

Gewidmet meiner Großmutter

Anastasia Kirchner

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie,  
Hepatology und Endokrinologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

„Risikofaktoren, Folgen und Therapie der Malnutrition am Beispiel des  
geriatrischen und des onkologischen Patienten“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Christine Smoliner  
aus Villach

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Matthias Pirlich

2. PD Dr. med. Jürgen Bauer

3. PD Dr. med. Romana Lenzen-Großimlinghaus

Datum der Promotion: 24. Februar 2012

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	5
Erklärung über den Anteil an den Publikationen	30
Publikationen	31
<p>Smoliner C, Norman K, Wagner KH, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition and depression in the institutionalised elderly. <i>British Journal of Nutrition</i>, 2009 Dec; 102(11):1663-7</p>	
<p>Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. <i>Clinical Nutrition</i> 2010 Oct;29(5):586-91</p>	
<p>Smoliner C, Norman K, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. <i>Nutrition</i>. 2008 Nov-Dec;24(11-12):1139-44.</p>	
Anlagen	
Lebenslauf	48
Bisherige Publikationen und Kongressbeiträge	50
Selbständigkeitserklärung	54
Danksagung	55

## **Zusammenfassung**

### **Abstract**

Während die Überernährung und ihre Folgen in den Industrienationen wohlbekannt sind, stellt die Mangelernährung vor allem bei akut und chronisch erkrankten Menschen ein häufig unerkanntes Problem dar. Der Unterversorgung an Makro- und Mikronährstoffen können unterschiedliche Ursachen zu Grunde liegen, die zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme, einer verminderten Nährstoffverwertung oder einem erhöhten Nährstoffbedarf führen. Eine Malnutrition ist klinisch relevant, da sie sich negativ auf die Lebensqualität, den Krankheitsverlauf und die Prognose auswirkt. Insbesondere onkologische und geriatrische Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung auf, weshalb im Rahmen der vorliegenden Promotion Risikofaktoren, Folgen und Therapie der Mangelernährung an diesen beiden Patientenkollektiven untersucht wurden.

Depression wird häufig als ein Grund für eine verminderte Nahrungsaufnahme bei älteren Menschen beschrieben, die Datenlage dazu ist jedoch dürftig. An einem Kollektiv von älteren Pflegeheimbewohnern wurde infolgedessen der Zusammenhang von Depression und Ernährungszustand untersucht. Dabei wurden bei einem hohen Prozentsatz der Bewohner mäßig oder stark depressive Symptome festgestellt, die nur bei einem Bruchteil der Senioren vordiagnostiziert worden waren. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Depression ein signifikanter, unabhängiger Risikofaktor für einen verschlechterten Ernährungszustand bei den älteren Pflegeheimbewohnern war.

Aufgrund der häufig auftretenden verminderten Muskelkraft und Schwäche bei onkologischen Patienten wurden in einer weiteren Studie die Determinanten der Muskelkraft der unteren und oberen Extremitäten, sowie der unterstützenden Atemmuskulatur und des funktionellen Zustandes untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass der Ernährungszustand nach Alter und Geschlecht den stärksten Einfluss auf die Muskelfunktion ausübte, während sich Tumorstadium und Tumorthherapie in diesem Modell nicht auswirkten. Ältere Pflegeheimbewohner haben bekanntlich ein hohes Risiko für einen schlechten Ernährungszustand, weswegen

effektive Strategien zur Behandlung der Mangelernährung gesucht sind. In einer Interventionsstudie wurde deshalb der Effekt einer Nahrungsanreicherung mit Protein und Energie auf den funktionellen Status und die Lebensqualität untersucht. Obwohl sich gewisse Indikatoren des Ernährungszustandes im Interventionszeitraum in beiden Gruppen besserten, blieb die Handkraft nur in der Interventionsgruppe stabil, während sie sich in der Kontrollgruppe verschlechterte. Die Selbstpflegefähigkeit und die Lebensqualität sanken in beiden Studiengruppen.

Die wichtigste Schlussfolgerung aus den drei Studien ist, dass aufgrund der vielfältigen Ursachen sowie der weitreichenden Folgen der Malnutrition die Notwendigkeit einer multimodalen Therapie mit einem interdisziplinären Therapiekonzept für geriatrische und onkologische Patienten besteht.

## Einleitung

Während Überernährung in den Industrienationen ein wachsendes Problem darstellt, das die nationalen Gesundheitssysteme stark belastet<sup>1-2</sup>, steht bei akut oder chronisch erkrankten Menschen häufig eine Malnutrition im Vordergrund. Der Begriff Malnutrition wird nachfolgend synonym für die krankheitsassoziierte Mangelernährung verwendet, bei der es sich gemäß der Definition der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) um einen signifikanten Gewichtsverlust mit Zeichen von Krankheitsaktivität handelt<sup>3</sup>. Die zu Grunde liegende Unterversorgung mit Energie und Protein, aber auch mit Mikronährstoffen kann durch eine verminderte Nahrungsaufnahme, eine verminderte Nährstoffverwertung oder einen erhöhten Nährstoffbedarf bedingt sein.

In deutschen Kliniken weist jeder vierte Patient eine krankheitsassoziierte Malnutrition auf<sup>4</sup>. Als Risikofaktoren gelten hohes Alter, Tumorerkrankung und schwere Komorbidität. Dementsprechend ist die Prävalenz der Malnutrition in den Disziplinen Onkologie und Geriatrie am höchsten (38 und 57%). Bei institutionalisierten, das heißt in Pflegeheimen lebenden älteren Menschen, ist der Prozentsatz an Personen mit einem Ernährungsrisiko ebenfalls hoch. Während etwa 5 bis 10% der selbständig lebenden Senioren eine Mangelernährung aufweisen<sup>5</sup>, zeigte eine kürzlich publizierte Studie mit Daten zur Situation in deutschen Seniorenpflegeheimen eine Prävalenz der Mangelernährung von 26% und ein Risiko für Mangelernährung von 28%<sup>6</sup>.

Die Gründe für die Entstehung einer Malnutrition sind vielfältig. Im Alter können eine abnehmende Geruchs- und Geschmackswahrnehmung, eine veränderte Hunger- und Sättigungsregulation, ein vermindertes Durstempfinden, Multimedikation, schlechter Zahnstatus, Dysphagie, sowie kognitive Beeinträchtigungen, Trauer und Vereinsamung zu einer verminderten Nahrungsaufnahme beitragen<sup>7-8</sup>. Die Folgen der Mangelernährung beim alten Menschen sind neben erhöhter Morbidität und Mortalität vor allem ein verminderter funktioneller Status mit erhöhter Sturzhäufigkeit<sup>9-10</sup>. Gerade die funktionellen Konsequenzen führen häufig zu einer zunehmenden

Isolation und zu einer verstärkten Abhängigkeit, was letztlich die Lebensqualität stark beeinträchtigt <sup>11</sup>.

Ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust ist häufig das Leitsymptom bei Tumorerkrankungen, bis zur Diagnosestellung tritt bei 15% aller Patienten ein schwerer Gewichtsverlust von über 10% des Ausgangsgewichtes auf<sup>12</sup>. Dazu tragen neben einer verminderten Nahrungsaufnahme in Folge tumorbedingter Stenosen im oberen Gastrointestinaltrakt und Therapiekomplikationen wie Übelkeit, oropharyngeale und gastrointestinale Mukositiden, Schmerzen durch Bestrahlungsschäden und Fatigue, auch systemische inflammatorische Prozesse bei, die zu Hypermetabolismus und einer gestörten Verstoffwechslung von Nährstoffen führen<sup>13</sup>. Die systemische Inflammation ist durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie z.B. TNF-alpha, IL-1 und IL-6 charakterisiert und wird durch vom Tumor produzierte Mediatoren z.B. dem Proteolyse-induzierenden-Faktor (PIF) und dem Parathyroid hormone related peptide (PTHrP) zusätzlich stimuliert <sup>13-14</sup>. Die dadurch bedingten Veränderungen im Kohlenhydrat-, Lipid und Proteinstoffwechsel führen zu Insulinresistenz, gesteigerter Lipolyse und verstärktem Protein-Turnover, welche durch einen Abbau von Fett- und Muskelmasse charakterisiert sind <sup>13</sup>. Je nach Tumorart ist die systemische Inflammation bei etwa 25% der Patienten zusätzlich mit einem gesteigerten Ruheenergieumsatz assoziiert <sup>15</sup>.

Die durch die verminderte Nahrungszufuhr und die metabolischen Veränderungen bedingte Reduktion der Fettmasse und des Ganzkörperproteins spiegelt sich in niedrigen Energiereserven und einer verminderten Muskelkraft wider. Dies wiederum ist mit einer reduzierten Lebensqualität, einem ungünstigen Krankheitsverlauf und einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert <sup>10, 16</sup>.

Im Rahmen der vorliegenden Promotion wurden drei Studien zum Themengebiet der krankheitsassoziierten Mangelernährung publiziert, die an den zwei Patientengruppen mit dem höchsten Risiko für Malnutrition durchgeführt wurden. Dabei wurden die drei Themengebiete Risikofaktoren, Folgen und Therapie der Mangelernährung bearbeitet.



## **Zielsetzung**

Depression wird als ein Grund für eine verminderte Nahrungsaufnahme bei alten Menschen beschrieben. Dazu gibt es Daten bei hospitalisierten und selbständig lebenden Senioren, nicht jedoch bei älteren Pflegeheimbewohnern. In der hier vorgestellten Querschnittstudie wurde der Zusammenhang von Depression und reduziertem Ernährungszustand an Bewohnern eines Seniorenpflegeheims untersucht.

Muskelschwäche, reduzierter funktioneller Status und Fatigue werden bei Tumorpatienten häufig beobachtet und haben einen negativen Einfluss auf Lebensqualität und Prognose. In einer observationellen Studie wurde untersucht, welchen anteiligen Einfluss der Ernährungszustand auf die Muskelfunktion und den funktionellen Status hat.

Die Anreicherung von Mahlzeiten ist eine ernährungstherapeutische Strategie zur Verbesserung der Nährstoffzufuhr. Zum klinischen Nutzen hinsichtlich einer Verbesserung von funktionellen Parametern und der Lebensqualität gibt es jedoch kaum Daten, weshalb dies im Rahmen einer Interventionsstudie an Seniorenpflegeheimbewohnern mit einem Risiko für Mangelernährung untersucht wurde.

## **Methoden**

### *Design und Stichprobe*

Im Rahmen der vorliegenden Promotion wurden zwei Querschnittstudien und eine Interventionsstudie durchgeführt. Alle drei Studien wurden von der Ethikkommission der Charité positiv beschieden. Für die Untersuchung des Zusammenhanges von Depression und Ernährungszustand wurden alle Heimbewohner einer Seniorenpflegeeinrichtung um Teilnahme gebeten. Von 140 Bewohnern konnten 114 Senioren für eine Teilnahme gewonnen werden. Für die Studie zur Untersuchung des Zusammenhanges von Ernährungszustand, Muskelfunktion und funktionellem Status wurden konsekutiv 189 onkologische Patienten aus drei Kliniken der Charité Universitätsklinik Campus Mitte rekrutiert. Für die Interventionsstudie zum Nutzen einer Nahrungsanreicherung wurden 295 Bewohner von drei Seniorenpflegeheimen auf Mangelernährung gescreent, schlussendlich konnten 65 Senioren in die Studie eingeschlossen werden. In allen Studien wurde eine Einverständniserklärung von Angehörigen oder dem gesetzlichen Betreuer eingeholt, wenn der Patient/ Bewohner nicht selbst einwilligungsfähig war.

### *Methoden*

Der Ernährungszustand wurde mit Hilfe anthropometrischer Parameter wie Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Wadenumfang und Oberarmumfang erhoben. Zudem wurde die Körperzusammensetzung mit Hilfe der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) gemessen. Zur klinischen Einschätzung des Ernährungszustandes wurde das Subjective Global Assessment (SGA) verwendet, welches auf der Anamnese von Gewichtsverlust, gastrointestinalen Beschwerden und körperlicher Leistungsfähigkeit, sowie einer körperlichen Untersuchung zur Beurteilung von Fett- und Muskelmasse und Wassereinlagerungen beruht. Zur Bewertung des Ernährungszustandes der Seniorenheimbewohner wurde das Mini Nutritional Assessment (MNA) angewandt, welches Fragen zu Gewichtsverlust, Appetit, Krankheitsschwere, Medikamenteneinnahme, Ernährungsgewohnheiten und Selbsteinschätzung des Patienten beinhaltet. Beide Scores sind in zahlreichen Studien bezüglich ihrer Aussagekraft an verschiedenen Patientenkollektiven validiert

worden und werden von der deutschen und der europäischen Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfohlen<sup>3</sup>.

Die Handmuskelfunktion, wie auch die Knieextension wurden mit einem Dynamometer erfasst, womit die isometrische Kraftentwicklung gemessen wurde. Der Peak Flow Meter diente zur Erfassung des maximalen expiratorischen Spitzenflusses und sollte als Maß der unterstützenden Atemmuskulatur dienen. Die Selbstpflegefähigkeit der Studienteilnehmer wurde mit dem Barthel Index erhoben, der die Selbständigkeit in unterschiedlichen Bereichen der Pflege widerspiegelt.

Mit dem Short Form 36 Lebensqualitätsfragebogen wurde die physische und psychische Lebensqualität der Senioren bewertet, während der EQLQ-30-Fragebogen der Europäischen Gesellschaft zur Förderung der Krebsforschung und –therapie die Lebensqualität von onkologischen Patienten erfasst. Depressive Symptome wurden bei Pflegeheimbewohnern mit dem Geriatrischen Depressions-Score abgefragt und bei Tumorpatienten mit der ‚Center for Epidemiological Studies Depression Scale‘ beurteilt. Der Karnofsky Index diente zur Bewertung der Krankheitsschwere, und das Tumorstadium wurde mittels UICC-Klassifikation eingestuft.

### *Statistik*

Die Datenauswertung erfolgte mit den Versionen 13, 15 und 16 des SPSS Programms (SPSS Inc., Chicago, USA). Zur deskriptiven Beschreibung wurden Häufigkeiten sowie je nach Verteilung Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median mit Interquartilen oder Minimum und Maximum angegeben. Gruppenvergleiche wurden je nach Skalenniveau und Verteilung als Chi<sup>2</sup>-, T-Test, ANOVA oder Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde a priori mit einem  $p < 0.05$  festgelegt. Lineare Regressionsmodelle wurden angewandt, um den Einfluss verschiedener Faktoren und Kovariaten auf metrische Variablen zu untersuchen.

## **Ergebnisse**

### **Studie 1**

Smoliner C, Norman K, Wagner KH, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition and depression in the institutionalised elderly. *British Journal of Nutrition*. 2009 Dec; 102(11):1663-7.

