



**Doppelblind randomisierte klinische Studie  
über die Wirkung oral gegebenen N-Acetylcysteins  
auf den Krankheitsverlauf chronischer Diarrhö  
bei Kindern**

**NIKOLAUS BECKER**

**INAUGURALDISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES  
DOKTORS DER MEDIZIN  
DES FACHBEREICHES MEDIZIN DER  
JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIEßEN**

**édition scientifique  
VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2006

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2006

© 2006 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG  
Printed in Germany



**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG  
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757  
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**DOPPELBLIND RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE ÜBER  
DIE WIRKUNG ORAL GEGEBENEN N-ACETYLCYSTEINS AUF  
DEN KRANKHEITSVERLAUF CHRONISCHER DIARRHÖ  
BEI KINDERN**

**INAUGURALDISSERTATION**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**NIKOLAUS BECKER**

aus Paderborn

Gießen, 2005

Aus dem

Institut für Ernährungswissenschaft und Zentrum für Kinderheilkunde

Direktor/Leiter: Professor Dr. Michael Krawinkel

des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Professor Dr. M. Krawinkel

2. Gutachter: Professor Dr. A. Otten

Tag der Disputation: 08. Dezember 2005

## **INHALTSVERZEICHNIS**

Deckblatt	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Problematik der kindlichen Durchfallerkrankungen und ihrer Therapie	1
1.2. Oxidativer Stress und Antioxidantien	4
1.3. N-Acetylcystein	6
1.4. Studienort Salvador da Bahia (Brasilien)	6
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>8</b>
2.1. Studiendesign	8
2.2. Methodologie	9
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>15</b>
3.1. Beschreibung der Patientengruppen	15
3.2. Variablen	25
<b>4. Diskussion</b>	<b>29</b>
4.1. Methodenkritik	29
4.2. Ergebnisse	29
4.3. Wissenschaftlicher Zusammenhang	33
4.4. Beschreibung der antioxidativ wirksamen Substanzen	33
4.5. Studienlage zu oxidativem Stress und Durchfallerkrankungen	38

4.6. Fazit und Ausblick	41
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>42</b>
<b>6. Summary</b>	<b>44</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>50</b>
<b>9. Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>51</b>
<b>10. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>52</b>

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Anzahl der Patienten mit Diarrhö ab der ersten Gabe von N-Acetylcystein aufgeteilt nach Gruppen (%)

## TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1: Klassifikation der Dehydratation anhand der klinischen Symptomatik (Lentze, 2001)
- Tabelle 2: Aufnahmecharakteristika aufgeteilt nach Gruppen
- Tabelle 3: Zusätzliche Diagnosen aufgeteilt nach Gruppen
- Tabelle 4: Darstellung der Ernährungsanamnese der Patienten aufgeteilt nach Gruppen
- Tabelle 5: Diagnosen der parasitologischen Stuhluntersuchung der Patienten aufgeteilt nach Gruppen
- Tabelle 6: Z-score für weight-for-height (WHO/CDC-Referenz) aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme und Entlassung
- Tabelle 7: Z-score für weight-for-age (WHO/CDC-Referenz) aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme und Entlassung
- Tabelle 8: Z-score für height-for-age (WHO/CDC-Referenz) aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme
- Tabelle 9: Hämatokrit aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme
- Tabelle 10: Hämoglobin aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme (g/dl)
- Tabelle 11: Gesamteiweiß aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme (g/dl)
- Tabelle 12: Tägliche Stuhlausscheidung als Diarrhö aufgeteilt nach Gruppen (g/kg KG)
- Tabelle 13: Totaler antioxidativer Status aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme und Entlassung (mM)
- Tabelle 14: Tägliche Kalorienaufnahme aufgeteilt nach Gruppen (kcal/kg KG)
- Tabelle 15: Tägliche Joghurtaufnahme aufgeteilt nach Gruppen (ml/kg KG)

Tabelle 16: Tägliche Aufnahme von oraler Rehydrationslösung aufgeteilt nach Gruppen (ml/kg KG)

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CDC	Centers for Disease Control (USA)
d	Tag
$\Delta$	Differenz
KG	Körpergewicht
NAC	N-Acetylcystein
SD	Standardabweichung
WHO	World Health Organization
x	Arithmetischer Mittelwert
$x_{\text{med}}$	Median
z.B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1. Problematik der kindlichen Durchfallerkrankungen und ihrer Therapie

Weltweit verursachen Durchfallerkrankungen besonders während der ersten zwölf Lebensmonate bei Kindern zahlreiche Todesfälle. In den sogenannten Entwicklungsländern stellen sie eine der Hauptursachen für die dortige hohe Kindersterblichkeit dar. Trotz erheblicher Bemühungen zur Verbesserung der öffentlichen Gesundheitsversorgung in den betroffenen Regionen versterben immer noch zahlreiche Kinder an Durchfallerkrankungen und deren Folgen. Die Suche nach verbesserten Therapiemöglichkeiten und neuen Therapieansätzen ist Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung.

Nach gegenwärtigen Erkenntnissen werden akute Durchfallerkrankungen in etwa 60 % der Fälle durch Infektionen mit dem Rotavirus verursacht (Gruppe der Reoviridae). Als weitere Erreger wurden Adenovirus, Norwalk-Agent und andere Caliciviren nachgewiesen. Die Infektion erfolgt in der Regel fäko-oral. Beim Rotavirus ist eine Tröpfcheninfektion möglich. Eine Infektion mit Rotavirus durch Aufnahme von verunreinigtem Trinkwasser wird in den sogenannten Entwicklungsländern diskutiert (Lentze, 2001).

Die akute Durchfallerkrankung beginnt klinisch im allgemeinen mit Erbrechen und Fieber. Die Stuhlfrequenz steigt an und es werden weiche oder wässrige Stühle abgesetzt. Etwa 20 bis 40 % der Patienten zeigen zusätzlich respiratorische Symptome. Bei sehr jungen Kindern, beispielsweise bei Frühgeborenen, können blutige Stühle auftreten. Selten werden Invagination oder Enzephalitis beobachtet. Der massive Wasser- und Elektrolytverlust bei der Diarrhö führt zur Dehydratation (Austrocknung). Diese kann das zwei- bis dreifache des zirkulierenden Blutvolumens betragen (entsprechend 150 - 250 ml/kg Körpergewicht pro Tag). Um ein konstantes Blutvolumen zu gewährleisten, wird dem Extrazellulärraum Flüssigkeit entzogen, was zum Volumenmangelschock führen kann. Das Ausmaß der Dehydratation lässt sich anhand der klinischen Symptomatik des Patienten in drei Schweregrade einteilen (Tabelle 1) (Lentze, 2001).

SCHWEREGRAD DEHYDRATATION	KÖRPERGEWICHTS-VERLUST (%)	KLINISCHE SYMPTOMATIK
Leicht	5	Keine oder gering ausgeprägt
Mittel	5-10	Verminderter Hautturgor: abdominal langsam verstreichende Hautfalten; trockene Schleimhäute; leicht halonierte Augen; leicht eingefallene Fontanelle; leichte Tachypnoe und Tachykardie
Schwer	≥10	Schlechter Allgemeinzustand; abdominal stehende Hautfalten; eingesunkene Fontanelle; ausgetrocknete Schleimhäute; hohes Fieber; Somnolenz oder Krämpfe;  Symptome des Volumenmangelschocks: kalte Extremitäten, blass-marmoriertes Hautkolorit, Tachypnoe, Tachykardie, kaum messbarer Blutdruck; Oligurie oder Anurie

**Tab.1:** Klassifikation der Dehydratation anhand der klinischen Symptomatik (Lentze, 2001)

In der Regel verläuft die akute Durchfallerkrankung innerhalb von zwei bis sieben Tagen selbstlimitierend. In 70 % der Fälle tritt bei den Patienten eine isotone Form der Dehydratation auf (Blutserumkonzentration von Natrium 132 - 145 mmol/l). 20 % der Patienten zeigen eine hypertone (hypernatriämische) Form der Dehydratation mit erhöhten Blutserumwerten von Natrium (>145 mmol/l) und 10 % eine hypotone Form der Dehydratation mit erniedrigten Blutserumwerten von Natrium (<132 mmol/l) (Lentze, 2001).

In einigen Fällen bleiben die Symptome der Durchfallerkrankung aus noch unbekannter Ursache über einen Zeitraum von mehr als 14 Tagen bestehen. Hierbei geht die akute Erkrankung per Definition in eine chronische Diarrhö über. Nach

Angaben der WHO sollen zwischen 3 bis 20 % aller akuten Diarrhöen persistieren. Als Risikofaktoren nennt die WHO individuelle Patientenmerkmale (Alter < 12 Monate, Unterernährung), Vorerkrankungen (z.B. Durchfallerkrankungen in der Vorgeschichte) und Ernährungsgewohnheiten (z.B. Einführung von tierischer Milch in die Ernährung) an. Erkrankungen, die zu Malassimilation führen und klinisch der chronischen Diarrhö ähneln, wie beispielsweise die glutensensitive Enteropathie (Sprue), schließen die Diagnose einer chronischen Durchfallerkrankung aus.

Bei verschiedenen Bakterienspezies vermutet man eine Beteiligung an der Chronifizierung der Erkrankung. Verschiedene Subspezies von *Escherichia coli*, insbesondere Enteroadhärente und Enterotoxische *Escherichia coli*, wurden aus Stuhlproben von Kindern mit chronischer Diarrhö isoliert. Weiterhin wurden Salmonellen und Shigellen in geringerer Häufigkeit im Stuhl gefunden. Mischinfektionen mit mehreren Krankheitserregern scheinen möglich zu sein. Bei Vorliegen einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche (z.B. HIV) können fakultativ pathogene Keime (z.B. *Cryptosporidium parvum*, *Mycobacterium avium-intra-cellulare*) an der Pathogenese der chronischen Durchfallerkrankung beteiligt sein (WHO, 1988).

Zwischen Krankheitsverlauf und Ernährungszustand scheint ein enger Zusammenhang zu bestehen. Unter- bzw. Mangelernährung führen beim Patienten zu einer längeren Rekonvaleszenzzeit von der Erkrankung. Bei einer besonders schweren Form der Unterernährung, der Protein-Mangel-Malnutrition, besteht ein gleichzeitiger Protein- und Energiemangel kombiniert mit einem Vitamindefizit. Es existieren verschiedene klinische Formen (z.B. Marasmus, Kwashiorkor) sowie Mischformen. Bei Marasmus werden Magerkeit und Längenentwicklungsstörung, bei Kwashiorkor hochgradige Ödeme mit Haut- und Gedeihstörungen beobachtet. Infolge des Nährstoffmangels verbraucht der Körper seine Protein- und Fettreserven, weiterhin gehen Organfunktionen und Hormonsekretion zurück. Dies führt zu einer erhöhten Anfälligkeit des Organismus für respiratorische und gastrointestinale Infektionen. Bei Sistieren des Kopfwachstums kann sich geistige Retardierung entwickeln (Lentze, 2001).

Die Therapie der akuten Diarrhö besteht aus der Gabe von oraler Rehydratationslösung. Diese erfolgt bei schwerer Dehydratation intravenös. In der

Regel wird auf eine antibiotische Behandlung verzichtet. Bei Dysenterie empfiehlt die WHO die Gabe von Antibiotika (WHO, 1988). Bei nachgewiesener Infektion mit Darmparasiten (z.B. *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*) kommen antiparasitäre Medikamente zum Einsatz (Alam und Ashraf, 2003). Gestillte Kinder zeigen im Vergleich zu ungestillten Kindern eine niedrigere Inzidenz von Durchfallerkrankungen (Lentze, 2001).

Mangel- oder Unterernährung können bei Durchfallerkrankungen zu Immunschwäche führen oder diese verstärken. Hiervon ist vor allem die zelluläre Immunität der T-Lymphozyten betroffen. Makroskopisch lassen sich Abflachungen oder Atrophien der Zotten an der Darmschleimhaut darstellen (Lentze, 2001). Den meisten Fällen von chronischer Diarrhö lässt sich eine spezifische Krankheitsursache zuordnen. Bei einigen Patienten bleiben Ätiologie und Pathomechanismus trotz umfangreicher Diagnostik unklar. In diesem Zusammenhang wird die Beteiligung von Faktoren diskutiert, welche die Darmschleimhaut durch oxidativen Stress schädigen.

## **1.2. Oxidativer Stress und Antioxidantien**

Der menschliche Organismus steht in einer ständigen Auseinandersetzung mit biologisch schädlichen Faktoren, wovon freie Radikale und andere Oxidantien einen großen Teil ausmachen. Diese können sowohl im Körper endogen anfallen als auch von außen auf den Organismus einwirken. Um ein Gleichgewicht zwischen oxidierenden und antioxidierend-protectiven Faktoren im Organismus aufrechtzuerhalten, besteht im Körper ein spezielles antioxidatives Schutzsystem, an dem neben Zellreparaturmechanismen auch verschiedene antioxidative Substanzen und Enzymsysteme beteiligt sind. Hierzu zählen unter anderem das Superoxiddismutasen- / Katalasesystem sowie das Glutathionsystem.

Das Superoxiddismutasen- / Katalasesystem entgiftet Superoxid ( $O_2^-$ ) mithilfe des Enzyms Superoxiddismutase über die Bildung von Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) zu den Endprodukten Wasser ( $H_2O$ ) und Sauerstoff ( $O_2$ ). Die Spurenelemente Kupfer, Zink, Mangan und Eisen sind als Kofaktoren an der Enzymaktivität beteiligt. Das Glutathionsystem liegt vor allem im Zytosol der Erythrozyten vor. Seine antioxidative Funktion gewährleisten verschiedene Enzyme, die für die Aufrechterhaltung ihrer Aktivität auf eine ausreichende Zufuhr von schwefelhaltigen essentiellen

Aminosäuren und Selen in der Nahrung angewiesen sind. Zu den Enzymen des Glutathionsystems zählen unter anderem die Glutathionperoxidase, -reduktase und -transferase. Das Tripeptid Glutathion ( $\gamma$ -Gluta-myl-Cysteinyl-Glycin) liegt in reduzierter oder oxidiert Form vor, wobei es in reduziertem Zustand antioxidativ wirkt. Als reaktives Zentrum dient eine Thiolgruppe (-SH), ein schwefelhaltiges Alkoholanalogon (Bitsch, 2002).

Das Überwiegen oxidativer Faktoren im Organismus bezeichnet oxidativen Stress. Dabei fallen vermehrt oxidative Noxen (z.B. freie Radikale) an. Umgekehrt kann ein Mangel an antioxidativen Schutzfaktoren ein Ungleichgewicht im System verursachen und zu oxidativem Stress führen (Grune, 2002).

