

11 Komplikationen und Monitoring

Arbeitsgruppe

W. Hartl (AG-Leiter), K. W. Jauch, K. Parhofer, P. Rittler

Schlüsselwörter

- Refeeding-Syndrom
- Hyperglykämie
- Hypertriglyzeridämie
- Hepatopathie
- Katheterinfektion

Key words

- refeeding syndrome
- hyperglycaemia
- hypertriglyceridaemia
- liver disease
- catheter infection

Komplikationen



Vorbemerkungen und Allgemeines

Die PE ist bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern nützlich und potenziell lebensrettend, kann aber eine Reihe ernsthafter Nebenwirkungen auslösen [1,2]. Das Risiko solcher Komplikationen kann durch ein sorgfältiges Monitoring des Patienten und durch den Einsatz von Ernährungsteams minimiert werden.

Zu den dramatischsten Nebenwirkungen der PE gehört das sogenannte Refeeding-Syndrom, welches unter aggressivem Einsatz dieser Therapieform bei zuvor schwer mangelernährten Patienten auftreten kann. Ferner sind bei diabetischen Patienten bzw. im Rahmen des Postaggressions-syndroms häufig ausgeprägte Hyperglykämien unter parenteraler Kohlenhydratzufuhr möglich. Auch Patienten unter systemischer Steroidtherapie sind davon betroffen. Im Extremfall kann ein hyperosmolares hyperglykämisches nonketotisches Koma resultieren.

Seltener ist die sogenannte „Rebound Hypoglykämie“ nach Absetzen der parenteralen Nahrungszufuhr. Ferner können Abnormalitäten im Säure-Basen-Haushalt auftreten, wobei hier Elektrolytverschiebungen für die Pathogenese von Bedeutung sind. Bei parenteraler Zufuhr von Fett, eventuell in Verbindung mit Fettstoffwechselstörungen, sind Hypertriglyzeridämien zu beachten. Desgleichen kann es bei Zufuhr hoher Mengen an Kohlenhydraten zu einer überschießenden Kohlendioxidproduktion kommen. Zu den hepatischen Komplikationen unter PE zählen Steatosis hepatis (Leberverfettung) und Cholestase.

Bei Patienten unter Langzeit-PE können zusätzlich spezielle Komplikationen, wie Stoffwechselerkrankungen des Skeletts (Demineralisierung, Osteoporose), auftreten. Bei allen Formen der PE schließlich besteht ein imminentes Risiko für infektiöse Komplikationen im Bereich des venösen

Zugangs. Schließlich werden intestinale Nebenwirkungen (Mukosaatrophie, vermehrte Translokation von Mikroorganismen und deren Toxinen) diskutiert.

Relevanz von Komplikationen bei kurzzeitiger PE für die Prognose des Patienten

- ▶ Im Vergleich zu einer enteralen bzw. hypokalorisch oralen Ernährung ist die komplette PE nicht mit einer erhöhten Letalität, Komplikationshäufigkeit insgesamt und Krankenhausverweildauer verbunden (1).

Kommentar

Effizienz und Nebenwirkungen der PE waren in der Vergangenheit Gegenstand ausführlicher Literaturanalysen und intensiver wissenschaftlicher Kontroversen. Die umfangreichste Metaanalyse zu diesem Thema wurde von Koretz und Mitarbeitern im Jahre 2001 vorgelegt [3]. Hierbei wurden 82 randomisierte kontrollierte Studien ausgewertet, in denen die parenteral ernährten Patienten intravenöse Flüssigkeit unter gleichzeitiger Zufuhr von Aminosäuren und von mindestens 10 kcal/kg Körpergewicht und Tag an Nicht-Eiweißkalorien erhalten hatten. Kontrollpatienten wurden entweder gar nicht künstlich ernährt (nur spontane orale Nahrungsaufnahme) und/oder erhielten maximal 5%ige Zuckerlösungen intravenös als Basisflüssigkeitszufuhr. Als zentrales Ergebnis zeigte sich, dass die PE im Vergleich zum Kontrollkollektiv weder die Letalität noch die Morbidität (gesamte Komplikationsrate) signifikant erhöhte.

Allerdings fand sich eine signifikante Zunahme bei infektiösen Komplikationen (+5%). Es ließ sich berechnen, dass die PE pro 20 behandelten Patienten eine zusätzliche Infektion verursachte. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass diese Nebenwirkung vorwiegend bei Tumorkranken unter onkologischer Therapie auftrat. In anderen Subgruppen, wie z.B. bei perioperativen

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-951888
 Aktuel Ernaehr Med 2007; 32, Supplement 1: S60 – S68
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 1862-0736

Patienten, war die Infektionshäufigkeit nicht erhöht. Trotz dieser erhöhten Inzidenz an Infektionen in einer einzelnen Subgruppe war insgesamt die Krankenhausverweildauer unter PE nicht verlängert.

Im gleichen Jahr wurde eine weitere Metaanalyse zur Komplikationshäufigkeit von Braunschweig und Mitarbeitern publiziert [4]. Die Einschlusskriterien unterschieden sich von denen der Koretz-Analyse dahingehend, dass nur Studien berücksichtigt wurden, bei denen im Rahmen der PE die Kalorienzufuhr entweder dem tatsächlichen Kalorienbedarf entsprach oder sogar darüber lag. Insgesamt konnten 27 derartige Studien mit insgesamt 1829 Patienten identifiziert werden, in denen die PE mit einer entsprechenden enteralen Nahrungszufuhr verglichen wurde. Zentrales Ergebnis dieser Analyse war, dass sich unter PE die Inzidenz infektiöser Komplikationen signifikant erhöhte. Dies betraf sowohl die Studien, in denen isokalorisch enteral im Kontrollkollektiv ernährt wurde als auch solche, bei denen die Kontrollpatienten nur orale Nahrung zu sich nahmen. Die Letalität blieb durch die PE unbeeinflusst.

Bei mangelernährten Patienten fanden sich unter PE eine signifikant geringere Letalität und eine möglicherweise geringere Infektionshäufigkeit als unter oraler Nahrungszufuhr.

Die Erklärung für die erhöhte infektiöse Morbidität bei bestimmten Kollektiven bzw. unter Zufuhr größerer Mengen an parenteralen Substraten dürfte sehr wahrscheinlich darin liegen, dass einige der älteren, mit in die Analyse einbezogenen Studien, relativ hohe Mengen an Kohlenhydraten parenteral zuführten. Die dabei zu erwartenden hyperglykämischen Episoden stellen eine bekannte Komplikation der PE dar. Es gilt als gesichert, dass auch bei normokalorischer Kalorienzufuhr die Inzidenz derartiger Hyperglykämien im Vergleich zur enteralen Ernährung bzw. spontanen oralen Nahrungsaufnahme deutlich erhöht ist [4].