Die vorliegende Studie untersucht den Zusammenhang von Malnutrition und Depression bei Bewohnern eines Seniorenpflegeheimes. Von 114 Heimbewohnern mit einer hohen Pflegebedürftigkeit (über 60% mit Pflegestufe 2 und höher), waren 22,8% nach den Kriterien des Mini Nutritional Assessment mangelernährt und bei 57,9% bestand ein Risiko für Mangelernährung. Bei 21,3% der Heimbewohner zeigten sich schwere depressive Symptome, während 34,7% der Bewohner mäßige depressive Symptome aufwiesen. Die Gruppe der Mangelernährten unterschied sich von den Wohlernährten einzig durch einen niedrigeren Barthel Index. Der Geriatrische Depressions Score (GDS) war tendenziell geringer als in der Gruppe der Wohlernährten ( $6,9 \pm 3,2$  und  $5,4 \pm 3,6$  Punkte). Bei einem Gruppenvergleich von Ernährungszustands- und Funktionsparametern und anderen Charakteristika schnitten Bewohner, die aufgrund ihres beeinträchtigten kognitiven Zustandes nicht befragt werden konnten, in allen Bereichen schlechter ab. Nur bei 7 von 42 Studienteilnehmern mit einem GDS von mehr als 5 Punkten (mäßige oder schwere depressive Symptome) war eine Depressionsdiagnose in den medizinischen Unterlagen vermerkt. Obwohl der GDS von mangelernährten Bewohnern in einem Gruppenvergleich nicht signifikant niedriger war als der von wohlernährten Bewohnern, erschien er in einer multiplen linearen Regressionsanalyse als der einzige unabhängige Risikofaktor für einen reduzierten Ernährungszustand. Alter, Geschlecht, Pflegestufe, Anzahl an Medikamenten und Barthel Index hatten hingegen keinen Einfluss. Auch die Lebensqualität war bei Malnutrition und einer schlechten psychischen Verfassung beeinträchtigt; mangelernährte Bewohner waren in den Komponenten Globale Gesundheit und Vitalität eingeschränkt, während depressive Bewohner bei fünf von acht Lebensqualitätsskalen (Physische

Rollenwahrnehmung, Emotionale Rolle, Globale Gesundheit, Vitalität und Mentale Gesundheit) niedrigere Werte aufwiesen.

## **Studie 2**

Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2010 Oct;29(5):586-91

In diese Studie konnten 189 konsekutiv rekrutierte Patienten von gastroenterologischen und onkologischen Stationen eingeschlossen werden. Mehr als die Hälfte der Patienten war an einem Tumor des Gastrointestinaltraktes erkrankt, das Tumorstadium UICC 4 war am häufigsten vertreten. 40% der Patienten erhielten keine aktive Therapie zum Studienzeitpunkt. 80 (42,3%) Patienten wurden anhand des Subjective Global Assessment (SGA) als moderat oder schwer mangelernährt eingestuft. Muskelfunktionswerte waren bei Männern höher, nahmen mit zunehmendem Alter ab und korrelierten signifikant mit dem Karnofsky Index und der physischen Komponente der Lebensqualität laut EORTC. In einer multiplen Regressionsanalyse wurde der Einfluss von demografischen Charakteristika, Krankheitsschwereparametern und dem Ernährungszustand auf die Muskelfunktion und den funktionellen Status untersucht. Neben Alter und Geschlecht, die naturgemäß den größten Einfluss auf die Muskelkraft haben (Effektschätzer 14 und 59%), war der Ernährungszustand (SGA) der einzige Faktor, der Handmuskelkraft, Knieextension und Peak Flow signifikant beeinflusste (Effektschätzer 11%, 12% und 30%,  $p < 0.001$ ). Beim Peak Flow hatte nur der SGA einen signifikanten Einfluss. Von den Krankheitsschweremarkern war einzig die Zahl der Medikamente mit der Knieextension assoziiert. Obwohl auch der Ernährungszustand einen signifikanten Einfluss auf den funktionellen Zustand ausübte (Effektschätzer 19,4%,  $p < 0.001$ ), war dieser hauptsächlich von Depression und der Anzahl an Medikamenten pro Tag bestimmt. Beim Einschluss von Muskelfunktionsparametern verlor der Ernährungszustand den Einfluss auf den funktionellen Zustand. Die physische Lebensqualität der Patienten mit reduziertem Ernährungszustand war niedriger, zudem hatten sie vermehrt Symptome wie Obstipation, Appetitlosigkeit,

Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Schmerzen, Übelkeit und Fatigue. Der Einfluss des Inflammationsparameters CRP (C-reaktives Protein) konnte nur in einer Subgruppe von 93 Patienten untersucht werden und zeigte in einem Regressionsmodell keinen signifikanten Einfluss auf Muskelfunktionsparameter und funktionellen Status.

### **Studie 3**

Smoliner C, Norman K, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. *Nutrition*. 2008 Nov-Dec; 24(11-12):1139-44.

Für diese Interventionsstudie wurden 295 Bewohner aus drei Berliner Seniorenpflegeeinrichtungen gescreent, wovon 65 Bewohner mit Ernährungsrisiko oder einer manifesten Mangelernährung in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Interventionsgruppe erhielt mit Proteinkonzentrat und Pflanzenöl bzw. Sahne angereicherte Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten, die Kontrollgruppe erhielt die übliche Kost des Heimes, welche den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung entsprach. Ernährungs- und Funktionsparameter wurden vor und nach der Intervention erhoben, die Nahrungszufuhr wurde mit Hilfe von Ernährungsprotokollen erfasst. Während die Energieaufnahme in beiden Gruppen gleich war, war die Proteinaufnahme in der Interventionsgruppe signifikant höher. Nach dem Interventionszeitraum von 3 Monaten hatte sich in beiden Gruppen der Ernährungszustand gebessert. BMI, MNA-Score und die fettfreie Masse waren sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe höher als zu Studienbeginn. Während die Handkraft in der Kontrollgruppe sank, blieb sie in der Interventionsgruppe gleich. Der Peak Flow veränderte sich in keiner der beiden Gruppen, der Barthel Index und die Komponente Physische Funktion des SF-36 Lebensqualitätsfragebogens sanken bei allen Studienteilnehmern. Bei einer Aufnahme von mehr als 1 Gramm Protein pro Kilogramm Körpergewicht und Tag und einer Kalorienzufuhr von über 25 kcal pro Kilogramm Körpergewicht und Tag zeigte sich ein Anstieg von BMI und fettfreier Masse, während funktionelle Parameter sich nicht besserten.

## Diskussion

### **Studie 1**

Während Studien bei depressiven Menschen mittleren Alters eine Gewichtszunahme belegen <sup>17</sup>, wird Depression in der Fachliteratur immer wieder als ein wichtiger Grund für die Entstehung einer Mangelernährung im höheren Alter zitiert <sup>18</sup>. Es gibt jedoch wenige Studien, die den Zusammenhang von Malnutrition und depressiven Symptomen beim alten Menschen belegen. Zwar gibt es Daten zum Zusammenhang von Depression und Ernährungszustand bei hospitalisierten und selbständig lebenden Senioren <sup>19-20</sup>, für Bewohner in Seniorenpflegeheimen ist die Datenlage hingegen dürftig, obwohl hier das Risiko für eine Mangelernährung besonders hoch ist. Dies war ausschlaggebend dafür, die Assoziation von Ernährungszustand und Depression an einem Kollektiv älterer Pflegeheimbewohner zu untersuchen.