Oxidativ schädigende Einflüsse entstehen im Organismus als Zwischenprodukte von Stoffwechselfvorgängen und fallen dabei als reaktive Sauerstoffverbindungen (z.B.  $\text{OH}^-$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) bzw. als Stickstoffverbindungen (z.B. NO) an. Von außen können oxidativ schädigende Einflüsse chemisch (z.B. Nahrungsbestandteile) oder physikalisch (z.B. ionisierender Strahlung) auf den Organismus einwirken. Antioxidantien üben ihre protektive Wirkung aus, in dem sie direkt mit freien Radikalen reagieren und dabei deren schädliches Potential neutralisieren. Neben verschiedenen fettlöslichen Substanzen (z.B. Vitamin E, Carotinoide, Vitamin Q, Liponsäure) zählen auch wasserlösliche Verbindungen (z.B. Vitamin C, Harnsäure) zu den Antioxidantien. Bei einigen Vitaminen, wie bei den Vitaminen D und K sowie den Vitaminen der B-Reihe wird eine antioxidative Wirkung diskutiert.

Über die Nahrung werden dem Körper unter anderem Vitamin A, Carotinoide sowie die Vitamine E und C zugeführt. Die exakte Zahl antioxidativer Nahrungsbestandteile ist nicht genau bekannt. Verschiedene Medikamente eine zusätzliche eine antioxidative Wirkung. Dies wird für einige Substanzen aus der Gruppe der Nicht-Steroidalen-Antirheumatika (NSAR) und Antiphlogistika diskutiert. Bei Krankheiten, Regenerations- und Alterungsprozessen besteht im Organismus ein erhöhter Bedarf an antioxidativen Substanzen. Ein Mangel an diesen Substanzen kann zu erhöhter Erkrankungsanfälligkeit führen (Grune, 2002). Eine pathogenetische Beteiligung oxidativer Faktoren an Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Aw, 2001) sowie an Neoplasien, Entzündungen, Ischämien oder Hypoxien (Grune, 2002) wird diskutiert.

Die Wirkung verschiedener antioxidativer Substanzen auf den Verlauf gastrointestinaler Erkrankungen, beispielsweise bei der kindlichen chronischen Diarrhö, wird in klinischen Studien überprüft. In diesem Zusammenhang wird N-Acetylcystein als therapeutisch wirksame Substanz mit antioxidierenden Eigenschaften diskutiert. In dieser Studie wurde untersucht, ob die orale Gabe von N-Acetylcystein eine klinische Verbesserung des Krankheitsverlaufes der chronischen Diarrhö bei Kindern im Alter von 2 bis 36 Monaten bewirkt.

### **1.3. N-Acetylcystein**

Die Substanz N-Acetylcystein (Hersteller: Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen) wird als schleimlösende Substanz bei akuten und chronischen Atemwegserkrankungen verwendet. N-Acetylcystein (NAC) wird bei Vergiftungen mit Paracetamol als Antidot eingesetzt (de Groote und van Steinbergen, 1995). Als unerwünschte Wirkungen können nach Herstellerangaben Kopfschmerzen, Stomatitis und Tinnitus auftreten. In seltenen Fällen sind allergische Reaktionen, beispielsweise in Form von Bronchospasmus, Hautausschlag, Juckreiz oder Urtikaria möglich. Übermäßige Dosierung kann Sodbrennen, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö verursachen. Bislang wurden auch bei extremer Überdosierung keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Vergiftungserscheinungen registriert. Bei Patienten im ersten Lebensjahr empfiehlt der Hersteller eine engmaschige klinische Überwachung des Patienten und die Gabe des Wirkstoffes bei lebenswichtiger Indikation.

### **1.4. Studienort Salvador da Bahia (Brasilien)**

Die Studie wurde am Institut für pädiatrische Gastroenterologie („Unidade Metabólica Fima Lifshitz“) an der Universitätskinderklinik in Salvador, Bahia, Brasilien, durchgeführt. Diese ist ein Teil der Universitätsklinik an der Bundesuniversität von Bahia („Universidade Federal da Bahia“). Das Behandlungsspektrum umfasst die pädiatrische Gastroenterologie und Ernährungsmedizin. Schwerpunktmäßig werden Patienten mit akuten und chronischen Durchfallerkrankungen behandelt. In der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“ besteht neben einer ambulanten Sprechstunde auch die Möglichkeit der stationären Behandlung, wofür zehn Betten zur Verfügung stehen. Die wissenschaftliche Arbeit umfasst ernährungsmedizinische Studien, die

von Ärzten, Ernährungswissenschaftlern und Krankenschwestern durchgeführt werden. Wissenschaftlicher und ärztlicher Leiter ist Professor Hugo Ribeiro, MD, PhD.

Salvador ist Hauptstadt des Bundesstaates Bahia im Nordosten von Brasilien und zählt etwa 2,5 Millionen Einwohner. Die Besiedlung des Bundesstaates begann im 16. Jahrhundert durch die Kolonialmacht Portugal. Während der Kolonialzeit wurde eine große Anzahl farbiger Sklaven aus Afrika nach Bahia verschleppt, um auf landwirtschaftlichen Großgrundbesitzen und Plantagen zu arbeiten. In den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts erfolgte in Bahia ein wirtschaftlicher Industrialisierungsprozess, der zu einer ausgeprägten Abwanderung der Landbevölkerung in die städtischen Ballungszentren geführt hat. Auch in Salvador führte dies zu einem überproportionalen Anstieg der Einwohnerzahl, wobei der Ausbau der städtischen Infrastruktur nicht mit dem Bevölkerungswachstum mithalten konnte. Besonders deutlich zeigt sich dies anhand der staatlichen Gesundheitsversorgung, die einem Großteil der Bevölkerung eine oft unzureichende medizinische Grundversorgung bietet (Schaeber und Busch, 2001).

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine doppelblind randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde von einem nicht an der Studie beteiligten Mitarbeiter vorbereitet und überwacht. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip zwei gleich großen Gruppen zugeordnet. Für die Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass oral zugeführtes N-Acetylcystein den klinischen Verlauf der chronischen Diarrhö bei Kindern im Alter von 2 bis 36 Monaten verkürzt. Dies wurde mittels primärer und sekundärer Variablen überprüft. Als primäre Variablen wurden definiert: die Dauer der Diarrhö ab der ersten Gabe von N-Acetylcystein (Stunden), die tägliche Stuhlausscheidung als Diarrhö (g/kg KG), die totale Stuhlausscheidung als Diarrhö (g/kg KG) sowie der totale antioxidative Status (mM). Sekundäre Variablen waren die tägliche Kalorienaufnahme (kcal/kg KG), die tägliche Joghurtaufnahme (ml/kg KG), die tägliche Aufnahme oraler Rehydratationslösung (ml/kg KG) und die Gesamtaufnahme von N-Acetylcystein-Präparat (Verum) bzw. Placebo während der Studie (g/kg KG).

Um eine homogene Gruppe von Studienpatienten zu erhalten, wurden bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien aufgestellt. Einschlusskriterien waren die Dauer der Durchfallerkrankung (Dauer  $\geq 14$  und  $\leq 60$  Tage), das Alter des Patienten (Alter  $\geq 2$  und  $\leq 36$  Monate), weight-for-height ( $> -2$  SD im z-score, WHO/CDC-Referenzmedian) (WHO, 1986) und eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern. Als Ausschlusskriterien wurden andere chronische Erkrankungen, angeborene genitale Fehlbildungen, Ödeme und ausschließliches mütterliches Stillen definiert. Über die definitive Aufnahme der Patienten in die Studie entschieden die Ärzte der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“ nach ausführlicher Anamnese und gründlicher körperlicher Untersuchung der Patienten. Die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter der Patienten erhielten eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung über Nutzen und Risiken der Studie. Die Zustimmung über die Teilnahme ihres Kindes an der Studie erteilten sie durch die Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung. Das Dokument war zuvor von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen und von der Ethikkommission des Universitätsklinikums der „Universidade Federal da Bahia“ genehmigt worden. Im Fall

einer Rücknahme der Zustimmung zur Studienteilnahme konnte der Patient aus der laufenden Studie ausgeschlossen werden. Ein Studienausschluss konnte ebenfalls bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes erfolgen. In diesem Fall sollte der Patient einer adäquaten Therapie zugeführt werden.

Die Datenerhebung der Studie erstreckte sich auf den Zeitraum von August 2002 bis Februar 2004. Die an der Studie teilnehmenden Patienten und ihre Familien stammten zum Großteil aus ärmeren Stadtteilen von Salvador und des weiteren Umlandes und waren auf die medizinische Versorgung in staatlichen Gesundheitseinrichtungen angewiesen. Die Patienten der Behandlungsgruppe erhielten neben oraler Rehydratationslösung eine standardisierte Nahrung bestehend aus natürlichem Joghurt und Verum. Den Patienten der Kontrollgruppe wurde neben oraler Rehydratationslösung eine Diät aus natürlichem Joghurt und Placebo verabreicht. Die tägliche Dosierung des N-Acetylcystein in der Behandlungsgruppe richtete sich nach den Empfehlungen des Herstellers (Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen). Dieser empfiehlt während der ersten zwei Lebensjahre eine tägliche orale Dosis für N-Acetylcystein von 100 - 150 mg und im Alter von zwei bis fünf Jahren von 200 - 300 mg. Andere Autoren empfehlen für Patienten in den ersten beiden Lebensjahren eine tägliche orale Dosis zwischen 16,4 – 44,4 mg/kg Körpergewicht (Chalumeau et al., 2002).

Für die Darstellung eines eventuell vorhandenen Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen wurde insgesamt eine Anzahl von 30 Studienteilnehmern festgelegt. In der Planungsphase der Studie wurde anhand früherer Erfahrungen davon ausgegangen, dass diese Anzahl von Patienten mit chronischer Durchfallerkrankung während eines Zeitraumes von 18 Monaten in der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“ zu erwarten war. Alle Patientendaten wurden in vorgefertigten Formularen erfasst und in eine Datenbank des Statistikprogramms „SPSS“ (Version 11.0) übertragen, mit welchem die Daten auch ausgewertet wurden.

## **2.2. Methodologie**

Bei Studienaufnahme wurde die Vorgeschichte der Patienten von den Eltern erhoben: Dauer der aktuellen Durchfallerkrankung, Vorhandensein von Fieber vor Aufnahme in die Studie, Anzahl und Dauer bereits abgelaufener chronischer

Diarrhöen, Konsum von Muttermilch, Milchersatz, festen oder halbfesten Lebensmitteln vor Aufnahme in die Studie und Trinkwasserqualität am Wohnort. Im Anschluss an die Anamnese erfolgte eine ausführliche körperliche Untersuchung des Patienten. Hierbei wurden auch der Schweregrad der Dehydratation und die Körpertemperatur ermittelt.

Im weiteren Verlauf wurden die anthropometrischen Daten des Patienten erfasst. Für die Bestimmung des Körpergewichtes in Gramm wurde der Patient mit der Digitalwaage „Filizola ID 1500“ (Hersteller: Indústrias Filizola S.A., Rua Joaquim Carlos, 1236 - Pari, São Paulo - SP, CEP: 03019-902) mit einer Messgenauigkeit von 10,0 g gewogen. Zur Ermittlung der Körpergröße in Zentimetern wurde der Patient in eine horizontale hölzerne Messmulde gelegt, wobei die Messgenauigkeit 0,1 cm betrug. Weiterhin wurden der Gewicht-Größe-Index (Weight-for-height), der Gewicht-Alter-Index (Weight-for-age) und der Größe-Alter-Index (Height-for-age) ermittelt. Diese anthropometrischen Größen, im z-score unter dem WHO/CDC-Referenzmedian erhoben (WHO, 1986), ermöglichten eine Beschreibung des Ernährungszustandes des Patienten.

Bei Vorliegen von Dehydratation zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie wurde der Patient zunächst rehydriert. Danach erfolgte die Bestimmung verschiedener Blutwerte. Die Ermittlung der Konzentration von Hämatokrit und Hämoglobin erfolgte mit dem Analysegerät „STKS“ (Hersteller: Beckman Coulter, Inc, 4300 N. Harbour Boulevard, P.O. Box 3100, Fullerton, CA 92834-3100, USA). Die Gesamteiweißkonzentration wurde mit dem Analysegerät „Dimension AR“ (Hersteller: Dade Behring Holding GmbH, Höchster Strasse 70, D-65835 Liederbach) bestimmt. Die Gesamtwirkung der im Blut vorhandenen antioxidativen Substanzen wurde als totaler antioxidativer Status (TAOS) mit dem ABTS-Assay bestimmt, bei dem das nicht-physiologische ABTS<sup>+</sup>(2,2'-azinobis-(3-ethyl-benzothiazolin-6-sulfonsäure) Diammoniumsalz)-Radikal zum Einsatz kommt. Da die Bildung von Radikalen durch antioxidative Substanzen unterbunden werden kann, lässt die photometrisch messbare Verzögerung der Absorptionzunahme eine Aussage über die Konzentration dieser Substanzen zu (Miller et al., 1993). Hierbei ist die blaugüne Farbe des ABTS<sup>+</sup>-Radikals photometrisch messbar.

Weiterhin wurden eine parasitologische Stuhluntersuchung sowie ein Nachweis von Cryptosporidium und Rotavirus-Antigen im Stuhl durchgeführt und eine Stuhlkultur angelegt. Die parasitologische Stuhluntersuchung erfolgte anhand der Spontansedimentation nach Hoffman, Pons und Janer zum Nachweis von Protozoenzysten und Helmintheneiern (Rabello et al., 1992) sowie anhand der modifizierten Methode nach Baermann-Moraes zum Nachweis von Larven von Strongyloides stercoralis und Nematoden (Machado und Costa-Cruz, 1998). Die Oozysten von Cryptosporidium wurden im Stuhl mit der modifizierten Ziehl-Neelsen-Technik nachgewiesen (Nwokediuko et al., 2002). Der Nachweis von Rotavirus-Antigen im Stuhl erfolgte anhand des enzymgebundenen Immunoassays ELISA (Kelkar et al., 2004). Bei der Stuhlkultur wurde nach häufigen pathogenen Keimen für den gastrointestinale Infektionen gesucht, unter anderem Salmonella spp, Shigella spp, Serotypen von Escherichia coli, Yersinien und Campylobacter (Woo et al., 2003).