Insbesondere länger anhaltende Hyperglykämien und die damit verbundene Immunsuppression müssen heute als eindeutig kausal für eine schlechtere Prognose des Patienten gewertet werden [5]. Dieser Mechanismus würde auch die besseren Ergebnisse der Metaanalyse von Koretz und Mitarbeitern erklären, da bei dieser Auswertung auch Studien bis hinunter zu einer minimalen Kalorienzufuhr von etwa 15 kcal/kg Körpergewicht und Tag bei PE mitberücksichtigt wurden. Bei geringerer Substratzufuhr und geringerer Inzidenz von Hyperglykämien ist sehr wahrscheinlich auch die Häufigkeit infektiöser Komplikationen geringer.

Die bekannten Komplikationen der PE haben im letzten Jahr in der Literatur zu einer heftigen Kontroverse über den damit verbundenen klinischen Nutzen bzw. Schaden geführt („Death by parenteral nutrition“, [6]). Dieser polemische Standpunkt (TPN = total poisonous nutrition) führte zu einer Reihe heftiger Er widerungen [7–9], in denen die extrem einseitige Auswertung und Darstellung der Literatur, insbesondere mit Schwerpunkt bildung auf tierexperimentellen Studien zu Recht kritisiert wurde. In Kenntnis der Zusammenhänge zwischen intravenöser Kalorienzufuhr, Häufigkeit von Hyperglykämien und assoziierten immunsuppressiven Wirkungen wurde bereits in der Vergangenheit in Expertenkreisen festgestellt, dass bei sorgfältiger Indikationsstellung, Handhabung und unter den heute üblichen Dosierungen die PE nicht zu einer Gefährdung des Patienten führt [10–12]. Insbesondere bei mangelernährten Patienten und bei gleichzeitig nicht funktionierendem Gastrointestinaltrakt sind eindeutig klinische Vorteile festzustellen, die aus heu-

tiger Sicht bei gegebener klinischer Indikation einen Einsatz der PE unbedingt rechtfertigen.

Komplikationshäufigkeit bei Kurzzeit- und Langzeit-PE

- ▶ Aufgrund der metabolischen Besonderheiten unter Langzeit-PE und durch Probleme durch den venösen Zugang sind bei längerfristiger PE spezifische Komplikationen festzustellen (Demineralisierung des Knochens, Katheterinfektionen), die häufiger als bei Kurzzeit-PE auftreten (III).

Kommentar

In einer Metaanalyse mit 37 Arbeiten zur Langzeit-PE fand sich als häufigste Komplikation eine Kathetersepsis mit 0,34 Episoden pro Katheter und Jahr [13]. An zweiter Stelle folgte der Verschluss des zentralen Venenkatheters mit einer Häufigkeit von 0,071 Episoden pro Katheter und Jahr, gefolgt von der zentralen Venenthrombose mit 0,027 Episoden pro Katheter und Jahr. Ferner wurden pathologische Veränderungen des Leberstoffwechsels (Enzymerrhöhung) registriert mit einer Häufigkeit von 0,025 Episoden pro Behandlungsjahr.

Große klinische Relevanz besitzen die Stoffwechselveränderungen im Skelettsystem, welche zu schweren Krankheitszuständen führen können. In leichter Ausprägung kommen derartige Veränderungen des Knochenstoffwechsels wahrscheinlich sehr häufig vor. Ausgeprägte Beschwerden wie Knochenschmerzen und Frakturen erreichen in manchen Studien bei Langzeit-PE Patienten eine Häufigkeit von bis zu 29% oder darüber [1]. Für diese Komplikation sind eine Reihe von Risikofaktoren beschrieben, wie länger anhaltende systemische Steroidtherapie, Kurzdarmsyndrom, körperliche Inaktivität, Menopause und schließlich eine genetische Disposition für bestimmte Knochenerkrankungen.

Refeeding-Syndrom

- ▶ Die erneute Ernährung eines Patienten mit ausgeprägter Mangelernährung kann zu schweren klinischen Nebenwirkungen führen, die in ihrer Summe als Refeeding-Syndrom bezeichnet werden (III).

Kommentar

Im Rahmen des Refeeding-Syndroms unter PE können folgende Komplikationen auftreten:

- ▶ Vitamin-B₁-Mangel und akuter Beriberi,
- ▶ Volumenüberladung mit Ödembildung, Herzinsuffizienz und Lungenödem,
- ▶ Elektrolytstörungen: Hypophosphatämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- ▶ Herzrhythmusstörungen (Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmien),
- ▶ Glukoseintoleranz (Erhöhung der Blutzuckerkonzentration, Glukosurie, Dehydratation und hyperosmolares Koma).

Insbesondere bei schwerster Mangelernährung ist das Refeeding-Syndrom häufig und tritt in der Regel während der ersten Tage nach Beginn der Ernährungstherapie auf [14]. Die genaue Inzidenz ist bei heterogener Studienlage nicht bekannt. Obwohl einige der Symptome typisch für die orale/enterale Nahrungszufuhr sind (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen), können die meisten anderen Symptome sowohl unter enteraler wie auch PE beobachtet werden.

Autor	Patientengut (n)	PE Dauer	Zottenhöhe	Proliferation	Referenz
Guedon 1986	Crohn/Colitis [7]	21 Tage	± 0	–	[16]
Sedmann 1995	präoperativ [28]	12 Tage	± 0	–	[18]
Buchmann 1995	Probanden [8]	14 Tage	– 20%	± 0	[15]
Van der Hulst 1993/97	Varia [10]	12 Tage	– 10%	± 0	[19, 20]
Peroni 1994	Crohn [2]	60 Tage	– 20%	± 0	[17]

Tab. 1 Einfluss der kompletten PE auf die Mukosafunktion

Intestinale Komplikationen

Funktionsveränderungen des Intestinaltrakts unter ausschließlich PE

- Im Gegensatz zu tierexperimentellen Ergebnissen lassen sich bei nicht kritisch kranken Patienten klinisch relevante Veränderungen der Mukosa bzw. der Darmfunktion auch bei längerer PE nicht feststellen. Inwieweit dies auch für kritisch kranke Patienten gilt, ist bisher nicht geklärt (II).