Eindrucksvoll sind die hohen Prozentsätze an Bewohnern mit mäßig und stark ausgeprägten depressiven Symptomen, die im untersuchten Kollektiv beobachtet werden konnten. Dies stimmt mit der Literatur überein, in der sich ein um bis zu vierfach erhöhtes Depressionsrisiko bei institutionalisierten im Gegensatz zu selbständig lebenden Senioren findet <sup>21</sup>. Während depressive und nicht depressive Bewohner sich in dieser Studie in keinem der untersuchten Merkmale wie Alter, Aufenthaltsdauer, Ernährungs- und funktionellem Status unterschieden, wiesen Bewohner mit Ernährungsrisiko eine niedrigere Selbstpflegefähigkeit und einen tendenziell höheren Depressionsscore auf. In einer Regressionsanalyse war Depression der einzige signifikante Einflussfaktor auf den Ernährungszustand, während Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere keinen Einfluss ausübten. Dabei bleibt jedoch die Richtung des Zusammenhanges aufgrund der beobachtenden Natur des Querschnittsdesigns unklar. Einerseits könnte beispielsweise eine Depression über eine dadurch hervorgerufene Appetitlosigkeit oder Antriebslosigkeit zu einer Verminderung der Nahrungszufuhr und dadurch bedingt zu einer Verschlechterung des Ernährungszustandes führen.

Andererseits könnte auch die durch eine Mangelernährung bedingte Unterversorgung mit Haupt- und Mikronährstoffen eine Depression begünstigen. Beobachtungsstudien zeigen, dass alte Menschen mit einem schlechten

Mikronährstoffstatus wie z.B. niedrigen Serumfolatspiegeln oder niedrigen Spiegeln an Vitamin B12 und Vitamin D ein erhöhtes Depressionsrisiko aufweisen<sup>22</sup>. Zudem gibt es Interventionsstudien, deren Ergebnisse für einen Effekt einer Mikronährstoffsupplementation bei der Therapie von Depressionen sprechen<sup>23-24</sup>. Die Evidenz durch randomisiert kontrollierte Studien ist jedoch limitiert und eine konkrete Aussage zum Nutzen bleibt wegen der großen Variabilität der Ergebnisse schwierig. Auch scheint die alleinige diätetische Zufuhr von Mikronährstoffen in manchen Fällen nicht ausreichend zu sein. Skarupski et al. zeigten, dass nur eine hohe Folataufnahme inklusive Supplementation mit einem reduzierten Depressionsrisiko einherging, während keine Assoziation zwischen Depressionsrisiko und diätetisch zugeführtem Folat beobachtet werden konnte<sup>25</sup>. Eine kleine Studie zur 6-wöchigen Ernährungsintervention mit vollbilanzierter Trinknahrung bei älteren hospitalisierten Menschen zeigte einen Anstieg der Folat- und Vitamin B12-Spiegel und eine signifikante Besserung der depressiven Symptome in der Interventionsgruppe<sup>26</sup>. Thomas et al. wiederum beobachteten in einer Interventionsstudie mit Antidepressiva bei depressiven ambulanten älteren Patienten eine Gewichtszunahme, verbesserte MNA-Scores und einen Anstieg des Serumalbumins<sup>27</sup>. Dies ist ein vielversprechender Ansatz bei depressiven Älteren, die sich einer Therapie mit Antidepressiva unterziehen müssen. Laut Expertenmeinungen soll die in diesem Fall günstige adipogene Wirkung von Medikamenten wie z.B. Mirtazapin, welches gleichzeitig arm an anticholinergen Nebenwirkungen ist, genutzt werden<sup>28-29</sup>.

Interessanterweise war in der vorliegenden Studie ein hoher Depressionsscore nicht mit einem reduzierten funktionellen Status assoziiert, der als einer der wichtigsten Gründe für eine Depression im Alter gilt<sup>30-31</sup>. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass der bei Pflegeheimbewohnern per se schon sehr niedrige funktionelle Status keinen Spielraum mehr für Unterschiede zwischen depressiven und nicht depressiven Bewohnern zulässt. Allerdings schätzten Bewohner mit depressiven Symptomen ihren funktionellen Status schlechter ein, was mit der Komponente ‚Physical Role‘ des Lebensqualitätsfragebogens SF36 erfasst werden konnte.



Die Schwierigkeit, einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen Depression und Ernährungszustand herzustellen, lässt keine klaren evidenzbasierten Therapieempfehlungen ableiten, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass sich bei alten Menschen der Ernährungszustand nicht durch die Behandlung eines Faktors verbessert, da Malnutrition im Alter ein multifaktorielles Geschehen ist. In Zukunft sollten daher Anstrengungen unternommen werden, randomisiert-kontrollierte Studien zu konzipieren, die sowohl die Effekte einer Therapie mit Antidepressiva auf den Ernährungszustand bei Mangelernährten bewerten, als auch die Rolle der Versorgung mit Makro- und Mikronährstoffen auf die geistige Gesundheit genauer untersuchen.

## **Studie 2**

Muskelschwäche, reduzierter funktioneller Status und Fatigue werden bei Tumorpatienten häufig beobachtet und haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die klinische Prognose<sup>10, 16</sup>. Während beim gesunden Menschen Alter, Geschlecht und Trainingszustand den stärksten Einfluss auf die Muskelkraft haben, bestimmen bei akuter und chronischer Krankheit Krankheitsschwere, Therapie und Immobilisation die Muskelkraft wesentlich mit. Beim kranken Menschen ist die verminderte Muskelkraft häufig auch mit einem reduzierten Ernährungszustand assoziiert<sup>32-33</sup>. In der vorgestellten Studie sollten deshalb die Determinanten der Muskelfunktion und des funktionellen Zustandes an einem Kollektiv onkologischer Patienten untersucht werden.

Neben den naturgemäßen Haupteinflussgrößen Geschlecht und Alter war der Ernährungszustand der einzige Faktor, der die Muskelfunktion in dem untersuchten Kollektiv onkologischer Patienten beeinflusste, während Krankheitsschwere, Tumorthherapie und andere Parameter keinen Einfluss ausübten. Obwohl von der negativen Wirkung einer Chemotherapie auf die Muskelfunktion in experimentellen Studien<sup>34</sup> und beim Menschen<sup>35</sup> berichtet wird, konnte dieser Effekt in dem untersuchten Kollektiv nicht beobachtet werden. Zu beachten ist jedoch, dass die meisten Variablen im verwendeten Regressionsmodell interkorreliert waren und das Resultat dahingehend interpretiert werden könnte, dass Mangelernährung, als

Resultat des Effekts von Krankheitsschwere, Tumortherapie und anderen Faktoren, ein stärkerer Prädiktor war. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, dass die Krankheitsschwere vor Einbringen des Faktors Mangelernährung in das Regressionsmodell einen signifikanten Einfluss auf die Muskelfunktion ausübte. Es scheint plausibel, dass die Tumortherapie sich indirekt auswirkt, indem z.B. therapieinduzierte Übelkeit, Anorexie, Mukositis etc. den Ernährungszustand negativ beeinflussen und so eine Reduktion der Muskelkraft bedingen.