Verschiedene klinische Parameter wurden täglich vom Krankenpflegepersonal ermittelt. Hierzu zählten das Körpergewicht (kg), das Volumen der Joghurtaufnahme (g), das Volumen aufgenommener oraler Rehydrationslösung (ml), das Volumen aufgenommenen Verums (g) und die aufgenommene Kalorienmenge in Relation zum aktuellen Körpergewicht (kcal/kg KG). Die Stuhl- und Urinausscheidung wurde bei allen Patienten kontinuierlich kontrolliert, gemessen und zu einem Tageswert addiert. Alle Patienten der Studie benutzten Einmalwindeln, die nach jedem Stuhl- oder Urinabgang ausgetauscht wurden. Zur Bestimmung des Stuhlgewichtes wurde die eingestuhlte Windel gewogen und davon das Eigengewicht der Windel subtrahiert. Das Ergebnis wurde dann in Relation zum aktuellen Körpergewicht gesetzt (g/kg KG). Zusätzlich wurde die Stuhlkonsistenz bestimmt. In der Studie wurde zwischen flüssigem, halbflüssigem, teigigem und erhärtetem Stuhl unterschieden. Flüssiger oder halbflüssiger Stuhl wurde in der Studie als Diarrhö bezeichnet. Bei der Urinausscheidung wurde ebenfalls vom Gewicht der eingenassten Windel deren Eigengewicht abgezogen. Bei einigen männlichen Patienten war es alternativ möglich, einen Sammelbehälter anzulegen. Bei gleichzeitigem Stuhl- und Urinverlust, bei dem ein Windelaustausch nicht möglich war, erfolgte die Auftrennung von Stuhl und Urin manuell.

Die Studienteilnehmer erhielten Verum bzw. Placebo zweimal täglich als Inhalt eines Päckchens von 3,0 g Gesamtgewicht. Dieses wurde in natürlichem Joghurt vermischt dem Patienten verabreicht. Das Verum enthielt (Hersteller: Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen) 0,100 g N-Acetylcystein, 0,125 g Vitamin C (Ascorbinsäure) und 2,775 g Saccharose. Das Placebo wurde von Mitarbeitern der Fakultät für Pharmakologie der „Universidade Federal da Bahia“ (Faculdade de Farmacia, Universidade Federal da Bahia, Rua Barão de Geremoabo s/n, Campus Universitário de Ondina, Ondina – Salvador, Bahia) hergestellt. Es enthielt 0,125 g Vitamin C und 2,875 g Saccharose. Die Substanzen lagerten bis zur Verabreichung an die Patienten in luft- und wasserdichten schwarzen Dosen in einem abgetrennten Bereich der Station. Verum und Placebo unterschieden sich nicht in Farbe, Geruch oder Geschmack. Der natürliche Joghurt wurde von Ernährungswissenschaftlern der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“ für beide Patientengruppen mit N-Acetylcystein beziehungsweise Placebo vorbereitet. Die Verabreichung des mit Verum oder Placebo vermischten natürlichen Joghurts an die Studienteilnehmer erfolgte durch das Krankenpflegepersonal.

In bestimmten Situationen erfolgte die Nahrungsverabreichung an die Patienten mit der Nasen-Magensonde: (1) bei Nahrungsaufnahme  $< 100$  kcal/kg KG pro Tag während der ersten 72 Stunden und bei Verlust an Körpergewicht oder konstantem Körpergewicht oder (2) bei Stuhlverlust  $> 200$  g/kg KG pro Tag während der ersten 72 Stunden und bei Verlust an Körpergewicht oder konstantem Körpergewicht. Stillende Mütter wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten in die Studie aufgefordert, das Stillen in der Studie fortzusetzen. Der Joghurt wurde den Patienten zusätzlich zur Muttermilch gegeben.

Der Endpunkt der chronischen Diarrhö wurde als der Zeitpunkt definiert, zu dem der Patient innerhalb von 24 Stunden keine Stuhlausscheidung mehr zeigte. Die Entlassung aus der Studie erfolgte, falls (1) innerhalb von 24 Stunden keine Stuhlausscheidung beobachtet wurde und ein höheres Gewicht als zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie vorlag oder (2) falls innerhalb von 24 Stunden keine Stuhlausscheidung beobachtet wurde und an zwei aufeinander folgenden Tagen eine Gewichtszunahme von  $\geq 20$  g pro Tag beim Patienten beobachtet wurde. Nach der Entlassung aus der Studie wurde die Diät des Patienten schrittweise umgestellt.

Ausschließlich gestillte Patienten wurden nach der Studienentlassung unmittelbar aus dem Krankenhaus nach Hause geschickt. Patienten, die zuhause gestillt und mit halbfester Nahrung versorgt worden waren, verbrachten weitere 48 Stunden im Krankenhaus. Dort begannen sie wieder die Ernährung mit Nicht-Milch-Produkten. Patienten mit einer speziellen Diät verblieben weitere sechs Tage im Krankenhaus. Sie erhielten an den ersten drei Tagen die Studiendiät und an den nächsten beiden Tagen eine Mischung aus Studiendiät und altersentsprechender Nahrung (je nach Alter Früchte, Suppen, feste Nahrung). Am sechsten Tag erfolgte die Umstellung auf eine altersentsprechende Nahrung. Allen Eltern wurde empfohlen, den Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus eine weitere Woche natürlichen Joghurt zu geben. Nach Ablauf von acht Tagen erfolgte eine Kontrolluntersuchung in der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“. Bei fortschreitender Genesung des Patienten wurde der Joghurt abgesetzt.

Mehrere Erkrankungen können das Vorliegen einer chronischen Durchfallerkrankung vortäuschen. Hierzu zählen die Laktoseintoleranz und die Kuhmilchallergie. Laktose, ein wichtiger Zweifachzucker der menschlichen Ernährung, ist hauptsächlich in Milch und Milchprodukten enthalten. Sie wird vor der Resorption im Dünndarm von der Laktase enzymatisch in die Einfachzucker Galaktose und Glukose gespalten. Liegt ein Laktasemangel im Organismus vor, so kann es nach Konsum größerer Milchmengen zu Laktoseintoleranz kommen. Laktoseintoleranz wurde in der Studie definiert als: (1) Gewichtszunahme von  $< 20$  g/kg KG pro Tag innerhalb der ersten 120 Stunden und einer Stuhlausscheidung von  $> 200$  g/kg KG Tag oder (2) bei einer Stuhlausscheidung von  $> 2000$  g pro Tag. Bei Vorliegen von Laktoseintoleranz wurde der laktosearme natürliche Joghurt der Studie durch laktosefreie Nahrung ersetzt. Hierzu wurde „Aptamil Soja 1“ bei Patienten unter sechs Monaten und „Aptamil Soja 2“ ab dem sechsten Lebensmonat eingesetzt. Alternativ stand das Proteinhydrolysat „Pregomin“ zur Verfügung, in dem großmolekulare Eiweißmoleküle hydrolytisch gespalten vorlagen. Die Aminosäuresuspension „Neocate“ konnte ebenfalls als hypoallergene Nahrung eingesetzt werden (Hersteller: Support, Serviço de Atendimento ao Cliente, Caixa Postal 19202, São Paulo -SP - CEP: 04505-970).

Laktoseintoleranz tritt in einer seltenen angeborenen und in einer recht häufigen erwachsenen Form auf. Angeborener Laktasemangel wird sehr selten während der Neonatalperiode beobachtet und ist in Finnland beschrieben worden. Dabei liegt

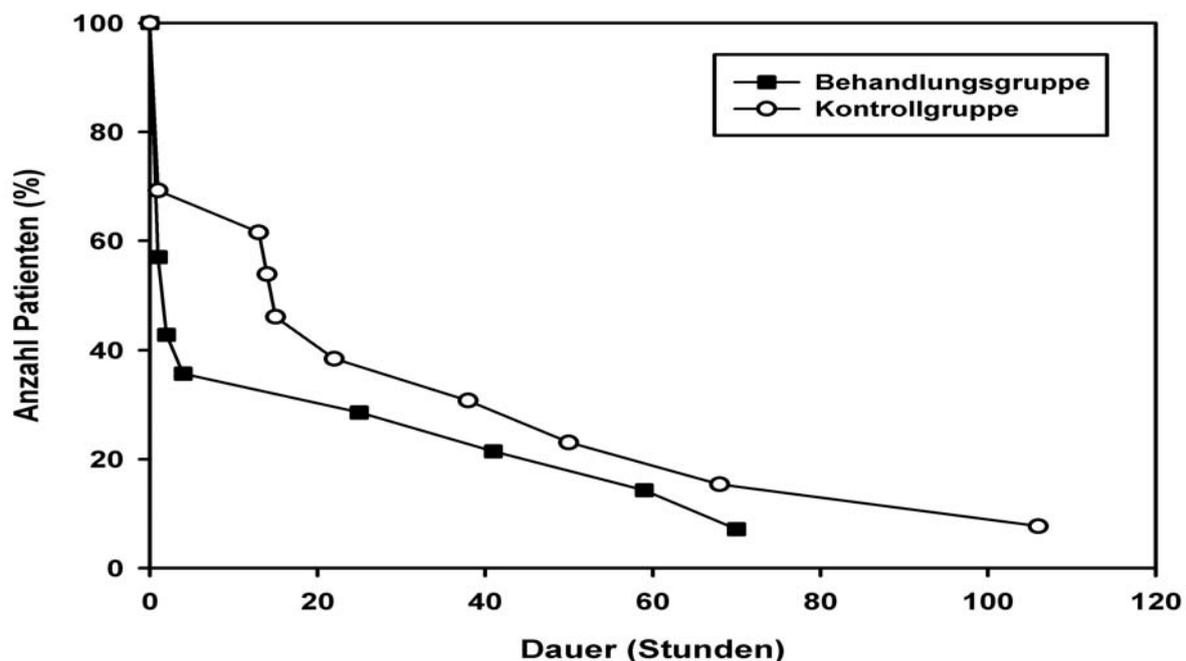
autosomal-rezessive Vererbung vor. Klinisch werden unmittelbar nach Einführung der Muttermilch wässrige Diarrhöen beobachtet. Ursache soll die mangelnde Aktivität eines spezifischen Enzyms (Laktase-Phlorizin-Hydrolase) bei Vorliegen einer intakten Dünndarmschleimhaut sein. Die adulte Form der Laktoseintoleranz kann ab dem dritten Lebensjahrzehnt auftreten, wovon etwa ein Drittel aller Erwachsenen betroffen sind. Aus unbekanntem Gründen liegt im Darm eine verminderte Aktivität der Laktase vor und führt bei Milchzufuhr zu klinischen Symptomen. Durch Verzicht auf die Aufnahme laktosehaltiger Lebensmittel und ein Ausweichen auf laktosearme Nahrung (z.B. Joghurt) kann die Erkrankung symptomatisch behandelt werden (Lentze, 2001).

Die Kuhmilchallergie kann sich anhand ihrer klinischen Symptome ebenfalls wie eine chronische Diarrhö manifestieren. Diese Erkrankung wird während des ersten Lebensjahres mit einer Häufigkeit von 0,2 - 7,5 % beobachtet. Neben einer genetischen Komponente soll auch Immunglobulin E an der Krankheitsentstehung beteiligt sein. Als Risikofaktoren werden ausbleibendes mütterliches Stillen, Zufüttern in der Geburtsklinik und gastrointestinale Vorerkrankungen diskutiert. Klinisch zeigen gestillte Kinder bei gutem körperlichen Gedeihen blutig-schleimige Stühle. Bei nicht gestillten Patienten findet sich infolge chronischer Diarrhö ein dystrophes Wachstum. Bei ihnen wird blutiger Durchfall beobachtet. Die klinische Symptomatik kann sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten manifestieren, wobei anaphylaktische, intermediäre (nach Stunden bis Tagen) und verzögerte (nach Tagen bis Wochen) Verläufe beschrieben sind. Die Diagnosestellung erfolgt anhand der klinischen Symptomatik. Anamnestisch wird die Reaktion des Kindes auf die Gabe von Kuhmilch erfragt. Therapeutisch wird während des gesamten ersten Lebensjahres die weitere Zufuhr von Kuhmilch vermieden. Ab dem sechsten Lebensmonat erfolgt die Gabe einer speziellen Beikost. Bis zu 90 % der Patienten zeigen bis zum dritten Lebensjahr keine Symptome mehr (Keller, 2001).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung der Patientengruppen

In die Studiauswertung flossen die Daten von insgesamt 27 Patienten ein. Die Behandlungsgruppe bestand aus 14 Patienten (7/14 Mädchen, 7/14 Jungen). Das mittlere Alter der Gruppe betrug  $11,2 \pm 8,7$  Monate und die mittlere Aufenthaltsdauer der Patienten in der Studie  $54,9 \pm 30,4$  Stunden. Die Kontrollgruppe umfasste 13 Patienten (4/13 Mädchen, 9/13 Jungen). Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug  $12,5 \pm 8,0$  Monate und die mittlere Aufenthaltsdauer in der Studie  $77,5 \pm 40,6$  Stunden.



**Abb. 1:** Anzahl der Patienten mit Diarrhö ab der ersten Gabe von N-Acetylcystein aufgeteilt nach Gruppen (%)

Während der Studie wurde kein Patient aus der Studie ausgeschlossen oder von den Eltern zurückgezogen. Unerwünschte Wirkungen nach der Gabe von N-Acetylcystein wurden nicht beobachtet. Bei 2/14 Patienten der Behandlungsgruppe sowie 4/13 Patienten der Kontrollgruppe kam die Nasen-Magensonde zum Einsatz.

In der Behandlungsgruppe nahm die Patientenzahl während der ersten 24 Studienstunden um mehr als die Hälfte ab. Das Absinken der Patientenzahl verlief in der Kontrollgruppe langsamer (Abbildung 1).

Die Mitglieder beider Patientengruppen zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie große Ähnlichkeiten hinsichtlich bestimmter Charakteristika. Diese umfassten die Vorgeschichte (Vorerkrankungen mit chronischer Diarrhö) und den Gesundheitszustand zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie (Fieber, leichte Dehydratation) bezogen (Tabelle 2).

**Tab. 2: Aufnahmecharakteristika aufgeteilt nach Gruppen**

	BEHANDLUNGS-GRUPPE	KONTROLL-GRUPPE
CHARAKTERISTIKA	n=14	n=13
	n	n
Fieber vor Aufnahme	10/14	4/13
Chronische Diarrhö in Vorgeschichte	4/14	0/13
Fieber bei Aufnahme	2/14	0/13
Leichte Dehydratation bei Aufnahme	2/14	4/13

Bei jeweils vier Patienten aus beiden Gruppen wurde im Studienverlauf eine zusätzliche Erkrankung festgestellt. Zwei Patienten wiesen mehr als eine zusätzliche Erkrankung auf (Tabelle 3).