Kommentar

Eine Übersicht über die Studien, die bei nicht schwer mangelernährten Patienten bzw. nicht kritisch kranken Patienten unter klinischen Bedingungen den Einfluss einer kompletten PE auf die Mukosamorphologie bzw. Mukosaproliferation untersuchten, gibt **Tab. 1**. Die zu diesem Thema vorliegenden Untersuchungen [15–20] verwendeten dabei ausschließlich glutaminfreie Aminosäurelösungen. Trotz dieses selektiven Aminosäuredefizits zeigte sich, dass unabhängig von der Grunderkrankung und auch bei Patienten mit geringer Mangelernährung die komplette parenterale Kalorienzufuhr die Zottenhöhe entweder gar nicht oder nur leicht reduziert. Die Enterozytenproliferation ist dabei nicht verändert. Bemerkenswert ist, dass auch über zwei Monate hinweg die glutaminfreie komplette parenterale Ernährung anscheinend nicht zu ausgeprägten Veränderungen der Mukosamorphologie führt [17].

Parallel zu diesen eher diskreten histologischen bzw. histochemischen Veränderungen beobachtet man eine unveränderte Eiweißhomöostase in der Dünndarmmukosa. So ist bei glutaminfreier kompletter PE über zwei Wochen der Protein-, DNA- und RNA-Gehalt der Mukosa unverändert [15], dementsprechend bleibt auch die Konzentration an freien intrazellulären Aminosäuren gleich [21].

Trotz der insgesamt aufrecht erhaltenen Mukosastruktur sind jedoch selektive Funktionsveränderungen unter glutaminfreier PE zu beobachten. So findet sich am Bürstensaum der Mikrovilli eine Abnahme der Enzymaktivitäten [16], ferner besteht eine erhöhte Permeabilität für Mikromoleküle (Laktulose-/Manitol-Verhältnis) nach knapp 2-wöchiger parenteraler Ernährung [15, 19]. Die klinische Relevanz dieser erhöhten Permeabilität für Mikromoleküle ist derzeit umstritten, da zumindest unter klinischen Bedingungen eine gleichzeitige Translokation von (viel größeren) Mikroorganismen aus dem intestinalen Lumen nicht nachgewiesen werden konnte. So zeigte die Studie von Sedmann und Mitarbeitern [18], dass eine präoperative komplette PE nicht zu einem vermehrten Keimnachweis in intestinalen Lymphknoten oder auf der Darmserosa führt. Die Studien wurden dabei an chirurgischen Patienten durchgeführt, denen im Anschluss an die komplette PE intraoperativ entsprechende Gewebeproben zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen wurden. Die präoperative komplette PE über 12 Tage führte nur bei 3 von 28 Patienten zum Keimnachweis, bei den präoperativ enteral ernährten Individuen fanden sich bei 14 von 175 Patienten intraoperativ Mikroorganismen im Lymphknoten oder auf der Serosa. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Somit lässt sich feststellen, dass im Gegensatz zu Tierexperimenten (Nagetieren) bei zumindest nicht schwer mangelernährten Patienten eine glutaminfreie, komplette PE nicht zu einem wesentlichen Substanzverlust der intestinalen Mukosa führt. Der diskrete Funktionsverlust beruht im Wesentlichen auf einer Verringerung der Enzymsekretion. Die dafür vorgesehenen Aminosäuren scheinen am ehesten der Synthese von Struktureiweiß zugeführt zu werden, wodurch sich die weitgehende Aufrechterhaltung der Mukosaanatomie erklären ließe.

Bisher unklar ist die Datenlage bei kritisch kranken Patienten bzw. bei Patienten mit schwerster Mangelernährung. So scheinen Intensivpatienten ausgeprägter durch eine glutaminfreie PE in ihrer Mukosafunktion beeinträchtigt zu werden. Unter PE kann bei kritisch kranken Patienten ein signifikanter Abfall des duodenalen Eiweißgehalts bereits über einen Zeitraum von vier Tagen nachgewiesen werden [22]. Gleichzeitig findet sich bei Intensivpatienten eine eingeschränkte Absorption von Nahrungsbestandteilen und eine erhöhte Permeabilität für Mikromoleküle [23]. Inwieweit diese Vorgänge durch PE begünstigt werden oder nur Ausdruck des insgesamt schlechten Allgemeinzustandes sind, ist bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht geklärt. Hier existieren zahlreiche tierexperimentelle Befunde, die bisher jedoch für die humanbiologische Situation nicht validiert werden konnten [12].

Hepatische und metabolische Komplikationen

Metabolische und hepatische Komplikationen umfassen Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie, Fettleber, Fettleberhepatitis, Cholestase, Cholezystitis, Cholelithiasis, Osteomalazie und Osteoporose (III).

Kommentar

Eine Reihe von klinischen Studien konnte zeigen, dass es im Rahmen einer PE nach unterschiedlich langer Zeit zu Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie, Fettleber, Fettleberhepatitis, Cholestase, Cholezystitis, Cholelithiasis, Osteomalazie und Osteoporose kommen kann [2, 12, 24]. Während Hypertriglyceridämie und Hyperglykämie auch bei kurzfristiger PE (Intensivstation) auftreten können, manifestieren sich hepatische Komplikationen sowie die Veränderungen am Knochen meist erst nach langfristiger PE über Wochen, Monate oder Jahre.

Hypertriglyceridämie

- Hypertriglyceridämien treten bei ca. 25–50% der behandelten Patienten auf. Das Ausmaß der Hypertriglyceridämie hängt von der begleitenden Hyperglykämie, einer gleichzeitig bestehenden Niereninsuffizienz, einer gleichzeitigen Steroidgabe, der Schwere der Erkrankung und der Menge der infundierten Lipide ab (I).
- Eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie (> 1000 mg/dl oder 11,4 mmol/l, meist > 5000 mg/dl oder 57,0 mmol/l) kann wie beim nicht-parenteral-ernährten Patienten zu einer akuten Pankreatitis führen und die Mikrozirkulation beeinträchtigen (I). Es ist unbekannt, ob eine längerfristige Hypertriglycerid-

ämie im Rahmen von PE mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist.

- ▶ Unter laufender Infusion sollten Plasma-Triglyzeridkonzentrationen unter 400 mg/dl (4,6 mmol/l) angestrebt werden (C).

Kommentar

In einer Multizenterstudie konnte gezeigt werden, dass neben der Menge der infundierten Lipide auch eine Reihe von anderen Faktoren (Hyperglykämie, Niereninsuffizienz, Steroidgabe, Krankheitsschwere, gleichzeitige Heparingabe) das Ausmaß der Hypertriglyzeridämie beeinflussen kann [25]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die PE-assoziierte Hypertriglyzeridämie ein ähnliches Risiko für die Pankreatitis birgt, wie die Hypertriglyzeridämien anderer Genese. Weiterhin ist unklar, ob die PE assoziierte Hypertriglyzeridämie, auch wenn sie längerfristig besteht, ein Atheroskleroserisiko darstellt, da nicht vermehrt Apolipoprotein-B-haltige Lipoproteine nachweisbar sind.