In einer weiteren Regressionsanalyse wurde der Einfluss einzelner Faktoren auf den funktionellen Status - dargestellt durch die physische Komponente des EORTC-Fragebogens - untersucht. Dabei zeigte der Ernährungszustand erneut einen Einfluss, ebenso wie Depression und Anzahl an Medikamenten pro Tag. Die negativen Auswirkungen der Mangelernährung auf den funktionellen Status und damit die physische Komponente der Lebensqualität bei onkologischen Patienten wird in verschiedenen Studien beschrieben<sup>36-37</sup>. Da die Muskelfunktionsparameter und der funktionelle Zustand signifikant miteinander korreliert waren, wurden Handkraft, Knieextension und Peak Flow in eine weitere Analyse aufgenommen. Dabei verlor der Ernährungszustand jedoch seinen Einfluss. Handkraft und Peak Flow waren keine Prädiktoren für den funktionellen Status, die Knieextension hingegen schon. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass mit dem EORTC-Fragebogen erhobene Aktivitäten hauptsächlich die unteren Extremitäten beanspruchen, wie z.B. das Zurücklegen bestimmter Strecken zu Fuß, die durch die Messung der Knieextension erfasst werden.

Das Ergebnis, dass der reduzierte Ernährungszustand in dieser Studie als einziger Faktor die Muskelkraft und die physische Komponente der Lebensqualität onkologischer Patienten beeinflusst, lässt die Frage aufkommen, ob eine alleinige Ernährungstherapie die Muskelfunktion verbessern kann und somit einen positiven Einfluss auf den funktionellen Status von Tumorpatienten erwarten lässt<sup>38</sup>. Während in einer Studie von Van Bokhorst de van der Schueren et al. der Effekt einer enteralen Ernährungsintervention zwar eine höhere physische Lebensqualität in der Interventionsgruppe zur Folge hatte, konnten Handkraft und subjektives Empfinden

der physischen Leistungsfähigkeit nicht verbessert werden <sup>39</sup>. In einer Studie von Ravasco et al. mit Patienten mit Kolorektal- und Kopf-Hals-Tumoren unter Radiotherapie, war Malnutrition mit niedrigeren funktionellen Scores assoziiert. Nach einer Intervention mit individualisierter Ernährungsberatung wiesen diese Patienten zu Therapieende im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bessere Lebensqualität, speziell bei den Funktionsskalen, auf<sup>40</sup>. Die Wichtigkeit einer adäquaten Ernährungstherapie zum Erhalt der physischen Funktion wird auch von Isenring et al. unterstrichen. In einer Studie zu Ernährungsintervention während Radiotherapie bei Patienten mit gastrointestinalen und Kopf-Hals-Tumoren wurde eine schnellere Kompensation des funktionellen Status unter Ernährungstherapie beobachtet, während Patienten ohne Ernährungssupport weiter auf dem reduzierten Funktionsniveau verblieben. Beide Studiengruppen verloren an Gewicht, wobei die Interventionsgruppe den Gewichtsverlust schneller wieder aufholte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die fettfreie Masse (FFM) in der Gruppe mit konventioneller Behandlung abnahm, während die Interventionsgruppe etwas an FFM zulegte <sup>37</sup>.

Da der Inflammationsmarker CRP (C-reaktives Protein) in der vorgestellten Studie nur in einer Subgruppe von Patienten vorhanden war, bleibt eine Aussage zum Einfluss auf die Muskelfunktion schwierig. Untersuchungen zeigen, dass die Inflammation eine wesentliche Rolle für die Muskeldegradation und den Kraftverlust spielt – was den Fokus auf therapeutische Interventionsmöglichkeiten mit immunmodulierenden Substanzen lenkt. Eine Untersuchung zum Einsatz nichtsteroidaler Antirheumatika in Kombination mit Ernährungstherapie führte zu einer verbesserten Energiebilanz, einem gesteigerten Körperfettanteil und einer verbesserten physischen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Kachexie bei soliden Tumoren <sup>41</sup>. Ähnlich positive Effekte werden auch unter Gabe von oralen Supplementen mit Omega-3-Fettsäuren beschrieben, die zudem mit weniger Nebenwirkungen einhergehen <sup>42</sup>. Die Datenlage zur Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren ist jedoch nicht einheitlich, weitere qualitativ hochwertige Studien sind nötig, um den Nutzen besser beurteilen zu können.

Während die Auswirkungen einer Ernährungstherapie auf den funktionellen Status mäßig gut untersucht sind, sind die Effekte von physischem Training auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue bei Patienten während und nach Tumortherapie sehr gut beschrieben<sup>43</sup>. Sowohl kurzfristige Intervention mit Ausdauer- und Krafttraining<sup>44</sup>, also auch Langzeit-Rehabilitation mit Krafttraining zeigen positive Effekte (verbesserte physische Performance – kardiopulmonale Funktion, Muskelkraft, verminderte Fatigue-Scores, Lebensqualität)<sup>45</sup>.

Die Zukunft der Ernährungstherapie des onkologischen Patienten liegt daher wohl in einem multimodalen Therapieansatz, bei dem eine optimale Nährstoffversorgung angestrebt wird, die Inflammation medikamentös oder mit Hilfe von speziellen Nährstoffen reduziert wird und ein begleitendes körperliches Training den Muskelabbau aufhält bzw. den Muskelaufbau soweit als möglich unterstützt.

### **Studie 3**

Gerade bei älteren Bewohnern von Langzeitpflegeeinrichtungen ist Mangelernährung ein häufiges Problem, dem vielfältige Ursachen zu Grunde liegen. Dies verlangt nach einfachen und effektiven Therapieoptionen. Ein Therapieansatz ist die Erhöhung der Nährstoffdichte durch die Anreicherung von Mahlzeiten mit natürlichen Lebensmitteln oder Zugabe von Protein-, Fett- oder Kohlenhydratkonzentraten<sup>46</sup>. Mahlzeitenanreicherung ist kosteneffektiv und wird zudem von älteren Menschen oft besser akzeptiert als Trinknahrung<sup>47-48</sup>. Während eine Cochrane Metaanalyse zum Effekt von Trinknahrung eine Reduktion der Mortalität bei mangelernährten Patienten zeigte<sup>49</sup>, wurde in unterschiedlichen Interventionsstudien mit enteraler Ernährung auch ein Effekt auf den funktionellen Zustand mangelernährter Senioren beobachtet<sup>38</sup>. In Studien zur Nahrungsanreicherung konnte zwar eine Erhöhung der Substratzufuhr und eine Verbesserung des Ernährungszustandes beobachtet werden<sup>46-47</sup>, die Effekte auf Funktionsparameter und die Lebensqualität wurden jedoch bisher noch nicht untersucht. Im Rahmen der dritten Arbeit dieser Dissertation sollte der Effekt einer 3-monatigen Intervention mit protein- und energieangereicherter Kost und Zwischenmahlzeiten auf den Ernährungszustand

und den funktionellen Zustand von älteren Seniorenheimbewohnern mit Risiko für Mangelernährung evaluiert werden.

Von Bedeutung war in dieser Studie vor allem das Ergebnis, dass die Senioren in der Interventionsgruppe ihre Handmuskelkraft erhalten konnten, während diese sich in der Kontrollgruppe signifikant verringerte. Dieses Resultat kann als positiv gewertet werden, da in einem Kollektiv alter und gebrechlicher Seniorenheimbewohner eine größtmögliche Erhaltung der Kraft und Mobilität oberste Priorität hat. Studien, die den Effekt von Trinknahrung auf die Muskelfunktion bei älteren Menschen untersuchen, kommen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während Payette et al. mit einer 16-wöchigen Intervention mit Trinknahrung bei selbständig lebenden Senioren keinen Effekt auf die Muskelkraft erzielte<sup>50</sup>, konnte in Studien mit einer poststationären Supplementation mit Trinknahrung, eine verbesserte Handkraft beobachtet werden<sup>51-53</sup>. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Studienteilnehmer während des vorangegangenen Krankenhausaufenthaltes einen Kraftverlust erlitten hatten, der durch die Rückkehr in die gewohnte Umgebung und durch die physische Stimulation durch Aktivitäten des täglichen Lebens wie Selbstpflege, Hausarbeit, etc. wieder aufgeholt wurde. Dies wird durch eine Studie von Fiatarone et al. unterstützt, die einen Muskelaufbau bei gebrechlichen Senioren in Kombination mit einem Muskeltraining beobachten konnte, während eine Ernährungsintervention ohne Trainingseinheiten keinen Effekt erzielte<sup>54</sup>. Günstige Auswirkungen auf andere Parameter des funktionellen Status wie Peak Flow, Barthel Index und der physischen Komponente der Lebensqualität durch die Ernährungsintervention konnten in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden.

