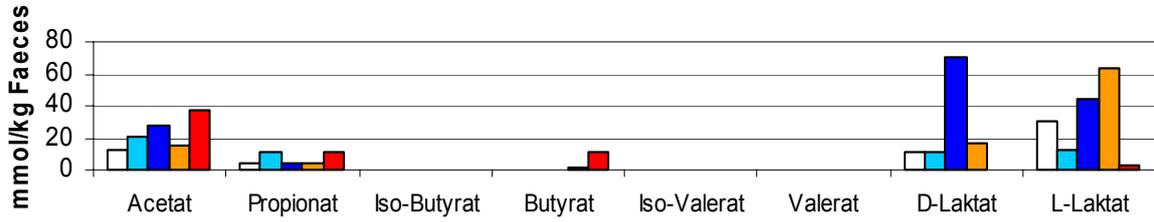
Patient Nr. 12

Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2
Sachet -, O, O



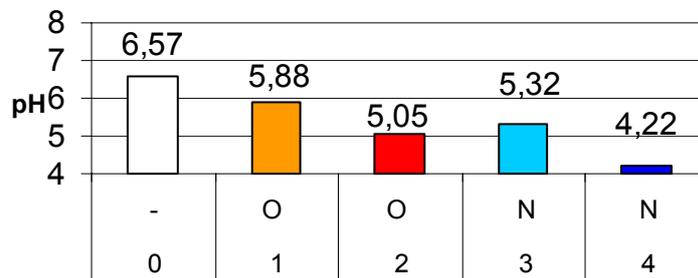
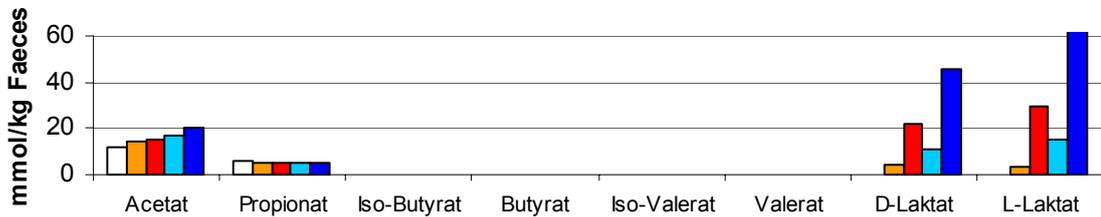
Patient Nr. 13

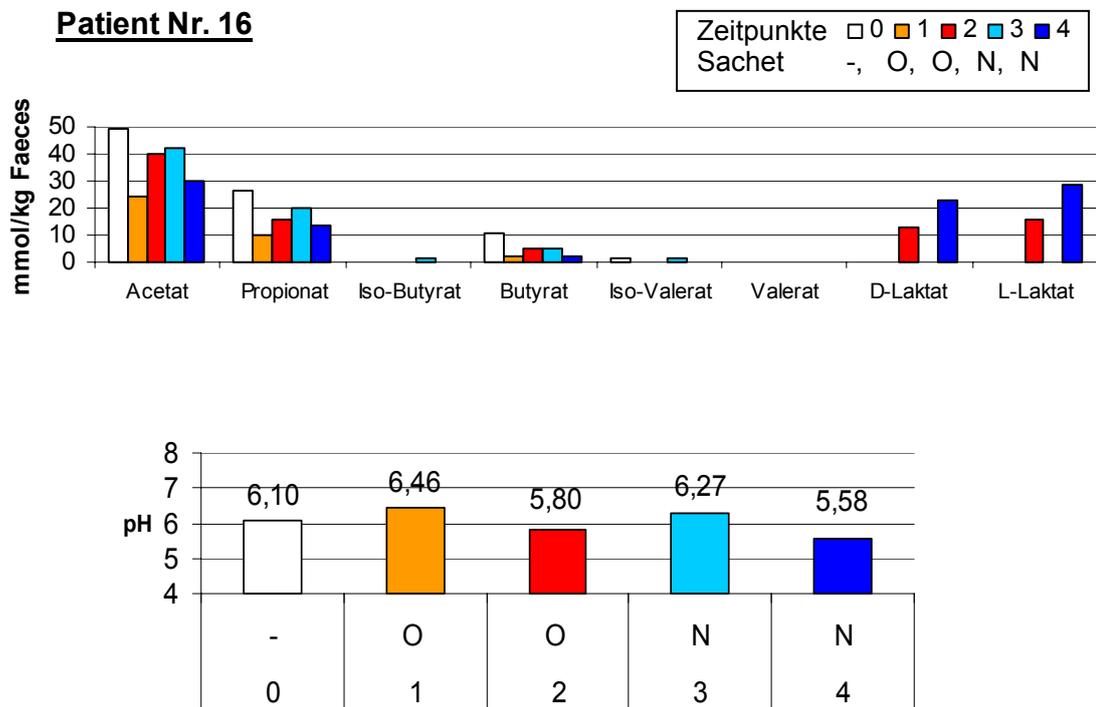
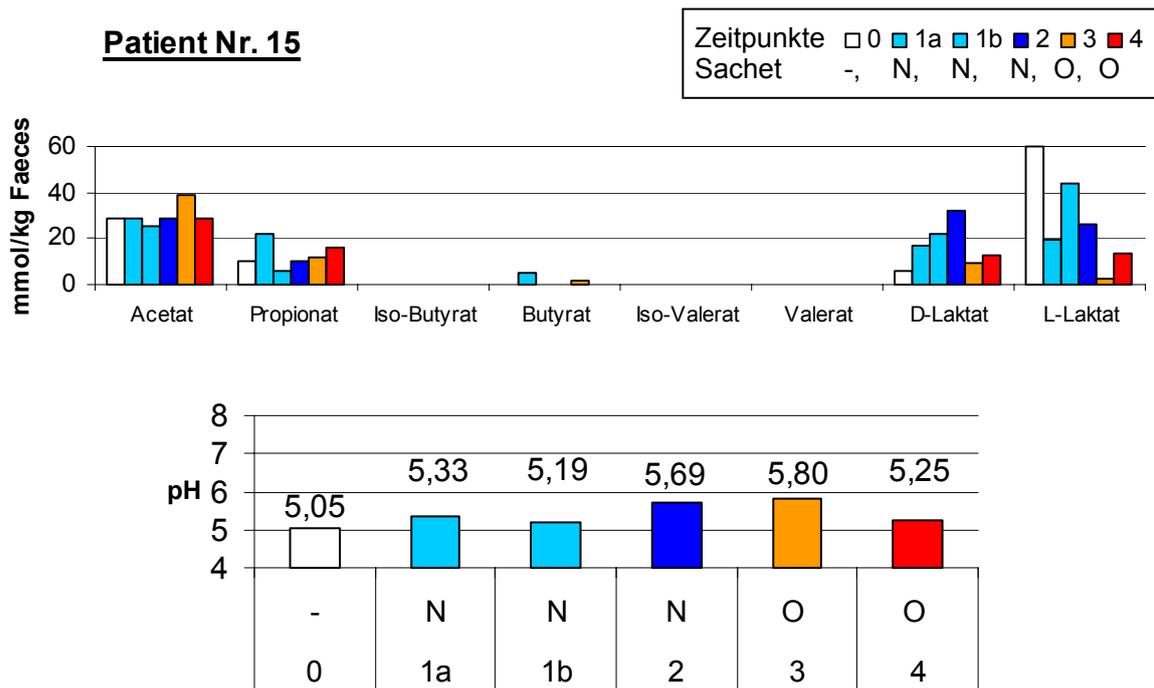
Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4
Sachet -, N, N, O, O