Bei Hypertriglyzeridämie müssen die o.g. Faktoren beseitigt werden, wobei insbesondere der Hyperglykämie eine wesentliche Rolle zukommt. Therapeutisch kann außerdem Heparin (zur Aktivierung der Lipoproteinlipase) eingesetzt werden, wodurch allerdings die Konzentrationen nicht veresterter Fettsäuren stark erhöht werden können.

Hyperglykämie

- ▶ Hyperglykämien treten in bis zu 50% der PE-behandelten Patienten auf. Wichtige Prädiktoren hierfür sind eine vorbestehende Insulinresistenz oder ein Diabetes mellitus, die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung, eine begleitende Steroidtherapie und die Menge der zugeführten Glukose (III).
- ▶ Eine Reihe von Studien belegen, dass die Hyperglykämie bei chirurgischen und internistischen Intensivpatienten bezüglich der Morbidität und Mortalität eine prognostische Bedeutung hat (I).
- ▶ Eine normale Blutzuckereinstellung (ca. 80–145 mg/dl) sollte bei kritisch kranken Patienten zur Verbesserung der Prognose angestrebt werden (A).

Kommentar

Eine Reihe von klinischen Studien konnte zeigen, dass für chirurgisch septische Patienten, für Patienten nach Bypassoperation, Patienten nach Myokardinfarkt sowie für Patienten mit Schlaganfall die Hyperglykämie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist [26–34]. Experimentelle Daten belegen dabei, dass die Hyperglykämie kausal mit den Komplikationen verknüpft ist.

Einer guten Blutzuckereinstellung sollte auf der Intensivstation unabhängig von einer gleichzeitig durchgeführten PE große Bedeutung beigemessen werden. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten lässt sich auch ohne PE in bis zu 50% eine Hyperglykämie nachweisen, deren Ausmaß jedoch durch zusätzliche PE noch verstärkt wird [35]. In einer Studie an chirurgischen Intensivpatienten konnte gezeigt werden, dass eine gute Blutzuckereinstellung (Glukose 80–110 mg/dl) gegenüber einer konventionellen Blutzuckereinstellung (Glukose 180–200 mg/dl) einen Vorteil hinsichtlich Mortalität und Morbidität erbringt [32]. In einer neueren Arbeit wurde gezeigt, dass es möglicherweise einen Schwellenwert (145 mg/dl) gibt, dessen Unterschreitung keinen zusätzlichen Vorteil bietet [26]. Auch wenn die strenge Blutzuckereinstellung mit einer gehäuften Rate an mäßigen Hypoglykämien verknüpft ist, scheint dies bezüglich

der Prognose der Patienten keinen wesentlichen Einfluss zu haben und stellt klinisch kein wesentliches Problem dar [26,32]. Allerdings ist eine engmaschige Blutzuckerüberwachung eine unbedingte Voraussetzung.

Welche Blutzuckerwerte bei nicht akut erkrankten Patienten unter PE akzeptiert werden können, muss individuell entschieden werden. Prinzipiell ähneln die möglichen Folgeerkrankungen den Komplikationen bei Diabetes mellitus. Allerdings ist das Risiko für infektiöse Komplikationen aufgrund des parenteralen Zuganges erhöht. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der typischen diabetischen Folgeerkrankungen hängt von Begleiterkrankungen, der Dauer der PE sowie der Lebenserwartung ab. Allerdings sollten auch bei eingeschränkter Lebenserwartung in aller Regel keine dauerhaften Blutzuckerwerte über 200 mg/dl akzeptiert werden, da dies erheblich mit der Lebensqualität interferiert (Exsikose, Polyurie etc.).

Hepatische Komplikationen

- ▶ Unter längerfristiger PE sind als klassische hepatologische Komplikationen Fettleber, Fettleberhepatitis, und intrahepatische Cholestase beschrieben worden. Außerdem kann eine Cholezystitis und Cholelithiasis auftreten. Hepatische Komplikationen sind mit 15–40% häufig (III).
- ▶ Bei Cholestase sollte Ursodeoxicholsäure probatorisch eingesetzt werden (B). Phenobarbital oder Antibiotika haben keinen Effekt gezeigt (II).
- ▶ Biliäre Komplikationen sind häufig – nach 6-wöchiger Therapie finden sich bei bis zu 100% der Patienten Gallegries (Sludge) in der Gallenblase (III).
- ▶ Eine mindestens minimale enterale Nahrungszufuhr sollte zur Risikominderung biliärer Komplikationen angestrebt werden (C).

Kommentar

In einer Reihe von klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass es unter PE zu Fettleber, Fettleberhepatitis, intrahepatische Cholestase, Cholezystolithiasis und Cholezystitis kommen kann [36,37]. Meist handelt es sich um eine Fettleber (sonographisch), sehr viel seltener um eine intrahepatische Cholestase oder Hepatitis. Hepatische Komplikationen sind bei pädiatrischen Patienten besonders häufig (s. Kapitel „Neonatalogie/Pädiatrie“). Die Ätiologie der hepatischen Komplikationen ist unklar. Verschiedene Faktoren wie selektive Mangelernährung, (Überschuss/Mangel an bestimmten Aminosäuren) hormonelle Faktoren, Kalorienüberschuss/Lipidüberschuss und möglicherweise bakterielle Überwucherung des Dünndarms werden diskutiert [36–40]. Bei pädiatrischen Patienten scheint auch die Unreife des biliären Sekretionssystems eine wichtige Rolle zu spielen. Potenziell hepatotoxische Substanzen (Medikamente) sollten soweit wie möglich vermieden werden.

Die meisten Studien zu hepatischen Komplikationen der PE beziehen sich entweder auf ein pädiatrisches Krankengut oder sind zu einer Zeit durchgeführt worden, als wesentlich größere Energiemengen zugeführt wurden.

Zur Therapie der Cholestase unter PE wurde in klinischen Studien der Effekt von Ursodeoxydolsäure, Phenobarbital und Gentamycin untersucht. Dabei zeigte sich unter Ursodeoxycholsäure eine Verbesserung der Cholestase, nicht aber unter Phenobarbital oder Gentamycin [41–43].

Die biliären Komplikationen sind v. a. Ausdruck einer fehlenden enteralen Zufuhr; eine geringe enterale Zufuhr von Nahrungsmitteln kann das Auftreten von Gallengries weitgehend verhin-

dern [44]. Experimentell wurde auch CKK sowie die schnelle Infusion von Aminosäurelösungen eingesetzt [36,45–47]. In der klinischen Routine wurden diese Ansätze allerdings bisher nicht erprobt und erscheinen auch wenig praktikabel.