**Tab. 3: Zusätzliche Diagnosen aufgeteilt nach Gruppen**

	BEHANDLUNGS-GRUPPE	KONTROLL-GRUPPE
ZUSÄTZLICHE DIAGNOSEN	n=14	n=13
	n	n
Anämie	2/14	0/13
Bronchospasmus	0/14	1/13
Dysenterie	1/14	0/13
Fieberkrampf	0/14	1/13
Oligurie	0/14	1/13
Atemwegsinfekt und Vulvovaginitis	1/14	0/13
Hydrocephalus und einseitige Kryptorchie	0/14	1/13

Die Analyse des Ernährungsverhaltens zeigte ebenfalls Ähnlichkeiten bei beiden Gruppen. Die Ernährungsanamnese umfaßte neben Fragen über Stillverhalten und Muttermilchgabe ebenfalls Fragen über Trinkwasserversorgung und Gabe von Joghurt oder (halb)fester Nahrung an die Patienten (Tabelle 4).

**Tab. 4:** Darstellung der Ernährungsanamnese aufgeteilt nach Gruppen

	BEHANDLUNGSGRUPPE	KONTROLLGRUPPE
ERNÄHRUNGSVERHALTEN	n=14	n=13
	n	n
Abgestillt	8/14	8/13
(Halb)feste Lebensmittel	10/14	12/13
Joghurt	12/14	12/13
Kein Trinkwasserzugang	2/14	2/13
Muttermilch	8/14	6/13

Bei der parasitologischen Stuhluntersuchung wurde bei 1/14 Patienten der Behandlungsgruppe und bei 4/13 Patienten der Kontrollgruppe Darmparasiten nachgewiesen. Ein Patient der Kontrollgruppe wies zwei Krankheitserreger im Stuhl auf (Tabelle 5).

**Tab. 5:** Diagnosen der parasitologischen Stuhluntersuchung aufgeteilt nach Gruppen

	BEHANDLUNGSGRUPPE	KONTROLLGRUPPE
DIAGNOSEN	n=14	n=13
	n	n
Ascaris lumbricoides	0/14	1/13
Giardia lamblia	1/14	1/13
Trichiuris trichiura	0/14	1/13
Ascaris lumbricoides und Strongyloides Stercoralis	0/14	1/13

Die Auswertung der Stuhlkulturen ergab bei allen Patienten negative Ergebnisse. Eine Stuhlkultur ging im Labor verloren und konnte nicht ausgewertet werden. Die Untersuchung der Stuhlproben auf Cryptosporidium fiel negativ aus. Hierbei gingen jedoch 3/14 Proben der Behandlungsgruppe und 4/13 Proben der Kontrollgruppe im Labor verloren. Die Untersuchung der Stuhlproben auf Rotavirus-Antigen zeigte bei 3/14 Patienten der Behandlungsgruppe und bei 5/13 Patienten der Kontrollgruppe positive Ergebnisse. Im Labor gingen jedoch hierbei 1/14 Stuhlproben der Behandlungs- und 2/13 Stuhlproben der Vergleichsgruppe verloren.

Die Darstellung der anthropometrischen Daten des Gewicht-Größe-Index (weight-for-height), des Gewicht-Alter-Index (weight-for-age) und des Größe-Alter-Index (height-for-age) erfolgte im z-score unter dem Referenzmedian nach WHO/CDC (WHO, 1986). Die Werte im weight-for-height-Index zeigten in der Behandlungsgruppe zum Aufnahmezeitpunkt einen mittleren Wert von  $-1,16 \pm 0,81$  und zum Entlassungszeitpunkt von  $-1,09 \pm 0,77$ . Die Vergleichsgruppe wies bei Aufnahme ein Mittel von  $-0,78 \pm 1,08$  und bei Entlassung von  $-0,58 \pm 1,08$  auf. Untergewicht wurde in dieser Studie definiert als der anthropometrische Wert des Patienten im z-score größer als zwei negative Standardabweichungen (Deen et al., 2002).

Die Testung der Patientendaten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ergab eine Normalverteilung (Bernabe et al., 2004). Im weiteren Verlauf kam daher der t-Test zur Anwendung. Das Signifikanzniveau lag für die Auswertung der gesamten Patientendaten bei 0,05. In der Auswertung konnte für keine Variabel ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe gezeigt werden ( $p > 0,05$ ).

Die Auswertung des Gewicht-Größe-Index (weight-for-height) ergab insignifikante p-Werte: der p-Wert betrug zum Aufnahmezeitpunkt  $p = 0,31$  und zum Entlassungszeitpunkt  $p = 0,17$ . Zwischen den Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied (Tabelle 6).

**Tab. 6** Z-score für weight-for-height (WHO/CDC-Referenz) aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme und Entlassung

	BEHANDLUNGSGRUPPE		KONTROLLGRUPPE	
	n=14		n=13	
Patient	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
1	-2,56	-2,46	-2,78	-2,88
2	-2,26	-2,13	-2,19	-1,83
3	-1,93	-1,69	-1,99	-1,75
4	-1,89	-1,64	-1,84	-1,32
5	-1,65	-1,61	-0,98	-0,98
6	-1,31	-1,22	-0,51	-0,38
7	-1,13	-1,21	-0,22	-0,15
8	-1,02	-1,11	-0,19	-0,08
9	-0,94	-0,95	-0,16	+0,07
10	-0,65	-0,64	-0,11	+0,12
11	-0,36	-0,38	-0,11	+0,36
12	-0,31	-0,16	+0,04	+0,51
13	-0,21	-0,13	+0,85	+0,72
14	-0,02	+0,01		

Die Werte des Gewicht-Alter-Index (weight-for-age) wurden ebenfalls im z-score dargestellt. Für die Behandlungspatienten ergab sich bei Aufnahme ein mittlerer Wert von  $-1,37 \pm 0,99$  und bei Entlassung von  $-1,35 \pm 0,95$ . Bei den Patienten der Vergleichsgruppe betrug der mittlere Wert bei Aufnahme  $-1,14 \pm 1,70$  und bei Entlassung  $-1,02 \pm 1,70$ . Nach Feststellung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde der t-Test angewandt, der nicht signifikante p-Werte ermittelte: p-Wert bei Aufnahme  $p=0,68$  und p-Wert bei Entlassung  $p=0,54$  (Tabelle 7).

**Tab. 7:** Z-score für weight-for-age (WHO/CDC-Referenz) aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme und Entlassung

	BEHANDLUNGSGRUPPE		KONTROLLGRUPPE	
	n=14		n=13	
Patient	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
1	-3,37	-3,30	-3,99	-3,70
2	-2,58	-2,47	-3,33	-3,43
3	-2,18	-2,19	-3,32	-2,85
4	-2,07	-1,87	-2,62	-2,67
5	-1,98	-1,80	-2,12	-2,12
6	-1,68	-1,70	-0,78	-0,66
7	-1,22	-1,46	-0,60	-0,39
8	-1,12	-1,24	-0,14	+0,02
9	-1,12	-1,20	+0,06	+0,13
10	-0,91	-0,80	+0,10	+0,15
11	-0,42	-0,42	+0,23	+0,26
12	-0,33	-0,30	+0,79	+0,65
13	-0,29	-0,27	+0,87	+1,34
14	+0,07	+0,06		

Auch der Größe-Alter-Index (height-for-age) wurde im z-score dargestellt. Die Behandlungspatienten wiesen im Mittel bei Aufnahme einen Wert von  $-0,68 \pm 0,88$  auf. Die Patienten der Vergleichsgruppe zeigten einen mittleren Wert von  $-0,81 \pm 1,57$ . Nach Feststellung der Normalverteilung der Werte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde t-Test angewendet. Die Auswertung ergab insignifikante p-Werte: p-Wert bei Aufnahme  $p=0,79$  (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Z-score für height-for-age (WHO/CDC-Referenz) aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme

	BEHANDLUNGS-GRUPPE	KONTROLL-GRUPPE
	n=14	n=13
Patient	Aufnahme	
1	-3,18	-3,39
2	-1,19	-3,12
3	-1,15	-2,63
4	-1,04	-1,66
5	-0,97	-1,36
6	-0,60	-1,13
7	-0,54	-0,89
8	-0,50	-0,05
9	-0,49	+0,38
10	-0,36	+0,49
11	-0,18	+0,71
12	-0,04	+0,87
13	+0,22	+1,26
14	+0,56	

Der mittlere Hämatokrit bei Aufnahme lag in der Behandlungsgruppe bei  $0,31 \pm 0,02$  und in der Kontrollgruppe bei  $0,30 \pm 0,06$ . Nach Oster besteht für Patienten im Alter von drei bis sechs Monaten ein mittlerer Normwert von  $0,35$  ( $-2 \text{ SD}=0,29$ ) und im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren von  $0,36$  ( $-2 \text{ SD}=0,33$ ). Der Kolmogorov-Smirnov-Tests zeigte normalverteilte Daten. Der im folgenden angewandte t-Test ergab nicht signifikante p-Werte: p-Wert bei Aufnahme  $p=0,93$  (Tabelle 9).

**Tab. 9:** Hämatokrit aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme

	BEHANDLUNGS-GRUPPE	KONTROLL-GRUPPE
	n=14	n=13
Patient	Aufnahme	
1	0,28	0,16
2	0,28	0,24
3	0,28	0,26
4	0,29	0,29
5	0,29	0,31
6	0,30	0,31
7	0,30	0,31
8	0,30	0,32
9	0,31	0,34
10	0,32	0,34
11	0,32	0,35
12	0,32	0,37
13	0,34	0,41
14	0,36	

Der mittlere Hämoglobinwert betrug bei den Behandlungspatienten  $9,9 \pm 0,9$  g/dl und in der Vergleichsgruppe  $10,1 \pm 2,3$  g/dl. Nach Oster besteht für Patienten im Alter von drei bis sechs Monaten ein mittlerer Normwert von 11,5 g/dl (-2 SD=9,5 g/dl) und im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren von 12,0 g/dl (-2 SD=10,5 g/dl) an. Die Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte normalverteilte Werte. Der t-Test ergab keine signifikanten p-Werte: p-Wert bei Aufnahme  $p=0,79$  (Tabelle 10).

**Tab. 10:** Hämoglobin aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme (g/dl)

	BEHANDLUNGS- GRUPPE	KONTROLL- GRUPPE
	n=14	n=13
Patient	Aufnahme	
1	8,6	4,7
2	8,6	7,3
3	9,3	8,3
4	9,3	9,6
5	9,4	9,9
6	9,7	10,3
7	9,7	10,3
8	9,9	10,6
9	10,0	10,8
10	10,2	11,4
11	10,5	11,8
12	10,6	12,7
13	11,5	13,7
14	11,6	

Die Auswertung der Gesamteiweißkonzentration zeigte in der Behandlungsgruppe einen mittleren Wert von  $6,2 \pm 0,9$  g/dl und in der Kontrollgruppe von  $6,4 \pm 0,8$  g/dl. Nach Oster besteht für die Gesamteiweißkonzentration bei Patienten im Alter von zwei bis zwölf Monaten ein mittlerer Normbereich von 4,8 - 7,6 g/dl und ab dem zwölften Lebensmonat Lebensjahr von 6,0 - 8,0 g/dl. Nach Feststellung der Normalverteilung mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests zeigte der t-Test keine signifikanten p-Werte: p-Wert bei Aufnahme  $p=0,52$  (Tabelle 11).

**Tab. 11:** Gesamteiweiß aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme (g/dl)

	BEHANDLUNGS- GRUPPE	KONTROLL- GRUPPE
	n=14	n=13
Patient	Aufnahme	
1	4,8	4,8
2	5,0	5,6
3	5,3	5,8
4	5,4	6,1
5	5,8	6,2
6	5,9	6,5
7	6,0	6,5
8	6,6	6,5
9	6,6	6,6
10	6,8	6,6
11	7,1	6,8
12	7,2	7,6
13	7,2	8,0
14	7,4	

### 3.2. Variablen

Die mittlere Dauer der Diarrhö ab der ersten Gabe von N-Acetylcystein betrug in der Behandlungsgruppe  $14,3 \pm 24,5$  Stunden und in der Kontrollgruppe  $27,9 \pm 31,6$  Stunden.

Die tägliche Stuhlausscheidung als Diarrhö zeigte in beiden Gruppen einen unterschiedlichen Verlauf. Im Mittelwert betrug die Stuhlausscheidung als Diarrhö bei den Patienten der Behandlungsgruppe an Tag<sub>1</sub>  $21,4 \pm 38,6$  g/kg KG ( $x_{\text{med}} 4,0 \pm 38,6$  g/kg KG) und an Tag<sub>2</sub>  $14,0 \pm 26,7$  g/kg KG ( $x_{\text{med}} 0,0 \pm 26,7$  g/kg KG). In der Kontrollgruppe betrug die Stuhlausscheidung an Tag<sub>1</sub>  $28,5 \pm 34,8$  g/kg KG ( $x_{\text{med}} 24,4 \pm 34,8$  g/kg KG) und an Tag<sub>2</sub>  $18,8 \pm 36,7$  g/kg KG ( $x_{\text{med}} 1,9 \pm 36,7$  g/kg KG). Die nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilten Werte zeigten im t-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 12).

**Tab. 12:** Tägliche Stuhlausscheidung als Diarrhö aufgeteilt nach Gruppen (g/kg KG)

	BEHANDLUNGS-GRUPPE			KONTROLL-GRUPPE			
	n=14			n=13			
Tag	x	$x_{\text{med}}$	SD	x	$x_{\text{med}}$	SD	p
1	21,4	4,0	38,6	28,5	24,4	34,8	0,62
2	14,0	0,0	26,7	18,8	1,9	36,7	0,70
3	9,4	0,0	26,4	8,1	0,0	26,0	0,90

Die totale Stuhlausscheidung als Diarrhö für die gesamte Aufenthaltszeit in der Studie betrug im Mittelwert für die Patienten der Behandlungsgruppe  $44,7 \pm 79,4$  g/kg KG und in der Kontrollgruppe  $64,2 \pm 107,7$  g/kg KG.

Die Auswertung des totalen antioxidativen Status betrug im Mittelwert bei Aufnahme in die Studie in der Behandlungsgruppe  $1,19 \pm 0,53$  mM und in der Kontrollgruppe  $1,10 \text{ mM} \pm 0,64$  mM. Bei Entlassung aus der Studie betrug der totale antioxidative Status im Mittel in der Behandlungsgruppe  $1,06 \pm 0,59$  mM und in der Kontrollgruppe  $0,97 \pm 0,68$  mM.

Nach Feststellung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte der im folgenden angewandte t-Test insignifikante p-Werte: p-Wert bei Aufnahme  $p=0,65$  und p-Wert bei Entlassung  $p=0,43$  (Tabelle 13). Aufgrund fehlerhafter Verarbeitung im Labor konnten 4/14 Proben der Behandlungs- und 5/13 Proben der Kontrollgruppe nicht ausgewertet werden.