Obwohl die Proteinaufnahme in der vorliegenden Studie in der Interventionsgruppe signifikant höher war, konnte die Energieaufnahme trotz Anreicherung der Mahlzeiten und Bereitstellung von energiereichen Zwischenmahlzeiten nicht substantiell gesteigert werden. Ein Grund dafür könnte die sättigende Wirkung einer Anreicherung mit Protein und Fett sein. Sowohl in der Praxis, als auch in Studien wird von Appetitminderung und Sättigungsgefühl nach Zufuhr von Trinknahrung berichtet<sup>55</sup>. In Untersuchungen, die die Auswirkungen von Protein- und Fettgaben auf

den Appetit und die Nahrungszufuhr älterer Menschen beobachten, zeigt sich, dass zwar die höhere Energiedichte keinen Effekt auf die nachfolgende Nahrungszufuhr hat, der Zeitraum zur nächsten Mahlzeit allerdings entscheidend ist. Deswegen gilt für die Praxis die Empfehlung, energiereiche Snacks oder Trinknahrungen spätestens eine Stunde vor den Hauptmahlzeiten einzunehmen, um einen negativen Effekt auf die Gesamtkalorienzufuhr zu vermeiden<sup>56</sup>. Obwohl in der vorliegenden Studie die Empfehlung gegeben wurde die Snacks als Zwischenmahlzeit einzunehmen, könnte der sättigende Effekt von Snacks und angereicherten Mahlzeiten doch zu groß gewesen sein. Deshalb ist ein Ansatz, der in zukünftigen Untersuchungen zur Nahrungsanreicherung auf jeden Fall umgesetzt werden sollte, die Verkleinerung von Portionsgrößen bei gleichzeitiger Anhebung der Nährstoffdichte. Mit dieser Strategie konnte Barton et al. beispielsweise eine 25%ige Steigerung der Energiezufuhr bei älteren hospitalisierten Patienten erzielen<sup>46</sup>. Studien zur Ernährungsintervention zum Muskelaufbau bei älteren Menschen zeigen, dass auch der Auswahl der Substrate Beachtung geschenkt werden sollte. So wird gezeigt, dass für die Stimulation der Muskelproteinsynthese beim älteren Menschen im Besonderen die Menge der verabreichten essenziellen Aminosäuren ausschlaggebend ist und dabei vor allem die Aminosäure Leucin positive Effekte zu haben scheint<sup>57</sup>.

Um den Nutzen einer Nahrungsanreicherung auf den Erhalt der Muskelfunktion bei älteren Menschen abzusichern, wären Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen sinnvoll. Eine signifikante Steigerung von Muskelfunktion und funktionellem Status ist jedoch wahrscheinlich nur durch einen multimodalen Therapieansatz zu erzielen, bei dem eine ernährungstherapeutische Versorgung gemeinsam mit körperlicher Betätigung die Intervention darstellt.

## **Ausblick**

Zusammenfassend zeigen die vorgestellten Studien (I) eine Assoziation zwischen Depression und Malnutrition bei älteren Pflegeheimbewohnern, (II) einen Einfluss der Mangelernährung auf die Muskelfunktion beim onkologischen Patienten sowie (III) einen moderaten Effekt der Nahrungsanreicherung auf die Muskelfunktion von älteren Pflegeheimbewohnern.

Sowohl für Tumorpatienten als auch für ältere Menschen scheint eine multimodale Therapie ein sinnvoller Interventionsansatz zu sein. Bei depressiven älteren Patienten sollten daher nicht nur die Möglichkeiten der medikamentösen, sondern auch der Ernährungstherapie ausgeschöpft werden. Studien bei mangelernährten Tumorpatienten sollten zukünftig die Auswirkungen einer Kombination der drei Komponenten - ausreichende Nahrungszufuhr, Kontrolle der Inflammation und körperliches Training – sowohl auf den Ernährungs- als auch auf den funktionellen Zustand untersuchen. Ebenso scheint bei gebrechlichen älteren Menschen eine Ernährungstherapie begleitet von körperlichem Training am effektivsten zu sein hinsichtlich einer verbesserten Substratutilisation sowie einem Muskelerhalt bzw. -aufbau. Aus diesem Grund sollte diese Kombination Eingang in den Klinik- und Heimalltag finden.

## Literaturverzeichnis

1. Max Rubner-Institut. *Nationale Verzehrstudie II, Ergebnisbericht, Teil 1*, 2008.
2. Knoll K, Hauner H. Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland - Eine aktuelle Krankheitskostenstudie. *Adipositas*. 2008;2(4):204-210.
3. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernaehr Med*. 2003;28(Supplement 1):S10-S25.
4. Pirlich M, Schütz T, Norman K, et al. The German hospital malnutrition study. *Clinical nutrition*. 2006;25(4):563-572.
5. Volkert D. Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungszustand, Energie- und Substratstoffwechsel im Alter. *Aktuel Ernaehr Med*. 2004;29:190-197.
6. Bartholomeyczik S, Reuther S, Luft L, et al. Prävalenz von Mangelernährung, Maßnahmen und Qualitätsindikatoren in deutschen Altenpflegeheimen – erste Ergebnisse einer landesweiten Pilotstudie. *Gesundheitswesen*. 10.03.2010 (EFirst).
7. Altman D. Changes in gastrointestinal, pancreatic, biliary, and hepatic function with aging. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19(2):227-234.
8. Morley J. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *The American Journal of Clinical Nutrition*. October 1, 1997 1997;66(4):760-773.
9. Cederholm T, Jägren C, Hellström K. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *The American journal of medicine*. 1995;98(1):67-74.
10. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clinical nutrition*. 2008;27(1):5-15.
11. Amarantos E, Martinez A, Dwyer J. Nutrition and quality of life in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(Spec No 2):54-64.
12. Dewys W, Begg C, Lavin P, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69(4):491-497.
13. Tisdale M. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):862-871.



14. Deans C, Wigmore S. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2005;8(3):265-269.
15. Fredrix E, Soeters P, Wouters E, Deerenberg I, von Meyenfeldt M, Saris W. Effect of Different Tumor Types on Resting Energy Expenditure. *Cancer Research*. November 15, 1991 1991;51(22):6138-6141.
16. Vigano A, Dorgan M, Buckingham J, Bruerra E, Suarez-Almazor M. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med*. 2000;14(5):363-374.
17. DiPietro L, Anda R, Williamson D. Depressive symptoms and weight change in a national cohort of adults. *Int J Obes*. 1992;16:745-753.
18. Morley J, Kraenzle D. Causes of weight loss in a community nursing home. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:583.
19. German L, Feldblum I, Bilenko N. Depressive symptoms and risk for malnutrition among hospitalized elderly. *Nutr Health Aging*. 2008;12:313-318.
20. Cabrera M, Mesas A, Garcia A, Andrade S. Malnutrition and Depression among Community-dwelling Elderly People. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2007;8(9):582-584.
21. Jongenelis K, Pot A, Eisses A, Beekman A, Kluiters H, Ribbe M. Prevalence and risk indicators of depression in elderly nursing home patients: the AGED study. *Journal of affective disorders*. 2004;83(2):135-142.
22. Stewart R, Hirani V. Relationship Between Vitamin D Levels and Depressive Symptoms in Older Residents From a National Survey Population. *Psychosom Med*. September 1, 2010 2010;72(7):608-612.
23. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *Journal of Internal Medicine*. 2008;264(6):599-609.
24. Almeida O, Marsh K, Alfonso H, Flicker L, Davis T, Hankey G. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Annals of Neurology*. 2010;68(4):503-510.