Metabolische Knochenerkrankungen

- ▶ Zur Prophylaxe und Therapie einer Osteoporose und Osteomalazie unter PE sollte eine möglichst optimale Kalzium-, Phosphat- und Vitamin-D-Zufuhr erfolgen (C).
- ▶ Auch Bisphosphonate können zur Therapie einer verminderten Knochendichte unter PE eingesetzt werden [C].

Kommentar

Prävalenz und Pathogenese der Osteomalazie und Osteoporose unter PE sind weitgehend unklar. Die Angaben reichen von selten bis zu 40% unter längerfristiger PE. Die Knochenveränderungen sind vermutlich Ausdruck einer nicht-optimalen Kalzium, Phosphat- und Vitamin-D-Zufuhr, einer fehlenden körperlichen Belastung, einer fehlenden Lichtexposition oder Nebenwirkung anderer Medikamente (z. B. Heparin, Steroide) [48]. Therapeutische Maßnahmen zielen auf eine bedarfsgerechte Substratzufuhr sowie auf die Vermeidung anderer Risiken ab. In einer kleinen Studie konnte gezeigt werden, dass sich unter Pamidronat die Knochendichte bei PE-Patienten verbessern lässt [49].

Monitoring



Monitoring der klinischen Effizienz

- ▶ Bei jeder Art von PE sollte eine regelmäßige Effizienzkontrolle erfolgen. Die Effizienzkontrolle kann zur Reduktion von Ernährungsassoziierten Komplikationen und zur Kostensenkung führen (A).

Kommentar

Die PE ist mit beträchtlichen Kosten und zum Teil ernsthaften Komplikationen verbunden. Um einen erfolgreichen klinischen Verlauf zu gewährleisten, sind eine regelmäßige klinische Überwachung und sorgfältige Betreuung des Patienten erforderlich. Die ernährungsmedizinische Überwachung derartiger Patienten ist notwendig, um die Effizienz einer spezifischen Ernährungstherapie zu bestimmen, ferner, um Komplikationen zu entdecken und zu verhindern, und schließlich, um Veränderungen des klinischen Zustandes zu erfassen und klinische Verläufe zu dokumentieren. Ein derartiges Monitoring sollte durch ein Ernährungsteam erfolgen, welches die Effizienz und Hingänglichkeit einer Ernährungstherapie bezogen auf spezifische Endpunkte überwacht. Die Definition dieser Endpunkte sollte sich dabei nach der Grunderkrankung des Patienten, seinem klinischen Zustand, den Möglichkeiten der betreuenden Institution und nicht zuletzt auch nach den individuellen Wünschen des Patienten richten [5,14,50,51].

Sobald die Entscheidung für eine PE gefallen ist, sollten die Ziele der Ernährungstherapie anhand spezifischer Marker und Zielvariablen festgelegt werden. Diese Zielvariablen können die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung des Körpereiwweißbestandes, eine Senkung der Morbidität und Mortalität, eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verbesserung klinischer Variablen, wie eine Verringerung der Krankenhausverweildauer bzw. der Behandlungskosten beinhalten.

Tab. 2 Methoden zur Effizienzkontrolle

a) Klinische Methoden
Body-Mass-Index
Anthropometrie (Hautfaltendicke und Muskelumfang am Oberarm)
Kreatinin-Größen-Index
Subjective Global Assessment
b) Laborchemische Methoden
Plasmaprotein-Konzentration (Albumin, Präalbumin, retinolbindendes Protein)
Kombinierte Variablen (Buzby-Index, Prognostic Nutritional Index)
c) Physikalische Methoden
Bio-Impedanz-Analyse
Isotopenverdünnung (H ₂ ¹⁸ O)
Dynamometrie (Handmuskelfraft)
Röntgenstrahlenabsorptiometrie
Neutronenaktivierung

Die meisten Studien, die an Patienten unter künstlicher Ernährung durchgeführt wurden, benutzten Surrogatvariablen des Ernährungszustands als Zielgrößen für den klinischen Verlauf. Zu diesen Markern zählen die Energiebilanz, Messungen der Körperzusammensetzung, Messungen des Körpergewichts, anthropometrische Untersuchungen, Bestimmung von Konzentrationen bestimmter Serumproteine, die Eiweißbilanz, der funktionelle Status und schließlich spezielle physikalisch-medizinische Untersuchungen. Des Weiteren wurde auch die Stickstoffbilanz des Öfteren eingesetzt, um die Effizienz einer Ernährungstherapie zu überwachen [20].

Viele dieser Parameter werden durch den Krankheitsverlauf oder die Verletzung beeinflusst und reflektieren deswegen nicht eindeutig individuelle Veränderungen des Ernährungszustandes. Der Ernährungszustand ist jedoch ein intermediärer Marker, das Ziel einer parenteralen Ernährungstherapie sollte letztendlich eine Verbesserung des klinischen Verlaufes und der Prognose sein. Somit ist die Überwachung derartiger klinischer Variablen, wie Lebensqualität, Morbidität und Letalität sowie Krankenhausverweildauer und Kosten deutlich relevanter.

In zahlreichen klinischen Studien wurden Patienten, die parenteral ernährt wurden, hinsichtlich der Effizienz eines Ernährungsregimes anhand bestimmter Marker überwacht bzw. nach definierten Protokollen regelmäßig kontrolliert. Derartige Studien wurden in der Vergangenheit nach Polytrauma, bei Intensivpatienten und perioperativ durchgeführt. Am häufigsten wurden dabei die Stickstoffbilanz, Konzentrationen bestimmter Serumproteine und schließlich der Energieumsatz zur Effizienzbeurteilung eines bestimmten Ernährungsregimes herangezogen [52].

Inwieweit eine derartige Effizienzüberwachung tatsächlich die klinische Prognose des Patienten (Morbidität, Letalität, Lebensqualität) verbessert, ist jedoch bisher nicht gesichert. Im Gegensatz dazu gibt es eindeutige Hinweise dafür, dass ein derartiges Monitoring mit einem verbesserten Kosten-Nutzen-Verhältnis verbunden ist. Drei randomisierte prospektive Studien untersuchten die Effizienz einer ernährungsmedizinischen Überwachung auf Prognose und Kosten [20,25,53]. Unter einer derartigen Intervention zeigte sich als zentrales Ergebnis eine signifikante Abnahme an Komplikationen und Kosten im Vergleich zu den Studienarmen, in denen eine derartige Effizienzkontrolle nicht stattfand.