Patient Nr. 14

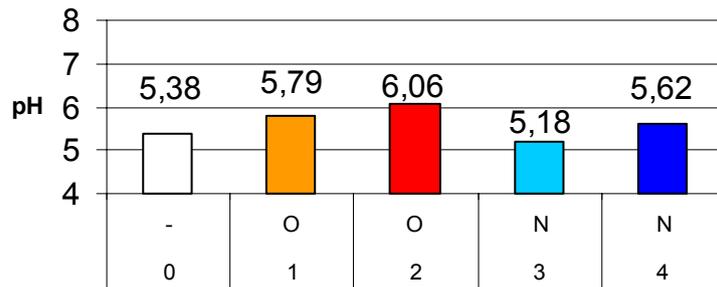
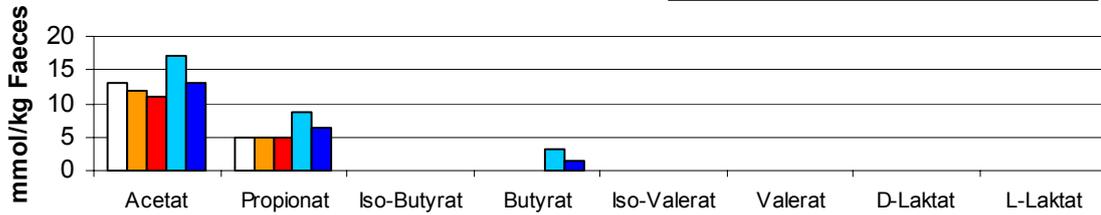
Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4
Sachet -, O, O, N, N





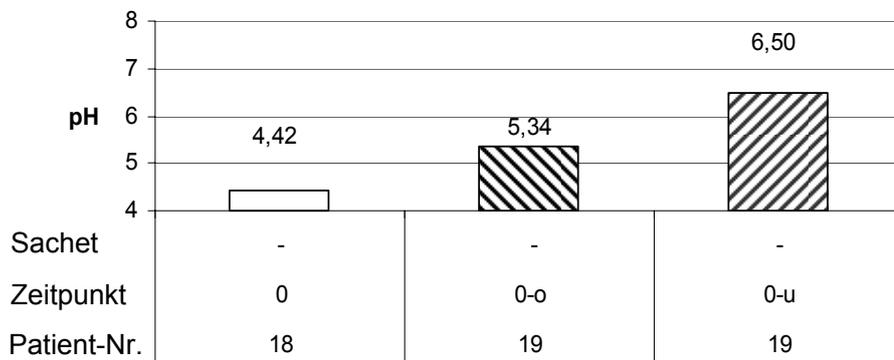
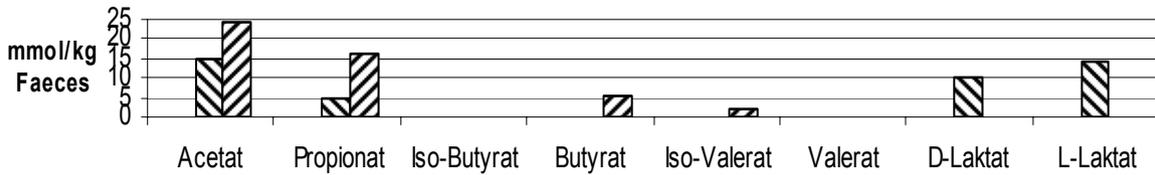
Patient Nr. 17

Zeitpunkte □ 0 ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4
 Sachtet -, O, O, N, N