25. Skarupski K, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans D, Morris M. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr.* August 1, 2010 2010;92(2):330-335.
26. Gariballa S, Forster S. Effects of dietary supplements on depressive symptoms in older patients: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Clinical nutrition.* 2007;26(5):545-551.
27. Thomas P, Hazif-Thomas C, Clement J. Influence of antidepressant therapies on weight and appetite in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2003;7:166-170.
28. Riechelmann R, Burman D, Tannock I, Rodin G, Zimmermann C. Phase II Trial of Mirtazapine for Cancer-Related Cachexia and Anorexia. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine.* March 1, 2010 2010;27(2):106-110.
29. Biesalski H, Bischoff S, Puchstein C, eds. *Ernährungsmedizin.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
30. Webber A, Martin J, Harker J, Josephson K, Rubenstein L, Alessi C. Depression in Older Patients Admitted for Postacute Nursing Home Rehabilitation. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005;53(6):1017-1022.
31. Eisses A, Kluiters H, Jongenelis K, Pot A, Beekman A, Ormel J. Risk indicators of depression in residential homes. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2004;19(7):634-640.
32. Norman K, Schütz T, Kemps M, Lübke HJ, Lochs H, Pirlich M. The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clinical nutrition.* 2005;24(1):143-150.
33. Lopes J, Russell D, Whitwell J, Jeejeebhoy K. Skeletal muscle function in malnutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition.* October 1, 1982 1982;36(4):602-610.
34. Kurabayashi M, Jeyaseelan R, Kedes L. Doxorubicin represses the function of the myogenic helix-loop-helix transcription factor MyoD. Involvement of Id gene induction. *Journal of Biological Chemistry.* February 25, 1994 1994;269(8):6031-6039.

35. Visovsky C. Muscle Strength, Body Composition, and Physical Activity in Women Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. *Integrative Cancer Therapies*. September 1, 2006 2006;5(3):183-191.
36. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal P, Camilo M. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Supportive Care in Cancer*. 2004;12(4):246-252.
37. Isenring E, Capra S, Bauer J. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004;91(3):447-452.
38. Stratton R, Green C, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Oxon: CABI Publishing; 2003.
39. van Bokhorst-de van der Schueren M, Quak J, von Blomberg-van der Flier B, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*. February 1, 2001 2001;73(2):323-332.
40. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2003;67(2):213-220.
41. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, Körner U, Lindholm E. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer*. 2004;100(9):1967-1977.
42. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer*. 2004;90(5):996-1002.
43. Dimeo F, Schmittl A, Fietz T, et al. Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Annals of Oncology*. August 1, 2004, 15(8):1237-1242.

44. Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Annals of Oncology*. August 1, 2008;19(8):1495-1499.
45. De Backer I, Vreugdenhil G, Nijziel M, Kester A, van Breda E, Schep G. Long-term follow-up after cancer rehabilitation using high-intensity resistance training: persistent improvement of physical performance and quality of life. *Br J Cancer*. 2008;99(1):30-36.
46. Barton A, Beigg C, Macdonald I, Allison S. A recipe for improving food intakes in elderly hospitalized patients. *Clinical nutrition*. 2000;19(6):451-454.
47. Ödlund Olin A, Armyr I, Soop M, et al. Energy-dense meals improve energy intake in elderly residents in a nursing home. *Clinical nutrition*. 2003;22(2):125-131.
48. Simmons S, Zhuo X, Keeler E. Cost-effectiveness of nutrition interventions in nursing home residents: a pilot intervention. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(5):367-372.
49. Milne A, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. . 2009;15(2).
50. Payette H, Boutier V, Coulombe C, Gray-Donald K. Benefits of nutritional supplementation in free-living, frail, undernourished elderly people: a prospective randomized community trial. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(8):1088-1095.
51. Edington J, Barnes R, Bryan F, et al. A prospective randomised controlled trial of nutritional supplementation in malnourished elderly in the community: clinical and health economic outcomes. *Clinical nutrition*. 2004;23(2):195-204.
52. Price R, Daly F, Pennington C, McMurdo M. Nutritional Supplementation of Very Old People at Hospital Discharge Increases Muscle Strength: A Randomised Controlled Trial. *Gerontology*. 2005;51:179-185.
53. Persson M, Hytter-Landahl Å, Brismar K, Cederholm T. Nutritional supplementation and dietary advice in geriatric patients at risk of malnutrition. *Clinical nutrition*. 2007;26(2):216-224.

54. Fiatarone M, O'Neill E, Ryan N, et al. Exercise Training and Nutritional Supplementation for Physical Frailty in Very Elderly People. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(25):1769-1775.
55. Fiatarone Singh M, Bernstein M, Ryan A, O'Neill E, Clements K, Evans W. The effect of oral nutritional supplements on habitual dietary quality and quantity in frail elders. *J Nutr Health Aging*. 2000;4(1):5-12.
56. Irvine P, Mouzet J, Marteau C, et al. Short-term effect of a protein load on appetite and food intake in diseased mildly undernourished elderly people. *Clinical nutrition*. 2004;23(5):1146-1152.
57. Norman K, Bauer J, Smoliner C, Lochs H, Pirlich M. Bedeutung der Proteinzufuhr bei der Entstehung und Behandlung der Sarkopenie. *Aktuel Ernahrungsmed*. 23.07.2009 2009;34(EFirst):171,177.

## Anteilerklärung

Christine Smoliner hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Smoliner C, Norman K, Wagner KH, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition and depression in the institutionalised elderly. British Journal of Nutrition, 2009 Dec; 102(11):1663-7

90 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Konzeption der Studie
- Durchführung der Datenerhebung
- Datenanalyse
- Verfassen des Manuskripts

Publikation 2: Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. Clinical Nutrition 2010Oct;29(5):586-91

35 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit bei der Konzeption der Studie
- Mithilfe bei der Datenerhebung
- Datenmanagement
- Datenanalyse und kritische Kommentare

Publikation 3: Smoliner C, Norman K, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. Nutrition. 2008 Nov-Dec;24(11-12):1139-44.

90 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Konzeption der Studie
- Koordination der Intervention
- Durchführung der Datenerhebung
- Datenanalyse
- Verfassen des Manuskripts

Christine Smoliner  
Promovendin

## **Publikationen**

Die Publikationen werden in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht, da kein Nutzungsrecht für eine Zweitveröffentlichung vorliegt.

Smoliner C, Norman K, Wagner KH, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition and depression in the institutionalised elderly. *British Journal of Nutrition*, 2009 Dec; 102(11):1663-7

Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2010 Oct;29(5):586-91

Smoliner C, Norman K, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. *Nutrition*. 2008 Nov-Dec;24(11-12):1139-44

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## PUBLIKATIONSLISTE

### ERSTAUTORSCHAFTEN

---

**Smoliner C**, Norman K, Wagner KH, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition and depression in the institutionalised elderly. *Br J Nutr.* 2009 Dec; 102(11):1663-7.