**Tab. 13:** *Totaler antioxidativer Status aufgeteilt nach Gruppen bei Aufnahme und Entlassung (mM)*

	BEHANDLUNGS-GRUPPE		KONTROLL-GRUPPE	
	n=14		n=13	
Kind	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
1	0,88	1,08	1,23	1,27
2	1,32	1,55	1,26	1,24
3	1,34	1,23	1,32	1,63
4	1,36	1,35	1,36	1,50
5	1,36	1,39	1,45	1,31
6	1,43	1,42	1,49	1,31
7	1,44	1,48	1,49	1,51
8	1,47	1,39	1,56	1,50
9	1,54	1,44		
10	1,56	1,31		

Die tägliche Kalorienaufnahme der Patienten sank in der Behandlungsgruppe während der ersten 48 Stunden in der Studie schneller als in der Kontrollgruppe. Die tägliche Kalorienaufnahme betrug in der Behandlungsgruppe an Tag<sub>1</sub> im Mittel  $101,9 \pm 22,9$  kcal/kg KG ( $x_{med}$   $108,2 \pm 22,9$  kcal/kg KG) und an Tag<sub>2</sub>  $75,8 \pm 56,4$  kcal/kg KG ( $x_{med}$   $87,8 \pm 56,4$  kcal/kg KG). In der Vergleichsgruppe betrug die Kalorienaufnahme im Mittel an Tag<sub>1</sub>  $86,7 \pm 26,8$  kcal/kg KG ( $x_{med}$   $84,6 \pm 26,8$  kcal/kg KG) und an Tag<sub>2</sub>  $83,4 \pm 54,7$  kcal/kg KG ( $x_{med}$   $95,0 \pm 54,7$  kcal/kg KG).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte normalverteilte Werte, die im nachfolgend angewandten t-Test jedoch keine signifikanten p-Werte erbrachten (Tabelle 14). Die Darstellung der Kalorienaufnahme erfolgte in der Einheit Kilokalorien (kcal), welche in der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“ routinemäßig zum Einsatz kam.

**Tab. 14:** Tägliche Kalorienaufnahme aufgeteilt nach Gruppen (kcal/kg KG)

	BEHANDLUNGS-GRUPPE			KONTROLL-GRUPPE			
	n=14			n=13			
Tag	x	x <sub>med</sub>	SD	x	x <sub>med</sub>	SD	p
1	101,9	108,2	22,9	86,7	84,6	26,8	0,13
2	75,8	87,8	56,4	83,4	95,0	54,7	0,73
3	49,4	0,0	62,0	80,9	112,3	63,1	0,20

Die tägliche Joghurtaufnahme zeigte ebenfalls einen unterschiedlichen Verlauf in Behandlungs- und Kontrollgruppe während der ersten 48 Stunden der Studie. Die Joghurtaufnahme der Behandlungspatienten betrug im Mittel an Tag<sub>1</sub> 136,1 ± 31,2 ml/kg KG (x<sub>med</sub> 145,5 ± 31,2 ml/kg KG) und an Tag<sub>2</sub> 94,9 ± 74,3 ml/kg KG (x<sub>med</sub> 87,2 ± 74,3 ml/kg KG). In der Vergleichsgruppe betrug die Joghurtaufnahme im Mittel an Tag<sub>1</sub> 116,8 ± 33,9 ml/kg KG (x<sub>med</sub> 111,9 ± 33,9 ml/kg KG) und an Tag<sub>2</sub> 98,3 ± 70,0 ml/kg KG (x<sub>med</sub> 91,8 ± 70,0 ml/kg KG). Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab normalverteilte Werte, die im t-Test keine signifikanten p-Werte aufwiesen: p-Wert bei Aufnahme p=0,65 und bei Entlassung p=0,43 (Tabelle 15).

**Tab. 15:** Tägliche Joghurtaufnahme aufgeteilt nach Gruppen (ml/kg KG)

	BEHANDLUNGS-GRUPPE			KONTROLL-GRUPPE			
	n=14			n=13			
Tag	x	x <sub>med</sub>	SD	x	x <sub>med</sub>	SD	p
1	136,1	145,5	31,2	116,8	111,9	33,9	0,14
2	94,9	87,2	74,3	98,3	91,8	70,0	0,90
3	38,1	0,0	64,5	89,0	109,0	72,5	0,07

Die Aufnahme von oraler Rehydratationslösung zeigte in den Patientengruppen ebenfalls Unterschiede. Die mit Behandlungspatienten verbrauchten im Mittel an Tag<sub>1</sub> 12,9 ± 21,2 ml/kg KG ( $x_{med}$  0,9 ± 21,2 ml/kg KG) und an Tag<sub>2</sub> 11,9 ± 21,0 ml/kg KG ( $x_{med}$  0,0 ± 21,0 ml/kg KG) an oraler Rehydratationslösung. In der Vergleichsgruppe betrug der Verbrauch im Mittel an Tag<sub>1</sub> 36,1 ± 47,5 ml/kg KG ( $x_{med}$  20,1 ± 47,5 ml/kg KG) und an Tag<sub>2</sub> 25,7 ± 56,9 ml/kg KG ( $x_{med}$  1,9 ± 56,9 ml/kg KG) .

Für die nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test normalverteilten Werte ergab der t-Test nicht signifikante p-Werte: p-Wert bei Aufnahme p=0,65 und p-Wert bei Entlassung p=0,43 (Tabelle 16).

**Tab. 16:** *Tägliche Aufnahme von oraler Rehydratationslösung aufgeteilt nach Gruppen (ml/kg KG)*

	BEHANDLUNGS-GRUPPE			KONTROLL-GRUPPE			
	n=14			n=13			
Tag	x	$x_{med}$	SD	x	$x_{med}$	SD	p
1	12,9	0,9	21,2	36,1	20,1	47,5	0,13
2	11,9	0,0	21,0	25,7	1,9	56,9	0,40
3	2,7	0,0	8,6	7,1	0,0	25,8	0,55

Während der Studienteilnahme verbrauchten die Behandlungspatienten im Mittel 2,3 ± 1,5 g/kg KG an Verum (NAC-Präparat). Die Kontrollpatienten verbrauchten im Mittel 2,6 ± 1,2 g/kg KG an Placebo verbraucht. Nach Feststellung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ergab der t-Test für diese Variabel insignifikante p-Werte.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Methodenkritik**

Die Auswertung der Studienergebnisse ließ zwischen den beiden Patientengruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen ( $p > 0,05$ ). Die großen Standardabweichungen in den Daten sind mit großer Wahrscheinlichkeit auf die zu geringe Anzahl von Studienteilnehmern zurückzuführen. Während der Planungsphase war aufgrund des Pilotcharakters der Studie und aufgrund fehlender Vorstudien keine für die Datenanalyse zufriedenstellende Anzahl von Patienten planbar. Auch der für eine adäquate Datensammlung benötigte Zeitraum war zu diesem Zeitpunkt nur unzureichend vorhersehbar. Die ursprünglich geplante Zahl von 30 Patienten stellte einen Kompromiss dar, da aufgrund von Vorerfahrungen innerhalb eines Zeitraumes von 24 Monaten in der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“ diese Patientenzahl zu erwarten war.

### **4.2. Ergebnisse**

Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen in der medizinischen Literatur keine veröffentlichten Studienergebnisse über die Wirkung von N-Acetylcystein auf den Verlauf chronischer Durchfallerkrankungen bei Kindern vor. Somit stellt die vorliegende Studie eine Pilotstudie dar. Seit einigen Jahren werden verschiedene Substanzen hinsichtlich einer möglichen antioxidativen Wirkung untersucht, um sie therapeutisch bei Erkrankungen einzusetzen, die durch oxidativen Stress bedingt sind. Wie oben bereits erwähnt, wird die Beteiligung von oxidativem Stress an der Entstehung chronischer Diarrhöen bei Kindern diskutiert. Die Suche nach therapeutisch einsetzbaren Substanzen ist Gegenstand wissenschaftlicher Forschung mit bislang unterschiedlichen Ergebnissen. Die verschiedenen Substanzen wurden einzeln und kombiniert hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung des Krankheitsverlaufes der chronischen Durchfallerkrankung untersucht.

In dieser Studie war zunächst die Frage zu klären, ob N-Acetylcystein in der verabreichten oralen Dosis von 200 mg pro Tag grundsätzlich einen klinischen Effekt auf den Krankheitsverlauf der Patienten zeigen würde. Die Dosierung richtete sich sowohl nach internationalen Empfehlungen (Chalumeau et al., 2002) als auch nach den Angaben des Herstellers (Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen).

Das Wirkpräparat, das den Patienten der Behandlungsgruppe verabreicht wurde, bestand aus N-Acetylcystein, Vitamin C (Ascorbinsäure) und Saccharose. Im Placebo waren Ascorbinsäure und Saccharose enthalten.

Das Disaccharid Saccharose ist als Kohlenhydrat Bestandteil der menschlichen Nahrung und wird vor der Resorption im Dünndarm in die Monosaccharide Fruktose und Glukose gespalten. Vitamin C wird eine antioxidative Wirkung zugeschrieben (Weber, 2002). In dieser Studie enthielten Wirkpräparat und Placebo jeweils 0,125 g Vitamin C. Eine mögliche therapeutische Beeinflussung und somit eine Verzerrung der Studienergebnisse wurde auf diese Weise gleichmäßig auf die Patientengruppen verteilt. Bislang liegen jedoch keine Veröffentlichungen über die Wirkung von Ascorbinsäure auf den Krankheitsverlauf von chronischer Diarrhö bei Kindern vor. Eine therapeutische Wirkung erscheint in diesem Zusammenhang eher unwahrscheinlich.

Die Auswertung der in diese Studie einbezogenen Daten zeigte insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Alle Tests wiesen insignifikante p-Werte ( $p > 0,05$ ) und große Standardabweichungen auf. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse fiel jedoch auf, dass sich die mit N-Acetylcystein behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe schneller klinisch erholten. Dies lässt sich anhand der Durchfalldauer nach der ersten Gabe von N-Acetylcystein zeigen.

In der Behandlungsgruppe lag dieser Wert im Mittel bei 14,3 Stunden  $\pm$  24,5 Stunden und in der Kontrollgruppe bei 27,9  $\pm$  31,6 Stunden. Die mit NAC substituierten wiesen somit eine –wenn auch statistisch insignifikante– deutliche Verkürzung der Durchfalldauer auf.

Insgesamt 12/27 Patienten aus beiden Gruppen zeigten nach der ersten Gabe von Verum bzw. Placebo einen Durchfallstopp. Dies wurde bei 8/14 Patienten der Behandlungs- und 4/13 Patienten der Kontrollgruppe beobachtet. Auffallend war neben der hohen Zahl von Spontanremissionen in beiden Gruppen, dass in der Behandlungsgruppe nahezu doppelt viele Patienten wie in der Kontrollgruppe einen sofortigen Durchfallstopp zeigten.

Zu diskutieren ist, ob die Patienten unter einer Standardtherapie und ohne die Gabe von Wirkpräparat in der Behandlungsgruppe eine vergleichbar rasche klinische Erholung gezeigt hätten. Eine zufällige Häufung von Spontanremissionen in der Behandlungsgruppe erscheint retrospektiv eher unwahrscheinlich, ist aber nicht auszuschliessen. Bei Auslösung der chronischen Diarrhö durch Kuhmilchallergie oder Laktoseintoleranz könnte bereits das Auslassen von Milch zu einer klinischen Besserung der Patienten geführt haben. Der Durchfallstopp bei 8/14 Behandlungspatienten weist möglicherweise auf einen therapeutischen Effekt von N-Acetylcystein an der Darmschleimhaut hin.

Die Analyse des täglichen Stuhlverlustes als Diarrhö zeigte in der Behandlungsgruppe ein schnelleres Absinken der Stuhlausscheidung als in der Kontrollgruppe. Am ersten Tag wurde in der Behandlungsgruppe im Mittel 7,1 g/kg KG weniger Stuhl als Diarrhö ausgeschieden als in der Kontrollgruppe. Am zweiten Tag lag die mittlere Stuhlausscheidung um 4,8 g/kg KG niedriger als in der Kontrollgruppe. Insgesamt wurde in der Behandlungsgruppe nur während der ersten drei Tage Stuhlverlust als Diarrhö beobachtet. In der Kontrollgruppe wurde bei einem Patienten bis zum sechsten Tag Stuhlverlust durch Durchfall dokumentiert.

Die beobachtete Tendenz zur schnelleren klinischen Erholung der Behandlungspatienten zeigte sich auch anhand des totalen Stuhlverlustes als Diarrhö über den Zeitraum des gesamten Studienaufenthaltes. Dieser betrug im Mittel in der Behandlungsgruppe  $44,7 \pm 79,4$  g/kg KG und in der Kontrollgruppe  $64,2 \pm 107,7$  g/kg KG, d.h. die Stuhlausscheidung als Diarrhö war bei den Behandlungspatienten während der Studienteilnahme insgesamt geringer als bei den Vergleichspatienten.

Bei der Auswertung des totalen antioxidativen Status ist zu berücksichtigen, dass 4/14 Proben der Behandlungsgruppe und 5/13 Proben der Kontrollgruppe aufgrund fehlerhafter Probenaufbereitung im Labor nicht in die Auswertung eingegangen sind. Die Analyse des totalen antioxidativen Status hätte einen möglichen Konzentrationsanstieg antioxidativer Substanzen im Blut nach Gabe von N-Acetylcystein zeigen können. Aufgrund der fehlerhaften Probenaufbereitung zeigt die Auswertung des totalen antioxidativen Status in der Studie keine repräsentativen Ergebnisse.

Die Analyse der täglichen Kalorienaufnahme ergab, dass die mit N-Acetylcystein behandelten Patienten im Mittel am ersten Studientag 15,2 kcal/kg KG mehr Kalorien zu sich nahmen als die Kontrollpatienten. Am zweiten Studientag haben bereits 10/14 Patienten die Behandlungsgruppe verlassen. Deswegen liegt der mittlere Wert hier bereits um 7,6 kcal/kg KG niedriger als in der Kontrollgruppe. Aufgrund des starken Rückganges der Zahl der Behandlungspatienten während der ersten 24 Stunden der Studie lassen sich im allgemeinen die mittleren Werte der Patientengruppen ab dem zweiten Studientag nur eingeschränkt vergleichen. Somit kann umgekehrt den am ersten Studientag erhobenen Ergebnissen besondere Bedeutung beigemessen werden. Die im Mittel höhere Kalorienaufnahme der mit N-Acetylcystein behandelten Patienten während der ersten 24 Stunden der Studie spricht auch hier für eine raschere klinische Erholung als bei den Vergleichspatienten.