Patient Nr. 18 und 19

Patient – Zeitpunkte □ 18-0 ■ 19-0-o ■ 19-0-u
 Sachtet -, -, -



0-o: Zeitpunkt 0, oberes Stoma;
 0-u: Zeitpunkt 0, unteres Stoma

Abbildung D.14.: Ergebnisse der Analyse der kurzkettigen Fettsäuren, Patient 1-10

| Patientennummer | Zeitpunkt | pH | Acetat [mmol/kg] | Propionat [mmol/kg] | Iso-Butyrat [mmol/kg] | Butyrat [mmol/kg] | Iso-Valerianat [mmol/kg] | Valerianat [mmol/kg] | D-Laktat [mmol/kg] | L-Laktat [mmol/kg] |
|-----------------|-----------|------|------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | 0 | 5,56 | 32 | 10,8 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 9,4 | 3,6 |
| 1 | 1 | 5,81 | 21 | 4,7 | n.q. | 1,7 | n.q. | n.q. | 14,2 | 13,6 |
| 1 | 2 | 6,10 | 17 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 4,7 |
| 1 | 3 | 6,37 | 15 | 4,7 | n.q. | 1,1 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 1 | 4 | 5,71 | 24 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 20,4 | 9,8 |
| 2 | 0 | 6,40 | 18 | 9,1 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 2 | 1 | 6,02 | 27 | 13,3 | n.q. | 2,3 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 2 | 2 | 4,71 | 15 | 4,7 | n.q. | 1,4 | n.q. | n.q. | 45,9 | 71,5 |
| 3 | 0 | 5,84 | 17 | 4,7 | n.q. | 3,3 | n.q. | n.q. | 2,8 | 4,2 |
| 3 | 1 | 4,80 | 42 | 4,7 | n.q. | 61,1 | 1,4 | 4,7 | 2,3 | 2,4 |
| 3 | 2 | 5,19 | 11 | 4,7 | n.q. | 0,9 | n.q. | n.q. | 13,9 | 21,5 |
| 3 | 3 | 5,24 | 17 | 4,7 | n.q. | 2,0 | n.q. | n.q. | 11,0 | 13,7 |
| 3 | 4 | 5,86 | 24 | 9,3 | n.q. | 3,2 | n.q. | n.q. | 2,3 | 3,6 |
| 4 | 0 | 6,45 | 15 | 6,0 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 5 | 0 | 7,11 | 35 | 24,2 | n.q. | 4,3 | n.q. | 1,0 | n.q. | n.q. |
| 5 | 1 | 7,37 | 28 | 10,7 | n.q. | 2,3 | 1,7 | n.q. | n.q. | n.q. |
| 5 | 2 | 6,50 | 43 | 22,3 | 1,8 | 4,9 | 2,8 | 2,9 | n.q. | n.q. |
| 5 | 3 | 4,68 | 61 | 6,2 | n.q. | 6,3 | n.q. | n.q. | 17,0 | 26,8 |
| 5 | 4 | 6,10 | 45 | 12,9 | n.q. | n.q. | 0,9 | n.q. | 2,1 | 2,9 |
| 6 | 0 | 6,25 | 32 | 9,4 | n.q. | 5,8 | 3,1 | 4,0 | n.q. | n.q. |
| 6 | 1 | 5,06 | 36 | 7,1 | n.q. | 2,5 | n.q. | n.q. | 44,4 | 64,6 |
| 6 | 2 | 5,01 | 37 | 9,7 | n.q. | 13,6 | 1,3 | 3,6 | 9,0 | 11,8 |
| 7 | 0 | 5,16 | 47 | 19,7 | n.q. | 4,5 | n.q. | n.q. | n.q. | 49,4 |
| 7 | 1 | 6,05 | 24 | 4,7 | n.q. | 1,8 | n.q. | n.q. | 2,3 | 4,3 |
| 7 | 2 | 5,26 | 63 | 14,5 | n.q. | 4,2 | 0,9 | n.q. | 4,1 | 9,5 |
| 7 | 3 | 6,44 | 18 | 8,7 | n.q. | 1,0 | 1,6 | n.q. | n.q. | 2,2 |
| 7 | 4 | 6,24 | 24 | 8,5 | n.q. | 2,8 | 1,3 | n.q. | n.q. | n.q. |
| 8 | 0 | 6,23 | 33 | 11,7 | 1,0 | 4,9 | 2,3 | 3,5 | n.q. | n.q. |
| 8 | 1 | 5,60 | 56 | 6,5 | n.q. | 26,7 | n.q. | 2,2 | n.q. | n.q. |
| 8 | 2 | 6,42 | 30 | 10,5 | n.q. | 5,2 | 2,3 | 4,4 | n.q. | n.q. |
| 8 | 3 | 6,44 | 38 | 14,7 | n.q. | 4,4 | 2,2 | 3,5 | n.q. | n.q. |
| 8 | 4 | 5,97 | 75 | 10,2 | n.q. | 10,4 | 1,6 | 4,0 | n.q. | 2,1 |
| 9 | 0 | 7,42 | 12 | 5,5 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 5,3 |
| 9 | 1 | 6,73 | 12 | 5,9 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 9 | 2 | 6,35 | 16 | 6,3 | n.q. | 1,1 | 1,0 | n.q. | n.q. | 3,8 |
| 9 | 3 | 6,08 | 30 | 7,3 | n.q. | 1,6 | 1,1 | n.q. | n.q. | n.q. |
| 9 | 4 | 6,44 | 21 | 6,4 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 10 | 0 | 6,64 | 53 | 10,7 | 1,3 | 1,5 | 2,0 | n.q. | n.q. | n.q. |
| 10 | 1 | 6,30 | 37 | 9,2 | n.q. | 3,8 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 10 | 2 | 6,68 | 23 | 4,7 | n.q. | 6,2 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 10 | 3 | 7,66 | 24 | 4,7 | n.q. | 2,2 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 10 | 4 | 6,46 | 30 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 4,5 | 5,2 |