Zusätzlich ist es wichtig, zielgerichtet den Ernährungszustand mehrfach hintereinander erneut zu evaluieren. Insbesondere sollte die Zusammensetzung der Ernährungslösungen mit dem

prognostizierten Energie- und Eiweißbedarf verglichen werden. Veränderungen im klinischen Zustand und im Aktivitätsniveau können eine periodische Neuberechnung des Energiebedarfs erforderlich machen. Bei unbefriedigendem Verlauf kann die indirekte Kalorimetrie herangezogen werden, um präziser Veränderungen im Energiebedarf und -umsatz zu erfassen [54]. Ebenfalls sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, ob eine kontinuierliche komplette parenterale Therapie noch erforderlich ist. Insbesondere ist zu überprüfen, inwieweit die komplette PE durch eine enterale bzw. orale Nahrungszufuhr ergänzt oder ersetzt werden kann.

Überwachung von metabolischen Komplikationen

Maßnahmen zur Verhinderung eines Refeeding-Syndroms

- ▶ Zur Vorbeugung eines Refeeding-Syndroms sollten unter PE Wasser-, Elektrolyt- und Zuckerhaushalt sowie die kardiozirkuläre Funktion engmaschig überwacht werden (C).

Kommentar

Insbesondere schwerst mangelernährte Patienten nach längerem Fasten müssen im Rahmen einer parenteralen Ernährungstherapie engmaschig überwacht werden. Am Beginn einer derartigen Therapie steht die sorgfältige Kontrolle des Wasserhaushalts, der kardiovaskulären Funktion und der Serumelektrolyte, um Ausgangswerte zur Steuerung der Ernährungstherapie zu erheben. Serumelektrolytverschiebungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypophosphatämie sollten vor Beginn einer Ernährungstherapie korrigiert werden. Von Beginn an ist auf eine ausreichende Thiaminzufuhr zu achten. Während der ersten Woche der Ernährung sollte die Flüssigkeitszufuhr auf etwa 800 ml/Tag plus Verluste durch die Perspiratio insensibilis begrenzt werden. Entsprechende Anpassungen sollten bei Flüssigkeitsüberlastung bzw. Dehydratation erfolgen. Die tägliche Kontrolle des Körpergewichts kann dabei die Menge an zugeführter Flüssigkeit steuern. Eine Gewichtszunahme von > 0,25 kg/Tag oder 1,5 kg/Woche reflektiert sehr wahrscheinlich eine Flüssigkeitsakkumulation und nicht eine Verbesserung des Ernährungszustandes. Aufgrund des hohen Hyperglykämierisikos sollte initial die Blutzuckerkonzentration engmaschig überwacht werden und die täglich zugeführte Kohlenhydratmenge nicht 2–3 g/kg KG/Tag überschreiten. Nach entsprechenden Laborkontrollen sollten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion großzügig Phosphat, Kalium und Magnesium substituiert werden. Somit ergibt sich die Notwendigkeit, täglich Serumphosphat, Magnesium, Kalium und Glukose zu kontrollieren, gleichzeitig sollten Flüssigkeitsbilanzen (Flüssigkeitszufuhr, produzierte Urinmenge) auf täglicher Basis erfolgen [14].

Blutzuckerüberwachung

- ▶ Aufgrund einer gesicherten inversen Korrelation zwischen Ausmaß bzw. Dauer der Hyperglykämie und Prognose des Patienten muss in Abhängigkeit vom individuellen Risiko eine engmaschige Blutzuckerkontrolle unter PE erfolgen (A).

Kommentar

Hypo- und Hyperglykämie sind bis heute die schwerwiegendsten metabolischen Komplikationen unter parenteraler Nahrungszufuhr. Es konnte gezeigt werden, dass unter PE bereits etwa 7% der Patienten die maximal 5 mg/kg/min. Glukose erhalten, eine Hyperglykämie (definiert als Blutzuckerkonzentration > 200 mg/dl) entwickeln. Bekommen die Patienten mehr als 5 mg/kg/min. Glukose, so steigt die Hyperglykämiehäufigkeit

auf bis fast 50% an [51]. In letzterer Studie waren sogar noch Patienten mit Diabetes mellitus, systemischer Steroidtherapie oder Organversagen von der Untersuchung ausgeschlossen. Im Extremfall kann eine derartige Hyperglykämie zum hyperosmolaren hyperglykämischen Koma führen, dessen Letalität bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres bis auf 14% steigen kann [50]. Neben erhöhten Blutzuckerkonzentrationen stehen hier neurologische Symptome wie Verwirrheitszustände, Verlangsamung oder lethargische Erscheinungsbilder im Vordergrund und gehen dem eigentlichen Koma oft voraus. Somit gehört auch die sorgfältige und regelmäßige klinisch-neurologische Untersuchung zur Überwachung und Abklärung hyperglykämie-assoziiierter Folgeerscheinungen. Aus dem gleichen Grund sollte heute die maximale Glukosezufuhr nicht mehr als 3–4 mg/kg/min betragen.

Hyperglykämische Komplikationen werden zusätzlich noch durch Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus oder chirurgisches Trauma verstärkt. Da eine weitgehend gesicherte Assoziation zwischen Hyperglykämie und Immundefizienz besteht, ist insbesondere bei diesen Patienten eine engmaschige Überwachung und Kontrolle der Blutzuckerkonzentration zu empfehlen (Blutzuckertagesprofil mit 3–4 Werten täglich). Aufgrund der inzwischen breit propagierten intravenösen Insulintherapie zur Senkung der Blutzuckerkonzentration unter 150 mg/dl hat auch die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien unter Insulintherapie (begleitend zur Ernährungstherapie) signifikant zugenommen. Entsprechende Inzidenzen bewegen sich in der Größenordnung zwischen 4 und 5% [5] und sind ebenfalls mit schweren neurologischen Funktionsdefiziten vergesellschaftet. Somit muss insbesondere unter intravenöser Insulintherapie auf eine äußerst engmaschige Kontrolle der Blutzuckerkonzentration Wert gelegt werden. Derartige Kontrollen sollten bei entsprechend instabilen Patienten und bei kurzfristigen Insulindosisveränderungen alle 3–4 Stunden erfolgen [20]. Besondere Vorsicht ist beim plötzlichen Abbruch der Kohlenhydrat- und Insulinzufuhr unter Insulintherapie angezeigt. Hier können aufgrund der längeren biologischen Wirksamkeit von Insulin (15–30 min) schwere Hypoglykämien auftreten. Bei niedrigen Blutzuckerspiegeln kann unter Umständen sogar prophylaktisch zunächst ein Weiterführen der Kohlenhydratzufuhr über das Ende der Insulinzufuhr hinaus erforderlich sein. Nur so können lebensbedrohliche Rebound-Hypoglykämien mit Absin-

Tab. 3 Biophysikalische und biochemische Messgrößen zur Intensivüberwachung von Patienten unter parenteraler Ernährungstherapie (nach [53])