Diese Tendenz lässt sich auch anhand des täglichen Joghurtverbrauchs und der Aufnahme von oraler Rehydratationslösung aufzeigen. Die Auswertung des täglichen Joghurtverbrauchs ergab, dass die Behandlungspatienten im Mittel am ersten Studientag 19,3 ml/kg KG mehr an Joghurt zu sich nahmen als die Kontrollpatienten. Dies kann so interpretiert werden, dass die Patienten unter Wirkpräparat rascher einen größeren Appetit entwickelten und ihren Gewichtsverlust schneller kompensieren konnten als unter Placebo. Die Betrachtung des Verbrauches von oraler Rehydratationslösung zeigte, dass die Behandlungspatienten während des ersten Studientages 23,2 ml/kg KG weniger an Rehydratationslösung als die Kontrollpatienten konsumierten. Möglicherweise gingen die Symptome von Dehydratation unter N-Acetylcystein rascher zurück als unter Placebo.

Der beobachtete Trend lässt anhand nahezu aller Studienvariablen aufzeigen. Die Ausnahme bildet der totale antioxidative Status, dessen Aussagekraft wegen der o.g. Einwände anzuzweifeln ist. Insgesamt liegen bei den Studiendaten insignifikante p-Werte ( $p > 0,05$ ) und große Standardabweichungen vor, womit die dargestellten Unterschiede zwischen den Patientengruppen keine statistische Signifikanz besitzen.

### **4.3. Wissenschaftlicher Zusammenhang**

Um die in dieser Studie erhaltenen Ergebnisse in einen wissenschaftlichen Kontext einordnen zu können, ist ein Vergleich mit bereits veröffentlichten, ähnlich aufgebauten Studien notwendig. Im folgenden werden zunächst verschiedene antioxidativ wirksame Substanzen beschrieben. Im Anschluss daran folgt ein Überblick über die aktuelle Studienlage zu oxidativem Stress und Durchfallerkrankungen.

### **4.4. Beschreibung der antioxidativ wirksamen Substanzen**

Neben verschiedenen Spurenelementen (z.B. Eisen, Zink, Selen) zählen auch bestimmte Vitamine (z.B. Vitamine A, E, B<sub>12</sub>, Folsäure) zu den antioxidativ wirksamen Substanzen.

Spurenelemente sind im menschlichen Organismus nur in sehr geringer Konzentration anzutreffen. Sie beteiligen sich an Stoffwechselprozessen, (z.B. als Kofaktor von Enzymen) und können sich im Körper anreichern. Eine unzureichende Zufuhr von Spurenelementen kann sich klinisch anhand von Mangelzuständen manifestieren (Anke und Schürmann, 1999).

Eisen ist das häufigste essentielle Spurenelement des Menschen mit einem Gesamtkörperbestand von 4 g. Es liegt in einer funktionellen Form (Hämoglobin, Myoglobin) und in einer Speicherform (Ferritin, Hämosiderin) vor. Die Möglichkeit zur Eisenaufnahme sind begrenzt und werden über den Dünndarm gesteuert. Eisen kann von einem zweiwertigen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) in einen dreiwertigen ( $\text{Fe}^{3+}$ ) Zustand wechseln und Elektronen übertragen. Es ist an Transport und Speicherung von Sauerstoff sowie an Oxidation und Reduktion bestimmter Stoffwechselprodukte beteiligt. Etwa 75 % des Körpereisenbestandes ist an Hämoglobin gebunden, welches wiederum Sauerstoff reversibel binden kann. Myoglobin verbessert die Diffusionsrate für Sauerstoff in die Muskelzellen.

Eisenmangelzustände betreffen etwa ein Drittel der Weltbevölkerung. Diese werden unter anderem durch Blutverluste (z.B. Menstruation), fehlerhafte Resorption (z.B. Zöliakie) oder parasitologische Erkrankungen verursacht. Ferner führen sie zur Aktivitätsabnahme eisenabhängiger Enzyme. Bei Eisenmangelzuständen tritt

hypochrome, mikrozytäre Anämie auf. Chronischer Eisenmangel verursacht Schleimhautatrophien im Gastrointestinaltrakt. Bei übermäßiger Eisenzufuhr kann Leberzirrhose durch die Speicherung unphysiologisch großer Mengen entstehen. Bei Eisenmangelanämie wurde ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten beobachtet, die mit niedrigem Geburtsgewicht und erhöhter Morbidität einhergingen (Schümann und Weiss, 2002).

Zink wird hauptsächlich über die Nahrung aufgenommen und ist im Stoffwechsel als Kofaktor und Proteinbestandteil an der Funktion von etwa 100 Enzymen beteiligt. Nach seiner Resorption wird es im Plasma vor allem an Albumin gebunden. Es ist auch in zellulären Blutbestandteilen (z.B. Erythrozyten, Leukozyten) anzutreffen. In der Leber wird es in spezifischen Proteinen gespeichert. Die Elimination erfolgt hauptsächlich fäkal, wobei im Stuhl vor allem nicht resorbiertes Nahrungszink und Zink aus abgeschilferten Erythrozyten vorliegt.

Zink ist unter anderem an der Aufrechterhaltung normaler zellulärer Konzentrationen reduzierten Glutathions beteiligt und unterstützt T-Lymphozyten und eine Reihe von Lymphokinen in ihrer physiologischen Funktion. Es beteiligt sich ferner an Verhornungsprozessen von Haut und Hautanhangsgebilden. In bestimmten Risikogruppen (z.B. Schwangere, stillende Frauen, Kinder), bei denen der physiologische Zinkbedarf nicht ausreichend gedeckt ist, liegen häufig Mangelzustände vor. Klinisch imponieren dabei erhöhte Infektanfälligkeit, Hautentzündungen, Haarausfall, Durchfall sowie fetale oder kindliche Entwicklungsstörungen. Aufgrund ihrer Reaktionsfreudigkeit wird bei Zink und Eisen eine Beteiligung an der Entstehung schädlicher Sauerstoffmetaboliten im menschlichen Organismus diskutiert (Elsenhans, 2002).

Selen kommt hauptsächlich in Verbindungen vor (z.B. Selenocystein, Selenomethionin). Freie Selenverbindungen hingegen sind in der Natur selten anzutreffen. Die Selenaufnahme hängt von der Nahrungszufuhr ab, wobei etwa zwei Drittel des Nahrungsselens resorbiert werden. Im Organismus wird Selen nach Abbau selenhaltiger Verbindungen vor allem an Proteine gebunden. In endokrinen Organen, Keimzellen, im zentralen Nervensystem, in Thrombozyten und in rotem Muskelgewebe liegen hohe Selenkonzentrationen vor. Die Ausscheidung erfolgt zu gleichen Anteilen renal und fäkal.

Selen dient vielen Körperzellen unter anderem als Wachstumsfaktor und ist Kofaktor von Enzymen im Schilddrüsenstoffwechsel. Weiterhin beteiligt sich Selen an der Regulation des zellulären Redoxstatus (Thioredoxin-Reduktasen), der das Glutathionsystem in seiner antioxidativen Funktion unterstützt. Eine Mitwirkung an der Funktion weiterer Enzyme und Proteine wird diskutiert. Übermäßige Selenzufuhr manifestiert sich klinisch anhand von Leberschäden, zentralnervösen Störungen und Deformationen von Finger- und Fußnägeln (Köhrle, 2002).

Vitamine stellen ebenfalls essentielle Substanzen für den menschlichen Organismus dar. Mit Ausnahme von Vitamin D können sie nicht im menschlichen Körper synthetisiert werden. Aus diesem Grund ist der Mensch auf die Zufuhr von Vitaminen in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln angewiesen. Vitamine lassen sich hinsichtlich ihrer Fett- (z.B. Vitamine A, D, E, K) und Wasserlöslichkeit (z.B. Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, Niazin, Pantothensäure, Folsäure, Biotin) unterscheiden.

Vitamin A umfasst eine Gruppe verschiedener Substanzen mit Vitamin-A-Aktivität und wird vor allem aus tierischen Produkten aufgenommen. Meist liegt es an Proteine oder Fettsäuren gebunden im Organismus vor. Vitamin A kann als Provitamin ( $\beta$ -Carotin) aus pflanzlicher Nahrung aufgenommen werden. Nach oxidativer Spaltung im Darm erfolgt die Umwandlung in eine Transportform (Retinol), welche an spezifische Transportproteine gebunden wird. In einer besonderen Speicherform (Retinylester) kann Vitamin A abhängig von der Nahrungszufuhr in der Leber angehäuft werden. Im Organismus sind Vitamin-A-Derivate unter anderem am Sehvorgang und an der Proliferation und Ausdifferenzierung der Haut und des Respirationstraktes beteiligt.

Vitamin-A-Mangelercheinungen manifestieren sich vor allem am Auge. Hierbei können Haut- und Bindehaut austrocknen. Auch Nachtblindheit kann auftreten. Weiterhin kann eine erhöhte Erkrankungsanfälligkeit des Respirationstraktes vorliegen. Die übermäßige Zufuhr von Vitamin A kann bei Kindern zu zentralnervösen Symptomen (z.B. Fontanellenvorwölbung, Hirndrucksymptomatik) führen. Auch Beschwerden am Gastrointestinaltrakt und am Skelettsystem sind bei Überdosierung beobachtet worden. In der Schwangerschaft wird zu einer mäßigen Substitution mit Vitamin A geraten, da für diese – wie bei der Folsäuresubstitution – eine Prävention angeborener Fehlbildungen gezeigt werden konnte. Bei übermäßiger

Substitution wurden für Vitamin A selbst teratogene Eigenschaften in der frühen Schwangerschaft nachgewiesen (Biesalski, 2002).

Die in unterschiedlichen Bindungsformen vorliegende Folsäure ist in pflanzlicher und tierischer Nahrung enthalten. Die Bindungsform dieses Vitamins bedingt seine zum Teil sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit. Die Nahrungsfoltsäure besteht vor allem aus Polyglutamaten. Die Aufspaltung in Monoglutamate erfolgt enzymatisch vor der Resorption im oberen Dünndarmbereich. In der Leber werden die oxidierten Folsäureverbindungen zu biologisch aktiven Tetrahydrofolsäuren reduziert, die innerhalb von kurzer Zeit in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden. Über den enterohepatischen Kreislauf wird ein Großteil der Tetrahydrofolsäuren rückresorbiert.

Folsäure ist im Organismus unter anderem an der DNA- und RNA-Synthese sowie an Prozessen von Zellteilung beziehungsweise -neubildung beteiligt. Bei Folsäuremangel sind zunächst Zellsysteme mit hoher Zellteilungsrate (z.B. Hämatopoese) betroffen, was zu Blutbildstörungen und makrozytärer, hyperchromer Anämie führen kann. Weiterhin wurden bei Folsäuremangel Schleimhautveränderungen sowie neurologische und psychiatrische Symptome beobachtet. Während der Schwangerschaft kann Folsäuremangel zu Abort und angeborenen Fehlbildungen führen, weswegen Schwangeren zur Substitution von Folsäure geraten wird (Frank, 2002).

$\alpha$ -Tocopherol stellt die wichtigste Substanz mit Vitamin E-Aktivität dar und ist vor allem in pflanzlichen Ölen enthalten. Vitamin E wird im Dünndarm als Nahrungsbestandteil resorbiert, wobei etwa 30 % des in der Nahrung enthaltenen Vitamins vom Körper aufgenommen wird. Der größte Teil des Vitamin E wird über das Lymphsystem transportiert und in speziellen Lipoproteinen (z.B. Chylomikronen, intestinales VLDL) gespeichert. Vitamin E befindet sich vor allem im Fettgewebe und in der Muskulatur. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich fäkal.

Das Vitamin stellt in tierischen Zellen unter anderem einen wichtigen Membranbestandteil dar und soll am Schutz von Membranlipiden, Lipoproteinen und Depotfetten vor enzymatischen Abbauprozessen beteiligt sein. Bei fehlender Zufuhr von Vitamin E treten Mangelerscheinungen erst nach Ablauf einiger Jahre auf, wobei Neuro- und Myopathien beobachtet wurden. Bei Frühgeborenen kann sich Vitamin-E-

Mangel klinisch manifestieren. Aufgrund einer antithrombotischen Wirkung kann die simultane Zufuhr von Vitamin E und oralen Antikoagulantien (z.B. Vitamin-K-Antagonisten, Acetylsalicylsäure) zu Störungen der Antikoagulation führen (Biesalski et al., 2002).

Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin) stellt ein hochkomplexes, von Mikroorganismen synthetisiertes Molekül dar. Der menschliche Organismus ist trotz eigener Bildung durch die Bakterienflora des Dickdarms nicht in der Lage, das Vitamin ausreichend zu nutzen. Deswegen ist der Mensch auf die adäquate Zufuhr des Vitamins in der Nahrung angewiesen, die vor allem durch tierische Produkte gedeckt wird. Cobalamin wird hauptsächlich in der Leber (ca. 60 %) und in der Muskulatur (ca. 30 %) gespeichert. Nach enzymatisch vermittelter Freisetzung im Magen erfolgt die Zusammenlagerung mit dem sogenannten „Intrinsic Factor“, einem Glykoprotein, das von den Parietalzellen der Magenschleimhaut gebildet wird. Die Resorption des Intrinsic-Factor-Cobalamin-Komplexes verläuft in einer energieabhängigen Reaktion im Ileum. Die Resorptionskapazität pro Mahlzeit für Cobalamin ist begrenzt. Bei Zufuhr größerer Mengen mit der Nahrung ist eine Aufnahme durch Diffusion möglich. In der Darmschleimhaut erfolgt die Bindung an ein spezifisches Transportprotein.

In der Leber wird das Vitamin in physiologisch aktive Koenzyme umgewandelt, die am Aminosäurestoffwechsel beteiligt sind. Cobalamin wird über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden und im enterohepatischen Kreislauf zum Großteil rückresorbiert. Chronische gastrointestinale Erkrankungen führen zur unzureichenden Resorption von Cobalamin und zu makrozytärer, hyperchromer Anämie. Bei Cobalaminmangel wurden neurologische und psychiatrische Symptome beschrieben (Frank, 2002).

Die Stoffwechselwege von Cobalamin und Folsäure sind im Organismus miteinander verbunden. Beide Vitamine sind Bestandteile einer irreversiblen Reaktion des Homocysteinstoffwechsels, bei der die biologisch aktive Form der Folsäure (Tetrahydrofolsäure) und die Aminosäure Methionin entstehen (Frank, 2002).

#### **4.5. Studienlage zu oxidativem Stress und Durchfallerkrankungen**

Zur Zeit besteht in der medizinischen Literatur kein Konsens über die Therapie der chronischen Diarrhö bei Kindern. Im folgenden wird ein Überblick über veröffentlichte, meist doppelblind randomisierte Studien zum Thema gegeben. Auch Studien über die Wirkung von Selen und Vitamin A auf den Verlauf der kindlichen chronischen Diarrhö wurden berücksichtigt.