Abbildung D.15.: Ergebnisse der Analyse der kurzkettigen Fettsäuren, Patient 11-19

| Patientennummer | Zeitpunkt | pH | Acetat [mmol/kg] | Propionat [mmol/kg] | Iso-Butyrat [mmol/kg] | Butyrat [mmol/kg] | Iso-Valerianat [mmol/kg] | Valerianat [mmol/kg] | D-Laktat [mmol/kg] | L-Laktat [mmol/kg] |
|--------------------------------|-----------|------|------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| 11 | 0 | 6,06 | 50 | 8,3 | 1,6 | 7,3 | 3,9 | n.q. | 3,8 | 16,8 |
| 11 | 1 | 5,86 | 32 | 9,7 | n.q. | 12,6 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 11 | 2 | 5,85 | 41 | 15,7 | 1,4 | 11,3 | 4,6 | n.q. | 3,4 | 5,1 |
| 11 | 3 | 5,97 | 37 | 26,3 | 1,5 | 10,9 | 4,2 | n.q. | n.q. | n.q. |
| 11 | 4 | 6,16 | 31 | 18,5 | 2,5 | 6,7 | 4,0 | n.q. | n.q. | n.q. |
| 12 | 0 | 6,60 | 14 | 6,4 | n.q. | 1,2 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 12 | 1 | 6,72 | 11 | 5,7 | n.q. | 1,4 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 12 | 2 | 5,97 | 13 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 2,5 |
| 13 | 0 | 5,29 | 12 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 10,5 | 30,4 |
| 13 | 1 | 6,32 | 21 | 10,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 11,4 | 12,4 |
| 13 | 2 | 4,40 | 28 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 69,7 | 44,5 |
| 13 | 3 | 5,40 | 15 | 4,7 | n.q. | 0,9 | n.q. | n.q. | 16,5 | 63,9 |
| 13 | 4 | 5,98 | 37 | 11,5 | n.q. | 10,7 | n.q. | n.q. | n.q. | 3,3 |
| 14 | 0 | 6,57 | 12 | 5,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 14 | 1 | 5,88 | 14 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 4,1 | 3,6 |
| 14 | 2 | 5,05 | 15 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 22,0 | 29,5 |
| 14 | 3 | 5,32 | 17 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 10,8 | 15,6 |
| 14 | 4 | 4,22 | 20 | 4,7 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 45,6 | 63,5 |
| 15 | 0 | 5,05 | 29 | 9,9 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 6,1 | 59,8 |
| 15 | 1 | 5,19 | 25 | 6,0 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 22,3 | 43,7 |
| 15 | 2 | 5,69 | 29 | 9,9 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 32,0 | 26,3 |
| 15 | 3 | 5,80 | 39 | 11,7 | n.q. | 1,9 | n.q. | n.q. | 9,5 | 2,4 |
| 15 | 4 | 5,25 | 29 | 16,4 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | 12,3 | 13,5 |
| 16 | 0 | 6,10 | 49 | 26,3 | n.q. | 10,8 | 1,4 | n.q. | n.q. | n.q. |
| 16 | 1 | 6,46 | 24 | 9,8 | n.q. | 2,1 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 16 | 2 | 5,80 | 40 | 15,7 | n.q. | 4,8 | n.q. | n.q. | 12,9 | 15,6 |
| 16 | 3 | 6,27 | 42 | 19,8 | 1,5 | 5,0 | 1,7 | n.q. | n.q. | n.q. |
| 16 | 4 | 5,58 | 30 | 13,8 | n.q. | 2,5 | n.q. | n.q. | 22,7 | 28,7 |
| 17 | 0 | 5,38 | 13 | 5,0 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 17 | 1 | 5,79 | 12 | 5,0 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 17 | 2 | 6,06 | 11 | 5,0 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 17 | 3 | 5,18 | 17 | 8,7 | n.q. | 3,3 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 17 | 4 | 5,62 | 13 | 6,3 | n.q. | 1,5 | n.q. | n.q. | n.q. | n.q. |
| 18 | 0 | 4,42 | NEF | NEF | NEF | NEF | NEF | NEF | NEF | NEF |
| 19 | 0 | 6,50 | 24 | 16,2 | n.q. | 5,1 | 1,8 | n.q. | n.q. | n.q. |
| limit of quantification | | | 0,9 | 0,17 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,2 | 0,2 |
| Std.Dev | | | 0,2 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,1 | 0,1 |

NEF = Not enough feces to prepare for analysis
n.q. = Not quantifiable (below limit of quantification)
Std.Dev = Standard Deviation of assay