1. Klinische Kontrolle
a) Neurostatus
b) Kontrolle auf Ödeme in abhängenden Körperpartien
c) Klinisch manifeste Zeichen der Mangelernährung
d) Ausmaß der körperlichen Aktivität
2. Vitalfunktionen
a) Atmung: Atemfrequenz, Atemform Gasaustausch mit O ₂ -Partialdruck, CO ₂ -Partialdruck, Sauerstoffsättigung
b) Hämodynamik (Herzfrequenz, Blutdrücke systolisch und diastolisch)
c) Reaktionsmilieu (Wasser- und Elektrolytstatus, Säuren-Basen-Status/pH)
d) Parameter des inneren Milieus: Hämatokrit, Osmolalität, Natrium, Kalium, Glukose, Laktat, Triglyzeride
e) Parameter der Nierenfunktion: Volumen pro Zeit, Plasmakonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin

Tab. 4 Laborüberwachungsprogramm bei Patienten unter Langzeit-PE (Mayo-Schema [55])

Parameter	Proben- material	Ausgangswert vor Ernährungsbeginn	Wo. 1	Wo. 2	Wo. 3	Wo. 4	Wo. 6	Wo. 8	Mo. 3	Mo. 4	Mo. 5	Mo. 6	viertel- jährlich	jährlich
Natrium	P.S.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kalium	P.S.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chlorid	P.S.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bikarbonat	P	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kreatinin	P.S.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Harnstoff	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kalzium	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Phosphat	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Glukose	P.S.VB	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
alkalische Phosphatase	S		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bilirubin (ges. u. dir.)	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gesamteiweiß	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Albumin	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
AST	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Harnsäure	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kupfer	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zink	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Magnesium	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selen	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mangan	S.VB	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ferritin	S	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
alkalische Phosphatase														
Isoenzyme	S	+												+
Prothrombinzeit	P	+							+			+	+	+
Folsäure	S	+												+
Vitamin B ₁₂	S	+												+
Vitamin A, E	S	+												+
Vitamin C	P													+
25 OH Vit. D	S	+												+
Parathormon	S													+
Blutbild	VB	+		+		+		+		+		+	+	+
Kreatinin im Urin	24-h-Urin													+
Kalzium im Urin	24-h-Urin													+
Magnesium im Urin	24-h-Urin													+
Natrium im Urin	24-h-Urin													+

P = Plasma, S = Serum, VB = Vollblut

ken des Blutzuckers in den nicht mehr messbaren Bereich verhindert werden.

Weitere Überwachungsmaßnahmen

- ▶ Bei PE sind regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte und der Triglyzeride notwendig (A).
- ▶ Zusätzliche Überwachungsmaßnahmen sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, bei elektrolytfreier Substratzufuhr, Fettinfusion bzw. bei Intensivpatienten erforderlich (C).
- ▶ Das metabolische Monitoring von Patienten unter längerfristiger PE sollte nach standardisierten Schemata erfolgen (C).

Kommentar

Unter intravenöser Fettzufuhr können bei bestimmten Patienten ausgeprägte Erhöhungen in der Plasmatriglyzeridkonzentration auftreten. Bei einem unselektierten Patientengut beträgt dabei die Häufigkeit derartiger Hypertriglyzeridämien während einer 7-tägigen PE bis zu 26% [25]. Falls unbemerkt und unbehandelt können daraus Pankreatitiden und Veränderungen der Lungenfunktion resultieren. Somit ergibt sich die Notwendigkeit, unter parenteraler Fettzufuhr in regelmäßigen Abständen die Plasmatriglyzeridkonzentration zu überwachen.

Häufig können unter PE pathologische Veränderungen des Säure-Base-Haushalts beobachtet werden. So sind im Mittel bei einer derartigen Therapie in 13% der Fälle pathologische CO₂-Partialdrucke vorhanden. Gleichzeitig finden sich in 1–7% abnormale Werte für die Chloridkonzentration im Serum [52]. Hintergrund dieser Veränderungen sind die unter PE gesteigerte Glukoseoxidation bzw. die damit verbundene erhöhte CO₂-Produktion, ferner die Unmöglichkeit, durch fest vorgegebene Elektrolytkonzentrationen in den Ernährungslösungen spezifische Imbalancen, wie sie beim schweren Ileus oder Nierenversagen entstehen, ausgleichen zu können. Da enge Verbindungen zwischen dem Säure-Basen-Haushalt und dem Elektrolythaushalt bestehen, ergibt sich die Notwendigkeit in regelmäßigen Abständen neben Serumelektrolyten auch den Säure-Basen-Status zu überwachen, insbesondere bei Intensivpatienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Die für die Komplikationsüberwachung notwendigen Zielgrößen sind in **Tab. 3** und **Tab. 4** zusammengefasst.

Spezielle Überwachungsmaßnahmen bei Langzeit-PE

- ▶ Unter langzeitparenteraler Überwachung sind zusätzlich die metabolischen Determinanten des Knochenstoffwechsels überwachungspflichtig. Variablen des Intermediär-, Elektrolyt- und Spurenelementstoffwechsels bedürfen einer Kontrolle in regelmäßigen Abständen (C).

Kommentar

Die Aufrechterhaltung eines suffizienten Knochenstoffwechsels erfordert adäquate Serumkonzentrationen von Vitamin D, Kalzium, Magnesium und Phosphat. Gerade unter Langzeit-PE können hier schwere Störungen auftreten, die zu Osteoporose und weiteren klinisch bedeutsamen Beschwerden im Bereich des Skelettsystems führen können. Die parenteral zugeführten Substrate bzw. die zyklische Infusion der Ernährungsbestandteile begünstigen die renale Kalziumausscheidung. Diese Hyperkalziurie steht im engen Zusammenhang mit der sogenannten metabolischen Knochenerkrankung unter PE (parenteral nutrition-associated metabolic bone disease = PN-MBD) [54].

Tab. 5 Überwachung und Abklärung von Patienten mit metabolischer Knochenerkrankung unter PE (nach [54])

Messgröße	Kommentar
Serum	
Kalzium, Kalzium ionisiert, Magnesium, Phosphat	vor Therapiebeginn und anschließend 1-mal wöchentlich für mindestens drei Monate
iPTH	bei V. a. Malabsorption oder Hyperparathyreoidismus
25-Hydroxyvitamin D	bei V. a. Malabsorption
TSH	bei V. a. Hyperthyreoidismus
N-Telopeptid Kollagen	Nachweis einer metabolischen Knochenerkrankung
Urin	
N-Telopeptid-Kollagen	Nachweis einer metabolischen Knochenerkrankung
24-Stunden Ausscheidung Serum von Kalzium und Magnesium	regelmäßige Überwachung alle 6–12 Monate
Röntgenuntersuchungen DEXA	vor Therapiebeginn und dann je nach klinischen Beschwerden

iPTH = intaktes Parathormon; TSH = Thyreoidestimulierendes Hormon, DEXA = Dual-energy-absorptiometrie

Zur Überwachung und Kontrolle der Knochendichte hat sich die sogenannte Dual-Energy-Absorptiometrie (DEXA) durchgesetzt. Unter Berücksichtigung der heute relativ gut bekannten Pathophysiologie existieren bereits konkrete Empfehlungen, um entsprechende Risikopatienten oder Patienten mit ossären Beschwerden abzuklären bzw. zu überwachen (**Tab. 5**) [54].