Zink stellt einen Hauptbestandteil zahlreicher klinischer Studien dar. Die meisten Autoren schreiben Zink eine therapeutische Wirkung bei kindlicher chronischer Diarrhö zu, welches einzeln oder in Kombination mit anderen Substanzen zusammen mit oraler Rehydratationslösung verabreicht wird.

Chaudhary zeigte bei 25 Kindern mit akuter und chronischer Durchfallerkrankung erniedrigte Zinkplasmakonzentrationen. Bei chronischer Diarrhö konnten ausgeprägtere Zinkdefizite als bei akuter Diarrhö nachgewiesen werden. Die Bestimmung des Selenstatus ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe (Chaudhary et al., 1996). Sachdev wies einen Einfluss von oraler Zinkgabe auf den Krankheitsverlauf nach. Die Behandlungsgruppe im Alter von 6 bis 18 Monaten erhielt zweimal täglich 20 mg Zinksulfat und zeigte eine ansteigende Zinkserumkonzentration sowie zunehmende Aktivität der alkalischen Serumphosphatase (Sachdev et al., 1990).

Sazawal ermittelte bei Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten nach täglicher oraler Zinksubstitution von 20 mg in Multivitaminsirup bei Patienten ab dem ersten Lebensjahr einen Rückgang der Neuerkrankungen an chronischer Diarrhö um –49 %. In der Patientengruppe, die vor Beginn der oralen Substitution eine niedrige Zinkplasmakonzentration vorwies, wurde ein Rückgang der Neuerkrankungen um –73% beobachtet (Sazawal et al., 1996).

Roy wies für 190 Kinder im Alter von 3 bis 24 Monaten nach oraler Zinkgabe einen Einfluss auf den Verlauf der chronischen Diarrhö nach. Bei Untergewicht erholten sich die Patienten in einer um –33 % kürzeren Zeit als in der Vergleichsgruppe. Insbesondere männliche Patienten zeigten eine schnelle klinische Erholung (Roy et al., 1998).

Bhutta beobachtete während einer zweiwöchigen Studiendauer bei 87 Kindern im Alter von 6 bis 36 Monaten nach oraler Zinkgabe einen signifikanten Anstieg der Zinkserumkonzentration. Die Patienten erhielten täglich eine Reis-Linsen- und Joghurnahrung, die mit 3 mg/kg KG elementarem Zink angereichert war. In der Behandlungsgruppe zeigte sich ein Absinken der Kupferplasmakonzentration (Bhutta et al., 1999).

Penny untersuchte in zwei klinischen Studien den Einfluss von Zink auf den Verlauf chronischer Durchfallerkrankungen. In einer ersten Studie wurden die Daten von 412 Kindern im Alter von 6 bis 36 Monaten ausgewertet. Penny verglich Patienten, die eine orale Zinksubstitution in einer Dosis von 20 mg pro Tag in Kombination mit Vitaminen und Mineralien erhielten, mit Patienten, denen Zink in einer Dosis von 20 mg pro Tag verabreicht wurde. Während einer Studiendauer von zwei Wochen wurde bei beiden Patientengruppen eine Verbesserung des Zinkstatus im Blutplasma festgestellt. Weiterhin erfolgte ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe, bei der Placebo zum Einsatz kam. In der ersten Gruppe verlief die Erkrankung vor allem bei Mädchen um –33 % kürzer als in der Kontrollgruppe. In der zweiten Gruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verkürzung der Erkrankungsdauer um –28 % beobachtet (Penny et al., 1999).

In einer weiteren Studie ermittelte Penny über einen Zeitraum von 6 Monaten bei 246 Kindern im Alter von 6 bis 35 Monaten mit bereits abgelaufener chronischer Diarrhö nach Gabe eines Kombinationspräparates (Zink, Multivitaminen, Mineralien) eine höhere Morbidität als nach Einzelgabe von Zink. Die alleinige orale Zinkgabe in einer Dosis von 10 mg pro Tag führte zu einem weniger häufigen Auftreten von Diarrhö oder blutigen Durchfällen als bei Verabreichung des Kombinationspräparates (Penny et al., 2004).

Der Vergleich zwischen Einzel- und Simultangabe von Zink und Vitamin A ist ebenfalls Gegenstand klinischer Studien. Rahman untersuchte bei 800 Kindern im Alter von 12 bis 35 Monaten über einen Zeitraum von 6 Monaten den Einfluss der gleichzeitigen Gabe von Zink und Vitamin A auf den Krankheitsverlauf der chronischen Diarrhö. Zink wurde während der ersten 14 Tage der Studie täglich in einer Dosis von 20 mg und Vitamin A in einer Einzeldosis von 200.000 Internationalen Einheiten am vierzehnten Tag verabreicht. Die Gabe der beiden

Substanzen in der Studie erfolgte einzeln und in Kombination. Während des Beobachtungszeitraumes zeigten die einzeln mit Zink oder Vitamin A behandelten Patienten eine geringere Inzidenz und Prävalenz für Durchfallerkrankungen als die Kontrollpatienten. Bei gleichzeitiger Gabe wurde im Vergleich zur Vergleichsgruppe ein Rückgang der Prävalenz von Diarrhö und blutigen Durchfällen festgestellt (Rahman et al., 2001).

Khatun untersuchte bei 96 Kindern im Alter von 6 bis 24 Monaten über einen Zeitraum von einer Woche den Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei einer Einzelgabe von Zink in einer täglichen Dosis von 20 mg oder von Vitamin A sowie bei einer simultanen Gabe beider Substanzen. Bei den gleichzeitig mit Zink und Vitamin A substituierten Kindern wurde ein signifikant niedrigerer mittlerer Stuhlverlust als bei den Vergleichspatienten beobachtet. Die Einzelgabe von Vitamin A führte zu einem Unterschied von -24 % beim mittleren täglichen Stuhlverlust im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Gruppe der Patienten mit alleiniger Zinksubstitution zeigten 88 % der Kinder eine Verbesserung ihres klinischen Zustandes, die auch bei 50 % der Patienten in der Gruppe mit alleiniger Gabe von Vitamin A zu beobachten war. Die gleichzeitige Gabe beider Substanzen zeigte in dieser Studie keinen signifikanten Effekt hinsichtlich einer besseren Wirkung im Vergleich zur Einzelgabe von Zink (Khatun et al., 2001).

Verschiedene Autoren sprechen sich für die Gabe von Muttermilch, Vitamin A, Zink, Eisen, Folsäure oder Cobalamin als Ernährungsergänzung aus (Lima und Guerrant, 1992). Mehta empfiehlt die Gabe von Vitamin B und A, sowie von Zink und Eisen Zusatz zur Nahrung. Er rät zum kompletten Auslassen von künstlicher Milch und Milchprodukten aus der Nahrung sowie zur engmaschigen Gabe von Muttermilch oder tierischer Milch (Mehta, 1996).

Während eines Studienzeitraumes von sechs Monaten beschreibt Walser bei 900 Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren nach Gabe einer Einzeldosis von 60 mg Vitamin A bei akuter Diarrhö eine signifikante Abnahme der mittleren Durchfalldauer von  $7,1 \pm 2,2$  Tage auf  $4,3 \pm 0,9$  Tage. Auf die Inzidenz der chronischen Durchfallerkrankung zeigte die Vitaminsubstitution keinen Einfluss (Walser et al., 1996).

Bhandari beschreibt nach Gabe von Vitamin A bei nicht-gestillten Kindern mit akuter Diarrhö eine Abmilderung des Krankheitsverlaufes und ein verringertes Risiko für eine chronische Diarrhö. Bei gestillten Kindern wurde nach Gabe von Vitamin A kein Effekt beobachtet. Auf die mittlere Durchfalldauer und Stuhlhäufigkeit zeigte sich in der Studie kein Einfluss. In der Untergruppe der nicht-gestillten und mit Vitamin A behandelten Patienten wurde jedoch ein signifikanter Rückgang der mittleren Durchfalldauer und Stuhlhäufigkeit sowie des Erkrankungsrisikos für chronische Diarrhö gezeigt (Bhandari et al., 1997).

Aufgrund ihrer Studienergebnissen empfehlen verschiedene Autoren eine routinemäßige Gabe von Zink in Eisenpräparaten und in Kombination mit Mikronährstoffen in der Therapie der chronischer Diarrhö (Allen, 1998). Andere Autoren raten in diesem Zusammenhang zu einer Verabreichung von oraler Rehydratationslösung und zur kontinuierlichen Zufuhr von Muttermilch (Gracey, 1999).

#### **4.6. Fazit und Ausblick**

Anhand fast aller Variablen in der vorliegenden Studie lässt sich unter N-Acetylcystein eine Tendenz hin zur rascheren klinischen Erholung von der chronischen Diarrhö im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten. Die beobachtete Tendenz ist aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung des N-Acetylcystein zurückzuführen. Trotzdem bleiben die aufgezeigten Unterschiede zwischen den Patientengruppen statistisch insignifikant ( $p > 0,05$ ). Sollte sich die beobachtete Tendenz in Folgestudien bestätigen, so könnte N-Acetylcystein einen möglichen neuen Therapieansatz in der Behandlung der kindlichen chronischen Diarrhö darstellen.

## 5. Zusammenfassung

In dieser doppelblind randomisierten, klinischen Studie wurde die Wirkung von N-Acetylcystein auf den Verlauf von chronischer Diarrhö bei Kindern im Alter von 2 bis 36 Monaten untersucht.

N-Acetylcystein wird als schleimlösendes Medikament bei akuten und chronischen Atemwegserkrankungen eingesetzt. Ferner dient es bei Paracetamolvergiftungen als Antidot. Seit einiger Zeit wird für N-Acetylcystein eine antioxidative Wirkung diskutiert, die in der Behandlung von durch oxidativen Stress verursachten Krankheiten klinisch untersucht wird. Eine therapeutische Wirkung von N-Acetylcystein bei chronischen Durchfallerkrankungen (Diarrhö  $\geq 14$  Tage), bei denen oxidativer Stress eine wichtige pathogenetische Rolle spielen soll, wird diskutiert.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt am Institut für pädiatrische Gastroenterologie („Unidade Metabólica Fima Lifshitz“) der Universitätskinderklinik an der Bundesuniversität von Bahia („Universidade Federal da Bahia“), Salvador, Brasilien. Über den Zeitraum von August 2002 bis Februar 2004 wurden die Daten von 27 Patienten erfasst. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip auf eine Behandlungsgruppe (n=14) und eine Kontrollgruppe (n=13) verteilt. Den Patienten der Behandlungsgruppe wurde zweimal täglich ein pulverförmiges Präparat von 3,0 g Gesamtgewicht verabreicht, welches 0,100 g N-Acetylcystein enthielt (zuzüglich 0,125 Vitamin C sowie 2,775 g Saccharose). In gleicher Dosierung wurde ein Placeo gegeben (bestehend aus 0,125 g Vitamin C und 2,875 g Saccharose). Als Einschlusskriterien wurden definiert: Dauer der Durchfallerkrankung ( $\geq 14$  Tage und  $\leq 60$  Tage), Alter des Patienten ( $\geq 2$  Monate und  $\leq 36$  Monate), weight-for-height ( $> -2$  SD im z-score, WHO/CDC-Referenzmedian) sowie eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern. Ausschlusskriterien waren andere chronische Erkrankungen, angeborene Fehlbildungen der Genitalien, Ödeme und ausschließliches mütterliches Stillen.

Die Patientengruppen wiesen bei Anzahl, bei Alters- und Geschlechtsverteilung, bei der Verteilung anthropometrischer Daten (weight-for-height, weight-for-age, height-for-age) sowie bei klinischen Laborwerten (Hämatokrit, Hämoglobin,

Gesamteiweiß) große Ähnlichkeiten auf. Die Auswertung der Studiendaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt ließ sich eine Tendenz zur rascheren klinischen Erholung bei den mit N-Acetylcystein substituierten Patienten erkennen. Die Studienaufenthaltsdauer der Patienten in der Behandlungsgruppe betrug  $54,9 \pm 30,4$  Stunden vs.  $77,5 \pm 40,6$  Stunden bei den Patienten der Kontrollgruppe. Die mittlere Dauer der Diarrhö ab der ersten Gabe von N-Acetylcystein betrug bei den Patienten der Behandlungsgruppe  $14,3 \pm 24,5$  Stunden vs.  $27,9 \pm 31,6$  Stunden bei den Kontrollpatienten. 8/14 mit dem Wirkpräparat behandelte Patienten zeigten nach der Applikation einen Durchfallstopp. In der Kontrollgruppe zeigten 4/13 Patienten einen Durchfallstopp nach der ersten Gabe von Placebo.

Die tägliche Stuhlausscheidung als Diarrhö war in der Behandlungsgruppe schneller rückläufig als in der Kontrollgruppe. Im Mittel schieden Patienten unter Wirkpräparat am ersten Studientag  $21,4 \pm 38,6$  g/kg KG ( $x_{\text{med}} 4,0 \pm 38,6$  g/kg KG) und an Tag<sub>2</sub>  $14,0 \pm 26,7$  g/kg KG ( $x_{\text{med}} 0,0 \pm 26,7$  g/kg KG) Stuhl als Diarrhö aus. In der Vergleichsgruppe betrug die Stuhlausscheidung am ersten Studientag  $28,5 \pm 34,8$  g/kg KG ( $x_{\text{med}} 24,4 \pm 34,8$  g/kg KG) und an Tag<sub>2</sub>  $18,8 \pm 36,7$  g/kg KG ( $x_{\text{med}} 1,9 \pm 36,7$  g/kg KG). Die mittlere totale Stuhlausscheidung als Diarrhö für die gesamte Aufenthaltszeit in der Studie betrug in der Behandlungsgruppe  $44,7 \pm 79,4$  g/kg KG vs.  $64,2 \pm 107,7$  g/kg KG in der Vergleichsgruppe. Die tägliche Kalorienaufnahme betrug im Mittel in der Behandlungsgruppe an Tag<sub>1</sub>  $101,9 \pm 22,9$  kcal/kg KG ( $x_{\text{med}} 108,2 \pm 22,9$  kcal/kg KG) und an Tag<sub>2</sub>  $75,8 \pm 56,4$  kcal/kg KG ( $x_{\text{med}} 87,8 \pm 56,4$  kcal/kg KG). In der Vergleichsgruppe betrug der mittlere Wert für die Kalorienaufnahme an Tag<sub>1</sub>  $86,7 \pm 26,8$  kcal/kg KG ( $x_{\text{med}} 84,6 \pm 26,8$  kcal/kg KG) und an Tag<sub>2</sub>  $83,4 \pm 54,7$  kcal/kg KG ( $x_{\text{med}} 95,0 \pm 54,7$  kcal/kg KG).