Abbildung D.16.: Ergebnisse der FISH Analyse, Patient 1-10

| Patientennummer | Zeitpunkt | Log10 total count/g | % Bac303 | Log10 Bac303/g | % Bif164-mod | Log10 Bif164-mod/g | % Chis150Clit135 | Log10 Chis150Clit135 | % Ec1531 | Log10 Ec1531/g | % Erec482 | Log10 Erec482/g | % Lab158 | Log10 Lab158/g | Deckung % |
|-----------------|-----------|---------------------|----------|----------------|--------------|--------------------|------------------|----------------------|----------|----------------|-----------|-----------------|----------|----------------|-----------|
| 1 | 0 | 9,54 | n.q. | n/a | 45,7 | 9,20 | n.q. | n/a | 23,7 | 8,92 | 0,1 | 6,39 | 0,72 | 7,40 | 70,1 |
| 1 | 1 | 9,31 | n.q. | n/a | 0,0 | 5,71 | 16,3 | 8,52 | 39,1 | 8,90 | 0,1 | 6,27 | n.q. | n/a | 55,6 |
| 1 | 2 | 8,91 | n.q. | n/a | 65,7 | 8,73 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,8 | 6,80 | n.q. | n/a | 66,5 |
| 1 | 3 | 9,71 | 1,8 | 7,97 | 11,3 | 8,76 | 0,9 | 7,65 | 3,3 | 8,23 | 0,3 | 7,21 | 0,41 | 7,31 | 18,0 |
| 1 | 4 | 9,30 | n.q. | n/a | 1,0 | 7,28 | n.q. | n/a | 30,9 | 8,79 | 0,4 | 6,87 | 2,47 | 7,69 | 34,7 |
| 2 | 0 | 9,99 | 0,0 | 6,50 | 2,8 | 8,43 | n.q. | n/a | 1,0 | 7,98 | 0,1 | 7,16 | 10,83 | 9,02 | 14,8 |
| 2 | 1 | 9,46 | n.q. | n/a | 1,4 | 7,60 | n.q. | n/a | 15,7 | 8,65 | 0,6 | 7,23 | 10,94 | 8,50 | 28,6 |
| 2 | 2 | 9,51 | n.q. | n/a | 45,6 | 9,17 | n.q. | n/a | 0,1 | 6,66 | 0,2 | 6,80 | 0,32 | 7,02 | 46,2 |
| 3 | 0 | 9,43 | n.q. | n/a | 4,6 | 8,09 | n.q. | n/a | 0,1 | 6,27 | 0,6 | 7,19 | 22,20 | 8,78 | 27,4 |
| 3 | 1 | 10,07 | 0,0 | 6,59 | 53,2 | 9,79 | 0,2 | 7,34 | 0,3 | 7,57 | 0,1 | 7,21 | 11,62 | 9,13 | 65,5 |
| 3 | 2 | 9,30 | n.q. | n/a | 3,4 | 7,83 | 0,3 | 6,83 | n.q. | n/a | 2,4 | 7,67 | 25,38 | 8,70 | 31,5 |
| 3 | 3 | 9,47 | n.q. | n/a | 0,3 | 6,99 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 1,2 | 7,56 | 19,30 | 8,76 | 20,9 |
| 3 | 4 | 9,86 | n.q. | n/a | 0,2 | 7,06 | n.q. | n/a | 19,2 | 9,14 | 0,3 | 7,36 | 5,17 | 8,57 | 24,9 |
| 4 | 0 | 9,52 | 0,1 | 6,42 | 43,9 | 9,16 | n.q. | n/a | 15,6 | 8,71 | 3,3 | 8,03 | 0,51 | 7,23 | 63,3 |
| 5 | 0 | 10,33 | 0,0 | 6,79 | 8,1 | 9,24 | 14,1 | 9,48 | 0,1 | 7,47 | 48,4 | 10,02 | 0,63 | 8,13 | 71,5 |
| 5 | 1 | 10,10 | n.q. | n/a | 0,5 | 7,84 | 0,6 | 7,85 | 1,9 | 8,39 | 25,5 | 9,51 | 0,08 | 7,03 | 28,6 |
| 5 | 2 | 10,64 | n.q. | n/a | 4,0 | 9,25 | 0,6 | 8,46 | n.q. | n/a | 25,8 | 10,06 | n.q. | n/a | 30,4 |
| 5 | 3 | 9,68 | n.q. | n/a | 52,4 | 9,39 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 4,2 | 8,30 | 5,14 | 8,39 | 61,7 |
| 5 | 4 | 10,70 | n.q. | n/a | 36,8 | 10,26 | n.q. | n/a | 1,1 | 8,74 | n.q. | n/a | 1,89 | 8,97 | 39,8 |