Literatur

- 1 ASPEN Bord of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002; 26: 15A–138SA
- 2 Maroulis J, Kalfarentzos F. Complications of parenteral nutrition at the end of the century. Clin Nutr 2000; 19: 295–304
- 3 Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. Gastroenterology 2001; 121: 970–1001
- 4 Braunschweig CL, Levy P, Sheehan PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2001; 74: 534–542
- 5 Berghe G van den. Insulin therapy for the critically ill patient. Clin Cornerstone 2003; 5: 56–63
- 6 Marik PE, Pinsky M. Death by parenteral nutrition. Intensive Care Med 2003; 29: 867–869
- 7 Anderson AD, Jain PK, MacFie J. Parenteral nutrition in the critically ill. Intensive Care Med 2003; 29: 2103
- 8 Fürst P. Comment on „Death by parenteral nutrition“ by Marik and Pinsky. Intensive Care Med 2003; 29: 2102
- 9 Varga P, Griffiths R, Chioloro R et al. Is parenteral nutrition guilty? Intensive Care Med 2003; 29: 1861–1864
- 10 Alpers DH. Enteral feeding and gut atrophy. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002; 5: 679–683
- 11 Bistrain BR. Update on total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 2001; 74: 153–154
- 12 Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition: potion or poison? Am J Clin Nutr 2001; 74: 160–163
- 13 Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer JL. Home parenteral nutrition: a systematic review. Health Technol Assess 1997; 1: 1–59
- 14 Klein S. A primer of nutritional support for gastroenterologists. Gastroenterology 2002; 122: 1677–1687
- 15 Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995; 19: 453–460
- 16 Guedon C, Schmitz J, Lerebours E et al. Decreased brush border hydrolyase activities without gross morphologic changes in human intestinal mucosa after prolonged total parenteral nutrition of adults. Gastroenterology 1986; 90: 373–378

- 17 Pironi L, Paganelli GM, Miglioli M et al. Morphologic and cytoproliferative patterns of duodenal mucosa in two patients after long-term total parenteral nutrition: changes with oral refeeding and relation to intestinal resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 351–354
- 18 Sedman PC, MacFie J, Palmer MD, Mitchell CJ, Sagar PM. Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 1995; 82: 1663–1667
- 19 Hulst RR van der, Kreel BK van, Meyenfeldt MF von et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341: 1363–1365
- 20 Hulst RR van der, Meyenfeldt MF von, Tiebosch A, Buurman WA, Soeters PB. Glutamine and intestinal immune cells in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 310–315
- 21 Hulst RR van der, Meyenfeldt MF von, Deutz NE, Stockbrugger RW, Soeters PB. The effect of glutamine administration on intestinal glutamine content. *J Surg Res* 1996; 61: 30–34
- 22 Ahlman B, Ljungqvist O, Persson B, Bindsvlev L, Wernerman J. Intestinal amino acid content in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 272–278
- 23 Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans TW. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1545–1548
- 24 No authors listed. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 49–66
- 25 Llop J, Sabin P, Garau M et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr* 2003; 22: 577–583
- 26 Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041–2047
- 27 Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512–1515
- 28 Meier JJ, Deifuß S, Gallwitz B, Klamann A, Schmiegel W, Nauck MA. Einfluss einer eingeschränkten Glukosetoleranz auf das Langzeitüberleben nach akutem Myokardinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1123–1129
- 29 Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827–1831
- 30 Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20–28
- 31 Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978–982
- 32 Berghe G van den, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
- 33 Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303–1306
- 34 Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 2001; 24: 1634–1639
- 35 Kim H, Son E, Kim J et al. Association of hyperglycemia and markers of hepatic dysfunction with dextrose infusion rates in Korean patients receiving total parenteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1760–1766
- 36 Angelico M, Della GP. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14, Suppl 2: 54–57
- 37 Chung C, Buchman AL. Postoperative jaundice and total parenteral nutrition-associated hepatic dysfunction. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 1067–1084
- 38 Adamkin DH. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: prematurity or amino acids? *J Perinatol* 2003; 23: 437–438
- 39 Forchielli ML, Walker WA. Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Adv Pediatr* 2003; 50: 245–267
- 40 Sandhu IS, Jarvis C, Everson GT. Total parenteral nutrition and cholestasis. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 489–508, viii
- 41 Gleghorn EE, Merritt RJ, Subramanian N, Ramos A. Phenobarbital does not prevent total parenteral nutrition-associated cholestasis in noninfected neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 282–283
- 42 Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology* 1996; 111: 716–719
- 43 Spurr SG, Grylack LJ, Mehta NR. Hyperalimentation-associated neonatal cholestasis: effect of oral gentamicin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 633–636
- 44 Buchman AL. Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1–18
- 45 Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, Denbesten L. Cholecystokinin prophylaxis of parenteral nutrition-induced gallbladder disease. *Ann Surg* 1985; 201: 76–80
- 46 Kalfarentzos F, Vagenas C, Michail A et al. Gallbladder contraction after administration of intravenous amino acids and long-chain triacylglycerols in humans. *Nutrition* 1991; 7: 347–349
- 47 Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 25–31
- 48 Cohen-Solal M, Baudoin C, Joly F et al. Osteoporosis in patients on long-term home parenteral nutrition: a longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1989–1994
- 49 Nishikawa RA. Intravenous pamidronate improves bone mineral density in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2003; 22, Suppl 1: 88
- 50 Kaminski MV Jr. A review of hypersomolar hyperglycemic nonketotic dehydration (HHND): etiology, pathophysiology and prevention during intravenous hyperalimentation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1978; 2: 690–698
- 51 Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract* 1996; 11: 151–156
- 52 Owens JP, Geibig CB, Mirtallo JM. Concurrent quality assurance for a nutrition-support service. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 2469–2476
- 53 Grünert A. Überwachung der Patienten mit Ernährungstherapie – Biophysikalische und biochemische Meßgrößen. *Klin Anästhesiol Intensivther* 1990; 40: 193–195
- 54 Seidner DL. Parenteral nutrition-associated metabolic bone disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: S37–S42
- 55 Kelly DG. Guidelines and available products for parenteral vitamins and trace elements. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: S34–S36