Trotz statistisch nicht signifikanter Ergebnisse lässt sich bei Patienten unter N-Acetylcystein eine Tendenz zur rascheren klinischen Erholung im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten. Dies lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung von N-Acetylcystein zurückführen. Um signifikante Ergebnisse zu erzielen, wird die Durchführung von Folgestudien mit größeren Patientenzahlen empfohlen.

## 6. Summary

In this double-blinded randomised study, the influence of N-acetylcysteine on the progress of persistent diarrhoea in children aged 2 to 36 months was investigated. Persistent diarrhoea was defined as a chronic diarrhoeal episode with a duration of at least 14 days. It may develop from acute diarrhoea for different reasons and is usually limited to a period of 5 to 7 days. In some cases, the development of chronic diarrhoea cannot be explained.

Due to its mucolytic effects, N-acetylcysteine is prescribed in acute and chronic respiratory disease. In Paracetamol-induced intoxications, it is used as an antidote. Some authors consider N-acetylcysteine as a possible therapeutic agent in the treatment of diseases caused by oxidative stress and its participation in the development of persistent diarrhoea.

This study took place from August 2002 to February 2004 at the Institute of Paediatric Gastroenterology (“Unidade Metabólica Fima Lifshitz”) at the University Hospital of the Federal University of Bahia (“Universidade Federal da Bahia”), Salvador, Brazil. We separated 27 children randomly into 2 groups, one receiving daily 200 mg N-acetylcysteine (n=14) and the other one placebo (n=13) in two doses.

The groups were similar in number of patients, distribution of age and gender, as well as in anthropometric characteristics (weight-for-height, weight-for-age, height-for-age), hematological (hematocrit, hemoglobin) and blood chemistry values (total protein). Inclusion criteria were the duration of diarrhoea ( $\geq 14$  days), age ( $\geq 2$  months  $\leq 36$  months), weight-for-height ( $> -2$  SD, z-score, WHO/CDC reference median) and written consent of parents. Exclusion criteria were other chronic diseases, congenital malformation of genitals, oedema and exclusive maternal breast feeding.

No statistically significant differences between the two groups were found. This might be explained by the modest number of participants in the study. Altogether, a non-significant tendency of N-acetylcysteine treated patients to a faster clinical recovery in comparison to the placebo group was observed. N-acetylcysteine treated patients stayed a mean period of  $54.9 \pm 30.4$  hours vs.  $77.5 \pm 40,6$  hours in placebo group in the study.

The duration of diarrhoea after the first application of N-acetylcysteine was  $14.3 \pm 24.5$  hours vs.  $27.9 \pm 31.6$  hours in the placebo group. 8/14 patients of the N-acetylcysteine group showed no more diarrhoea after the first dose whereas this effect was observed in 4/13 placebo patients.

Daily stool output dropped faster in N-acetylcysteine treated patients than in placebo patients. Mean daily stool output in NAC treated patients dropped from  $21.4 \pm 38.6$  g/kg body weight ( $x_{\text{med}} 4.0 \pm 38.6$  g/kg body weight) on day<sub>1</sub> to  $14.0 \pm 26.7$  g/kg body weight ( $x_{\text{med}} 0.0 \pm 26.7$  g/kg body weight) on day<sub>2</sub>. In the placebo group, daily stool output dropped from  $28.5 \pm 34.8$  g/kg body weight ( $x_{\text{med}} 24.4 \pm 34.8$  g/kg body weight) on day<sub>1</sub> to  $18.8 \pm 36.7$  g/kg body weight ( $x_{\text{med}} 1.9 \pm 36.7$  g/kg body weight) on day<sub>2</sub>.

Mean total stool output showed to be  $44.7 \pm 79.4$  g/kg body weight in NAC treated patients vs.  $64.2 \pm 107.7$  g/kg body weight in the placebo group.

Mean daily calory intake in NAC treated patients was  $101.9 \pm 22.9$  kcal/kg body weight ( $x_{\text{med}} 108.2 \pm 22.9$  kcal/kg body weight) on day<sub>1</sub> and  $75.8 \pm 56.4$  kcal/kg body weight ( $x_{\text{med}} 87.8 \pm 56.4$  kcal/kg body weight) on day<sub>2</sub>. In the placebo group mean daily calory intake dropped from  $86.7 \pm 26.8$  kcal/kg body weight ( $x_{\text{med}} 84.6 \pm 26.8$  kcal/kg body weight) on day<sub>1</sub> to  $83.4 \pm 54.7$  kcal/kg body weight ( $x_{\text{med}} 95.0 \pm 54.7$  kcal/kg body weight) on day<sub>2</sub>.

In spite of non-significant results, the tendency to faster clinical recovery in N-acetylcysteine treated patients was related to the influence the substance. In order to reach significant results, we recommend a higher number of patients in future studies.

## 7. Literaturverzeichnis

Alam NH und Ashraf H (2003) Treatment of infectious diarrhea in children. Paediatric drugs, 5 (3), S.151-165

Allen LH (1998) Zinc and micronutrient supplements for children. Am J Clin Nutr, 68 (2 Suppl), S.495S-498S

Anke M und Schümann K (1999) Spurenelemente. In: Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Pöler W, Puchstein C und Stähelin HB, Ernährungsmedizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.173-186

Aw TY (2001) Cellular and Molecular Responses to Peroxide-Induced Oxidative stress and Redox Imbalance in the intestine. In: Yoshikawa T (Hrsg.), Oxidative stress and digestive diseases, Basel, Karger, S.1-12

Bernabe E, Major PW und Flores-Mir C (2004) Tooth-width ratio discrepancies in a sample of Peruvian adolescents. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 125 (3), S.361-365

Bhandari N, Bahl R, Sazawal S und Bhan MK (1997) Breast-feeding status alters the effect of vitamin A treatment during acute diarrhea in children. J Nutr, 127 (1), S.59-63

Bhutta ZA, Nizami SQ und Isani Z (1999) Zinc supplementation in malnourished children with persistent diarrhea in Pakistan. Pediatrics 103 (4), e42

Biesalski HK, Esterbauer H und Schmidt KH (2002) Vitamin E. In: Biesalski HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.14-20

Biesalski HK (2002) Vitamin A und Retinoide. In: Biesalski HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.3-13

Bitsch R (2002) Vitamin B2 (Riboflavin). In: Biesalski HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.95-103

Chalumeau M, Cheron G, Assathiany R, Moulin F, Bavoux F, Breart G und Pons G (2002) Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: a pharmaco-epidemiologic problem ? Arch Pediatr, 9 (11), S.1128-1136

Chaudhary S, Verma M, Dhawan V, Nain CK, Kumar R, Kumar L und Ganguly NK (1996) Plasma vitamin A, zinc and selenium concentrations in children with acute and persistent diarrhoea. J Diarrhoeal Dis Res, 14 (3), S.190-193

Deen JL, Walraven GE und von Seidlein L (2002) Increased risk for malaria in chronically malnourished children under 5 years of age in rural Gambia. J trop Pediatr, 48 (2), S.78-83

- De Groote J und van Steinbergen G (1995) Paracetamol intoxication and N-acetyl-cysteine treatment. *Acta Gastroenterol Belg* 58 (3-4), S.326-334
- Diaz-Gomez NM, Domenech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C und Jimenez A (2003) The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics*, 111 (5 Pt 1), S.1002-1009
- Elsenhans B (2002) Zink. In: Biesalski HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.151-160
- Fechner A, Böhme CS, Gromer S, Funk M, Schirmer RH und Becker K (2001) Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwashiorkor, *Pediatric Research*, 49 (2), S.237-243
- Frank J (2002). Folsäure. In: Biesalski HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.80-85
- Frank J (2002) Vitamin B<sub>12</sub>. In: Biesalski HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.75-79
- Gracey M (1999) Nutritional effects and management of diarrhoea in infancy. *Acta Paediatr, Suppl.* 88 (430), S.110-126
- Grune T (2002) Antioxidantien. In: Biesalski HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.50-56
- Kelkar SD, Bhide VS, Ranshing SS und Bedekar SS (2004) Rapid ELISA for the diagnosis of rotavirus. *Indian J Med Res*, 119 (2), S.60-65
- Keller KM (2001) Kuhmilchallergie. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ und Spranger J, Pädiatrie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S.825-828
- Khatun UH, Malek MA, Black RE, Sarkar NR, Wahed MA, Fuchs G und Roy SK (2001) A randomized controlled clinical trial of zinc, vitamin A or both in undernourished children with persistent diarrhea in Bangladesh. *Acta Paediatrica*, 90 (4), S.376-380
- Köhrle J (2002) Selen. In: Biesalski HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.161-72
- Lentze MJ (2001) Akute Gastroenteritis und postenteritisches Syndrom. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ und Spranger J, Pädiatrie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, S.817-822
- Lentze MJ (2001) Angeborene Krankheiten des Gastrointestinaltraktes. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ und Spranger J, Pädiatrie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S.828-835
- Lentze MJ (2001) Malnutrition (Unterernährung). In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ und Spranger J, Pädiatrie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S.193-195

- Lima AA und Guerrant RL (1992) Persistent diarrhea in children: epidemiology, risk factors, pathophysiology, nutritional impact, and management. *Epidemiol Rev*, 14, S.222-242
- Machado ER und Costa-Cruz JM (1998) *Strongyloides stercoralis* and other enteroparasites in children at Uberlandia, state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 93(2), S.161-164
- Mehta M (1996) Nutritional management of diarrheal diseases. *Indian Pediatr*, 13 (2), S.149-157
- Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V und Milner A (1993) A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci*, 84 (4), S.407-412
- Nwokediuko SC, Bojuwoye BJ und Onyenekwe B (2002) Apparent rarity of cryptosporidiosis in human immunodeficiency virus (HIV)-related diarrhoea in Enugu, South-Eastern, Nigeria. *Niger Postgrad Med J*, 9 (2), S.70-73
- Oster O (2001) Referenzwerte. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ und Spranger J, Pädiatrie, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S.1686-1724
- Penny ME, Peerson JM, Marin RM, Duran A, Lanata CF, Lonnerdal B, Back RE und Brown KH (1999) Randomized, community-based trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micronutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima, Peru. *Journal of Pediatrics*, 135 (2), S.208-217
- Penny ME, Marin RM, Duran A, Peerson JM, Lanata CF, Lonnerdal B, Black RE und Brown KH (2004) Randomized controlled trial of the effect of daily supplementation with zinc or multiple micronutrients on the morbidity, growth and micronutrient status in young Peruvian children. *Am J Clin Nutr*, 79 (3), S.457-465
- Rabello AL, Rocha RS, de Oliveira JP, Katz N und Lambertucci JR (1992) Stool examination and rectal biopsy in the diagnosis and evaluation of therapy of schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 34(6), S.601-608
- Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH und Alvarez JO (2001) Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial. *BMJ*, 323 (7308), S.314-318
- Rascher W (2001). Wasser- und Mineralhaushalt. In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ und Spranger J, Pädiatrie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, S.206-224
- Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, Akramuzzaman SM, Haider R, Behrens RH und Fuchs G (1998) Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children. *Acta Paediatr*, 87, S.1235-1239
- Sachdev HP, Mittal NK und Yadav HS (1990) Oral zinc supplementation in persistent diarrhoea in infants. *Ann Trop Paediatr*, 10 (1):S.63-69

Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Jalla S, Bhandari N, Sinha A und Majumdar S (1996) Zinc supplementation reduces the incidence of persistent diarrhoea and dysentery among low socioeconomic children in India. *J Nutr*, 126 (2), S.443-450

Schaeber P und Busch A (2001) Infrastruktur. In: Schaeber P, Busch A, Bahia, Salvador, Brasiliens Osten. DuMont, Köln, S.31

Schümann K und Weiss G (2002) Eisen. In: Biesalksi HK, Köhrle J und Schümann K, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.137-147

Walser BL, Lima AA und Guerrant RL (1996) Effects of high-dose oral vitamin A on diarrheal episodes among children with persistent diarrhea in a northeast Brazilian community. *Am J Trop Med Hyg*, 54 (6): S.582-585

WHO (1986) Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bulletin of the World Health Organization*, 64 (6), S.929-941

WHO (1988) Persistent diarrhoea in children in developing countries: Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 66 (6): S.709-717

Woo PC, Kuhnert P, Burnens AP, Teng JL, Lau SK, Que TL, Yau HH und Yuen KY (2003) *Laribacter hongkongensis*: a potential cause of infectious diarrhea *Diagn Microbiol Infect Dis*, 47 (4), S.551-556

## 8. Danksagung

Im folgenden möchte ich folgenden Personen für ihre Unterstützung danken:

Herrn Professor Dr. Michael Krawinkel für die kompetente Betreuung

Herrn Hugo Ribeiro Costa da Silva MD, PhD, und seiner Frau Teresa für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie an der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“ der „Universidade Federal da Bahia“, Salvador, Brasilien

Allen ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern der „Unidade Metabólica Fima Lifshitz“ für ihre Kooperation

Der Arbeitsgruppe von Frau Professor Dr. Katja Becker-Brandenburg, Institut für Ernährungswissenschaften der Justus-Liebig-Universität Giessen, für die Kooperation bei der Bestimmung des totalen antioxidativen Status (TAOS)

Herrn Dr. Jörn Pons vom Interdisziplinären Forschungszentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen für die biomathematische Beratung

Allen an dieser Studie mitwirkenden Kindern und deren Eltern oder Angehörigen.

## 9. Tabellarischer Lebenslauf

Name: Nikolaus Alexander Becker

Geburtsdatum: 01. Januar 1976

Geburtsort: Paderborn

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: Ledig

1982 - 1986                      Grundschule Salzkotten

1986 - 1995                      Gymnasium Theodorianum, Paderborn;  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

09/1995 – 08/1997              Zivildienst als „Anderer Dienst im Ausland“ in der  
Pfarrei „Sagrado Coração de Jesus“, Barra Mansa,  
Bundesstaat Rio de Janeiro, Brasilien

10/1997 – 06/2005              Studium der Humanmedizin an der  
Justus-Liebig-Universität Gießen, davon

10/2000 – 09/2001              Auslandsstudium an der Medizinischen Fakultät der  
„Universidad de Cuenca“, Ecuador

seit 07/2005                      Assistenzarzt in Weiterbildung an der Klinik für  
Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und  
Jugendalters Rheinhöhe, Eltville

## **10. Eidesstattliche Erklärung**

„Ich erkläre: ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, 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 oder nicht 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.“

Gießen, 10. Februar 2006

Nikolaus Becker

édition scientifique  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
GLEIBERGER WEG 4  
D-35435 WETTENBERG

Tel: +49-(0)6406-4413 Fax: -72757  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5004-5



9 783835 950047