| 6 | 0 | 10,67 | n.q. | n/a | 55,4 | 10,41 | n.q. | n/a | 0,2 | 8,02 | 0,5 | 8,40 | 12,97 | 9,78 | 69,1 |
| 6 | 1 | 10,14 | n.q. | n/a | 18,4 | 9,40 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,1 | 7,22 | 1,27 | 8,24 | 19,8 |
| 6 | 2 | 9,82 | n.q. | n/a | 35,6 | 9,38 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,2 | 7,09 | 3,20 | 8,33 | 39,0 |
| 7 | 0 | 10,02 | n.q. | n/a | 31,3 | 9,51 | 3,8 | 8,60 | 3,6 | 8,58 | 0,2 | 7,37 | 0,01 | 6,18 | 39,0 |
| 7 | 1 | 10,03 | n.q. | n/a | 0,1 | 7,04 | 3,8 | 8,61 | 28,9 | 9,49 | 26,4 | 9,46 | 0,16 | 7,23 | 59,4 |
| 7 | 2 | 10,28 | n.q. | n/a | 53,0 | 10,01 | 0,5 | 7,97 | n.q. | n/a | 0,8 | 8,19 | 4,58 | 8,94 | 58,9 |
| 7 | 3 | 10,25 | n.q. | n/a | 59,9 | 10,02 | n.q. | n/a | 0,9 | 8,18 | 0,2 | 7,48 | 2,05 | 8,56 | 62,9 |
| 7 | 4 | 10,13 | n.q. | n/a | 0,4 | 7,74 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 36,4 | 9,69 | n.q. | n/a | 36,8 |
| 8 | 0 | 10,59 | n.q. | n/a | 7,1 | 9,43 | n.q. | n/a | 12,5 | 9,68 | 4,8 | 9,27 | 0,04 | 7,23 | 24,4 |
| 8 | 1 | 10,42 | n.q. | n/a | 24,5 | 9,81 | n.q. | n/a | 14,0 | 9,57 | 8,1 | 9,33 | n.q. | n/a | 46,7 |
| 8 | 2 | 10,58 | n.q. | n/a | 8,9 | 9,53 | n.q. | n/a | 2,5 | 8,97 | 1,9 | 8,85 | n.q. | n/a | 13,3 |
| 8 | 3 | 10,61 | n.q. | n/a | 9,8 | 9,60 | n.q. | n/a | 2,9 | 9,07 | 1,5 | 8,79 | n.q. | n/a | 14,2 |
| 8 | 4 | 10,62 | n.q. | n/a | 11,0 | 9,66 | n.q. | n/a | 2,7 | 9,04 | 3,6 | 9,17 | n.q. | n/a | 17,2 |
| 9 | 0 | 8,75 | n.q. | n/a | 5,6 | 7,50 | n.q. | n/a | 4,9 | 7,44 | 1,6 | 6,95 | 2,08 | 7,07 | 14,2 |
| 9 | 1 | 9,67 | 0,0 | 6,36 | 26,2 | 9,09 | 0,9 | 7,65 | n.q. | n/a | 0,1 | 6,54 | 0,23 | 7,03 | 27,5 |
| 9 | 2 | 10,17 | n.q. | n/a | 10,5 | 9,19 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,8 | 8,08 | n.q. | n/a | 11,3 |
| 9 | 3 | 10,81 | n.q. | n/a | 39,9 | 10,41 | 0,0 | 7,22 | 0,3 | 8,25 | 0,1 | 7,94 | 0,03 | 7,23 | 40,3 |
| 9 | 4 | 9,92 | n.q. | n/a | 56,5 | 9,67 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 1,0 | 7,90 | n.q. | n/a | 57,5 |
| 10 | 0 | 10,10 | n.q. | n/a | 12,8 | 9,21 | n.q. | n/a | 0,5 | 7,83 | 35,4 | 9,65 | 0,13 | 7,23 | 48,8 |
| 10 | 1 | 10,35 | n.q. | n/a | 0,3 | 7,83 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 20,5 | 9,66 | 0,01 | 6,33 | 20,8 |
| 10 | 2 | 10,14 | n.q. | n/a | 7,4 | 9,01 | 6,1 | 8,92 | 3,6 | 8,69 | 46,4 | 9,81 | 0,21 | 7,46 | 63,6 |
| 10 | 3 | 9,96 | n.q. | n/a | 6,3 | 8,76 | 2,2 | 8,30 | n.q. | n/a | 17,6 | 9,21 | 0,18 | 7,23 | 26,3 |
| 10 | 4 | 9,83 | n.q. | n/a | 7,5 | 8,71 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 24,6 | 9,22 | 0,25 | 7,23 | 32,4 |

Abbildung D.17.: Ergebnisse der FISH Analyse, Patient 11-19

| Patientennummer | Zeitpunkt | Log10 total count/g | % Bac303 | Log10 Bac303/g | % Bif164-mod | Log10 Bif164-mod/g | % Chis150Citt135 | Log10 Chis150Citt13 | % Ec1531 | Log10 Ec1531/g | % Erec482 | Log10 Erec482/g | % Lab158 | Log10 Lab158/g | Deckung % |
|-----------------|-----------|---------------------|----------|----------------|--------------|--------------------|------------------|---------------------|----------|----------------|-----------|-----------------|----------|----------------|-----------|
| 11 | 0 | 10,51 | n.q. | n/a | 1,6 | 8,72 | n.q. | n/a | 16,5 | 9,72 | 20,7 | 9,82 | n.q. | n/a | 38,8 |
| 11 | 1 | 10,16 | n.q. | n/a | 14,0 | 9,31 | 1,1 | 8,19 | 2,6 | 8,58 | 13,1 | 9,28 | 29,02 | 9,63 | 59,8 |
| 11 | 2 | 10,63 | n.q. | n/a | 73,3 | 10,49 | n.q. | n/a | 18,9 | 9,90 | 0,4 | 8,21 | 1,47 | 8,79 | 94,0 |
| 11 | 3 | 10,68 | n.q. | n/a | 27,2 | 10,11 | n.q. | n/a | 2,4 | 9,06 | 0,6 | 8,43 | 2,98 | 9,15 | 33,1 |
| 11 | 4 | 10,36 | 1,4 | 8,52 | 20,8 | 9,68 | n.q. | n/a | 2,5 | 8,76 | 0,2 | 7,62 | 17,25 | 9,60 | 42,1 |
| 12 | 0 | 8,85 | n.q. | n/a | 18,9 | 8,13 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 1,8 | 7,11 | 13,02 | 7,97 | 33,7 |
| 12 | 1 | 8,86 | 0,4 | 6,48 | 1,8 | 7,12 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,3 | 6,37 | 2,93 | 7,33 | 5,5 |
| 12 | 2 | 8,39 | n.q. | n/a | 1,7 | 6,63 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 1,8 | 6,65 | n.q. | n/a | 3,6 |
| 13 | 0 | 10,00 | n.q. | n/a | 76,2 | 9,88 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,1 | 7,14 | 0,15 | 7,16 | 76,5 |
| 13 | 1 | 9,92 | n.q. | n/a | 96,6 | 9,91 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,0 | 6,37 | 2,15 | 8,26 | 98,8 |
| 13 | 2 | 9,90 | n.q. | n/a | 52,0 | 9,62 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 10,37 | 8,92 | 62,3 |
| 13 | 3 | 9,29 | n.q. | n/a | 4,6 | 7,95 | n.q. | n/a | 0,4 | 6,87 | n.q. | n/a | 8,04 | 8,19 | 13,0 |
| 13 | 4 | 9,76 | n.q. | n/a | 55,9 | 9,51 | 0,1 | 6,93 | 0,9 | 7,71 | n.q. | n/a | 0,15 | 6,93 | 57,0 |
| 14 | 0 | 9,49 | n.q. | n/a | 7,7 | 8,38 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,21 | 6,80 | 7,9 |
| 14 | 1 | 9,49 | n.q. | n/a | 15,0 | 8,67 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,1 | 6,48 | 0,37 | 7,06 | 15,4 |
| 14 | 2 | 9,42 | n.q. | n/a | 9,2 | 8,38 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,24 | 6,80 | 9,4 |
| 14 | 3 | 8,93 | n.q. | n/a | 31,5 | 8,43 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 14,09 | 8,08 | 45,6 |
| 14 | 4 | 9,36 | n.q. | n/a | 59,0 | 9,14 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,4 | 6,93 | 0,13 | 6,48 | 59,5 |
| 15 | 0 | 8,91 | n.q. | n/a | 35,4 | 8,46 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 1,4 | 7,06 | 0,39 | 6,50 | 37,2 |
| 15 | 1 | 9,55 | n.q. | n/a | 70,2 | 9,39 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,04 | 6,18 | 70,3 |
| 15 | 2 | 9,85 | n.q. | n/a | 33,8 | 9,38 | n.q. | n/a | 0,3 | 7,35 | n.q. | n/a | 31,44 | 9,35 | 65,5 |
| 15 | 3 | 10,06 | n.q. | n/a | 33,3 | 9,58 | 2,2 | 8,40 | 12,1 | 9,14 | 0,4 | 7,64 | 43,64 | 9,70 | 91,6 |
| 15 | 4 | 8,59 | n.q. | n/a | 45,0 | 8,24 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,6 | 6,34 | 19,41 | 7,87 | 65,0 |
| 16 | 0 | 10,36 | n.q. | n/a | 45,5 | 10,02 | n.q. | n/a | 0,8 | 8,29 | 0,9 | 8,30 | 8,84 | 9,31 | 56,1 |
| 16 | 1 | 9,49 | n.q. | n/a | 0,8 | 7,41 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 7,73 | 8,38 | 8,6 |
| 16 | 2 | 9,90 | n.q. | n/a | 15,6 | 9,09 | n.q. | n/a | 0,1 | 6,80 | 0,9 | 7,85 | 20,46 | 9,21 | 37,0 |
| 16 | 3 | 10,40 | n.q. | n/a | 14,1 | 9,55 | n.q. | n/a | 0,3 | 7,90 | n.q. | n/a | 7,85 | 9,29 | 22,2 |
| 16 | 4 | 9,89 | n.q. | n/a | 39,6 | 9,49 | n.q. | n/a | 0,3 | 7,35 | 0,1 | 7,04 | 5,82 | 8,65 | 45,9 |
| 17 | 0 | 8,66 | n.q. | n/a | 1,0 | 6,67 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,5 | 6,39 | 0,47 | 6,33 | 2,0 |
| 17 | 1 | 9,09 | n.q. | n/a | 45,6 | 8,75 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,2 | 6,41 | n.q. | n/a | 45,8 |
| 17 | 2 | 8,12 | n.q. | n/a | 5,1 | 6,83 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 5,1 |
| 17 | 3 | 9,33 | n.q. | n/a | 0,3 | 6,86 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,0 | 5,89 | 2,16 | 7,66 | 2,5 |
| 17 | 4 | 9,48 | n.q. | n/a | 6,6 | 8,30 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,1 | 6,52 | 2,34 | 7,85 | 9,1 |
| 18 | 0 | 9,31 | n.q. | n/a | 17,3 | 8,55 | n.q. | n/a | n.q. | n/a | n.q. | n/a | 0,31 | 6,80 | 17,6 |
| 19 | 0 | 10,62 | n.q. | n/a | 10,4 | 9,64 | n.q. | n/a | 0,1 | 7,42 | 0,1 | 7,41 | n.q. | n/a | 10,6 |

n.q. = Not quantifiable (below limit of quantification ≈ 0,001 % of total count)
n/a = Not applicable, because target % below limit of quantification

E. Informations-Flyer zum Thema D-Laktatazidose

Der hier abgedruckte Informations-Flyer entstand im Rahmen des Masterarbeitsprojektes von Mareike Inkemann im Jahr 2010.

● Behandlungsmöglichkeiten

in akuter Phase

Suchen Sie bei Auftreten der Symptome unbedingt Ihren behandelnden Arzt auf!

1. Gabe von Bicarbonat zur Aufhebung der Azidose.
2. Gabe von Thiamin.
3. Reduzieren der oralen Kohlenhydrat-Zufuhr.
4. Orale Antibiotika-Gabe um die D-Laktat produzierenden Bakterien abzutöten.
5. In sehr schweren Fällen:
Hämodialyse um D-Laktat direkt aus dem Blut zu eliminieren.

nach akuter Phase

1. D-Laktat-haltige Lebensmittel meiden.
2. Oxalat-haltige Lebensmittel meiden.
3. Evtl. oral Calcium supplementieren.
4. Fettarme Kost.
5. Meiden von leicht fermentierbaren Kohlenhydraten (Zucker).
6. Kleine häufige Mahlzeiten einnehmen.

Symptome

- gestörte Bewegungskoordination
- Gangstörungen
- Sprachschwierigkeiten
- Konzentrationsstörungen
- Schwäche
- aggressives Verhalten
- Sehstörungen
- Patient wirkt wie betrunken

Die Symptome können einige Stunden, aber auch mehrere Tage andauern.

D-Laktatazidose

bei Kurzdarmsyndrom



Hintergründe

Symptome

Diagnose

Behandlungsmöglichkeiten

D-Laktatazidose



Was ist D-Laktatazidose ?

Bei dieser seltenen metabolischen Komplikation des Kurzdarmsyndroms (KDS) kommt es durch eine sehr hohe D-Laktatkonzentration zu einer Übersäuerung des Blutes. Laktate sind Salze der Milchsäure und kommen in L-(rechtsdrehender „-“) und D-(linksdrehender „+“) Konfiguration vor. L-Laktat kann vom menschlichen Körper leicht abgebaut werden; D-Laktat dagegen kann nur in geringem Maß abgebaut werden und sammelt sich im Körper an. Die so entstehende Senkung des pH-Wertes im Blut führt dann zu den auf der Rückseite des Flyers beschriebenen Symptomen.

Wie entsteht D-Laktatazidose ?

Unverdaute Nahrungsbestandteile gelangen durch den Magen-Darm-Trakt in den Dickdarm und dienen dort den Bakterien als Nahrung. Vor allem bei Kurzdarmpatienten sind das oft größere Mengen unverdauter Kohlenhydrate, da die Aufnahmekapazität von Nahrung durch den verkürzten Darm verringert ist. Die Bakterien im Dickdarm bauen unverdaute Kohlenhydrate zu kurzkettigen Fettsäuren und Laktat ab. Diese Säuren senken den pH-Wert im Darm und begünstigen damit die Vermehrung von säureresistenten Laktatproduzierenden Bakterien. Da für den Abbau von D-Laktat nur wenig Enzymkapazität zur Verfügung steht, kommt es zur Ausbildung eines sauren Milieus (Azidose).

Der D-Laktat-Stoffwechsel wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Ein Einflussfaktor ist Oxalat, das als starker Hemmstoff eines Enzyms gilt, das am D-Laktat-Abbau beteiligt ist. Ein weiterer Einflussfaktor ist Thiamin (Vitamin B1). Thiamin ist der Cofaktor eines weiteren Enzyms im D-Laktatabbau und sollte deshalb ausreichend vorhanden sein.

Diagnose von D-Laktatazidose

- D-Laktatwertbestimmung im Plasma (D-Laktat > 3mmol/l)
- D-Laktatwertbestimmung im Urin

Behandlung von D-Laktatazidose

Wenn es notwendig ist, den pH-Wert im Blut möglichst schnell wieder zu normalisieren, kann der Arzt ggf. eine **Bikarbonat-Lösung** intravenös injizieren. Zusätzlich kann er **Thiamin** (Vitamin B1) - als wichtigen Cofaktor im D-Laktatabbau - injizieren. Beide Injektionen sind dem Arzt vorzubehalten, weil es zu akuten unerwünschten Wirkungen kommen kann.

Während einer akuten Phase der D-Laktatazidose ist es wichtig, dass die orale und enterale Zufuhr von **Kohlenhydraten** drastisch reduziert wird, um den Bakterien die Grundlage für die Laktatproduktion zu entziehen.

Eine ärztlich verordnete **Antibiotikatherapie** beschleunigt die Elimination der D-Laktat produzierenden Bakterien. Dafür eignen sich besonders gut orale Antibiotika, wie Neomycin, Vancomycin und Kanamycin, die wenig absorbiert werden und gut im Darm wirken.

Längerfristig sollte bei Patienten mit entsprechender Disposition darauf geachtet werden, dass keine Lebensmittel verzehrt werden, die selbst reich an **D-Laktat** sind, z. B. Sauerkraut und eingelegtes Gemüse.

Milchprodukte, die D-Laktat-produzierende Bakterien enthalten (z.B. Lactobacillus fermenti, L. acidophilus, Streptococcus pyogenes, S. agalactiae) sollten komplett gemieden werden. Allerdings können probiotische Produkte mit Bakterienstämmen die kein D-Laktat produzieren einen positiven Effekt haben, da diese „harmlosen“ Bakterien die D-Laktatbildner im Darm verdrängen und so der Fehlbesiedlung entgegenwirken.

Lebensmittel mit hohem **Oxalsäuregehalt**, wie z.B. Mangold, Kakao, Spinat, Rhabarber, Rote Rüben, Schokolade oder Petersilie, sollten möglichst nicht verzehrt werden.

Zusätzlich ist es sinnvoll **Calcium** einzunehmen, um überschüssiges Oxalat zu binden.

Auch nach der akuten Phase ist es wichtig die Zufuhr von **leicht fermentierbaren Kohlenhydraten**, wie z.B. Haushaltszucker oder Süßigkeiten zu reduzieren.

Zudem gibt die Einnahme von **kleinen, aber dafür häufigen Mahlzeiten** dem Darm genug Zeit die Nahrungsbestandteile besser aufzunehmen und reduziert somit die Nahrungsgrundlage der Bakterien.

Zur **Diagnose und Behandlung** bei Verdacht auf D-Laktat-Azidose muss ein **Arzt hinzugezogen werden!**