**Smoliner C**, Norman K, Pirlich M. No benefit of omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn's disease. *Z Gastroenterol.* 2009 Apr;47(4):381-2.

**Smoliner C**, Norman K, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. *Nutrition.* 2008 Nov-Dec; 24(11-12):1139-44.

**Smoliner C**, Norman K, Pirlich M. Prevention of Colorectal Cancer: Novel Aspects Regarding Dietary Fibre Intake. *Z Gastroenterol.* 2008 Feb; 46(2):223-4.

**Smoliner C**, Norman K, Pirlich M. Does Coffee protect the liver? *Z Gastroenterol.* 2007; 45(1):87-88.

### KOAUTORSCHAFTEN

---

Tannen A, Schuetz T, **Smoliner C**, Lahmann N, Dassen T. Care problems and nursing interventions related to oral intake in German Nursing homes and hospitals. A descriptive multicenter study. *Int J Nurs Stud.* 2011 Oct 17. [Epub ahead of print]

Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin Nutr.* 2010 Oct; 29(5):586-91.

Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, **Smoliner C**, Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010 Sep; 92(3):612-9.

Norman K; Bauer J; Smoliner C; Lochs H; Pirlich M. Role of Protein in the Etiology and Treatment of Sarcopenia. *Aktuel Ernährungsmed* 2009; 34(4): 171-177.

Norman K, **Smoliner C**, Pirlich M. Benefits of a nocturnal nutritional supplementation in liver cirrhosis. *Z Gastroenterol.* 2008 Nov; 46(11):1331-2.

Norman K, **Smoliner C**, Kilbert A, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the Bioelectrical Impedance Vector Analysis. *Br J Nutr* 2008 Sep; 100(3):590-5.

Norman K, **Smoliner C**, Pirlich M. Benefits of a Nocturnal Nutritional Supplementation in Liver Cirrhosis, *Z Gastroenterol* 2008; 46(11): 1331-1332

Norman K, **Smoliner C**, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Is Bioelectrical Impedance Vector Analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition* 2007 23: 7-8 564 – 569

Norman K, Stobäus N, **Smoliner C**, Lochs H, Pirlich M. Effects of Nutritional Therapy on Body Composition and Function. *Aktuel Ernaehr Med* 2007; 32: 99 -103

## BUCHKAPITEL

---

**Smoliner C**, *Ernährung in der Altenpflege*, Herausgeber: Claudia Menebröcker, Elsevier Verlag, 2007

**Smoliner C**, *Mangelernährung - Problemerkennung und pflegerische Versorgung*, Herausgeber: Antje Tannen, Tanja Schütz, Kohlhammer Verlag, In Press

## ABSTRACTS

---

Stobäus N, Norman K, Zocher D, **Smoliner C**, Pirlich M, Lochs H. A Simple Biophysical Parameter Reflecting Disease Severity in GI Cancer Patients, Pages A-227 Gastroenterology 2009 Volume 136, Issue 5, Supplement 1, Digestive Disease Week 2009 Chicago, Illinois

Norman K, Zocher D, Stobäus N, **Smoliner C**, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition Is An Independent Risk Factor for Muscle Weakness and Impaired Functional Status in Cancer Patients Pages A-539 Gastroenterology 2009 Volume 136, Issue 5, Supplement 1 Digestive Disease Week 2009 Chicago, Illinois

Stobäus N, Norman K, Zocher D, **Smoliner C**, Lochs H, Pirlich M. Mangelernährung – ein unabhängiger Risikofaktor für Muskelschwäche und einen verschlechterten funktionellen Status bei onkologischen Patienten, Akt Ernähr Med 2009; 34 ERNÄHRUNG 2009. Gemeinsame Dreiländertagung der DGEM, AKE und GESKES

Kilbert A, Norman K, **Smoliner C**, Lochs H, Pirlich M. Muskelfunktion bei mangelernährten Patienten mit gutartigen gastroenterologischen Erkrankungen. 7. Dreiländertagung der DGEM, AKE und GESKES, June 12-14 2008 Hamburg. Aktuel Ernaehr Med 2008; 32: 146.

Norman K, Stobäus N, **Smoliner C**, Freudenreich M, Schütz T, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Enterale Ernährung verbessert funktionelle Parameter bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. 7. Dreiländertagung der DGEM, AKE und GESKES, June 12-14 2008 Hamburg. Aktuel Ernaehr Med 2008; 32: 152.

**Smoliner C**, Norman K, Scheufele R, Hartig W, Pirlich M, Lochs H. Nutzen einer Nahrungsanreicherung für den Ernährungszustand und den funktionellen Status von gebrechlichen älteren Pflegeheimbewohnern mit Risiko der Mangelernährung. 7. Dreiländertagung der DGEM, AKE und GESKES, June 12-14 2008 Hamburg. Aktuel Ernaehr Med 2008; 32: 153.

Norman K, **Smoliner C**, Stobaeus N, Schuetz T, Lochs H, Ockenga J, Pirlich M. Early Enteral Nutrition Improves Functional Parameters in Liver Cirrhosis. Digestive Disease Week 2008 San Diego, California. Gastroenterology 2008 Volume 134, Issue 4, Supplement 1; A-563-564.

Norman K, **Smoliner C**, Stobäus N, Schütz T, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Enterale Ernährung verbessert funktionelle Parameter bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. 63. Jahrestagung der DGVS, Oct. 1-4 2008, Berlin. Z Gastroenterol 2008; 46: 1042.

**Smoliner C**, Norman K, Scheufele R, Pirlich M, Lochs H. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. 30th ESPEN Congress, Sept 13-16 2008 Florence, IT. *Clinical Nutrition Supplements* 2008; 3(Suppl. 1): 62.

**Smoliner C**, Buhner S, Norman K, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Increased Intestinal Permeability in Malnourished Patients with Liver Cirrhosis. *Digestive Disease Week 2008 San Diego, California. Gastroenterology* 2008; 134, Issue 4, Supplement 1 : A-229-230, Poster of distinction

Norman K, Buhner S, Friedrich U Schelwies K, **Smoliner C**, Ngan Luu T, Lochs h, Ockenga j, Pirlich M: Enhanced Intestinal Permeability in Liver Cachexia. ASPEN Tagung 2007 in Phoenix, Arizona, USA. *JPEN* 2008, 31: 35.

Norman K, Zocher D, Szramek A, **Smoliner C**, Stobäus K, Wruck U, Lochs H, Pirlich. Einflussfaktoren auf den funktionellen Zustand bei onkologischen Patienten. 6. Gemeinsame Dreiländertagung der DGEM, AKE und GESKES, Innsbruck, 31.5.-02.06.07. *Akt Ernähr Med* 2007; 32: 138.

**Smoliner C**, Norman K, Bühner S, Friedrich-Pagels U, Schelwies K, Lochs H, Ockenga J, Pirlich M. Mangelernährung bei Leberzirrhose ist mit einer erhöhten Dünndarmpermeabilität assoziiert. 6. Gemeinsame Dreiländertagung der DGEM, AKE und GESKES, Innsbruck, 31.5.-02.06.07. *Akt Ernähr Med* 2007; 32: 14d1

Norman K, Buhner S, Friedrich U Schelwies K, **Smoliner C**, Ngan Luu T, Lochs H, Ockenga J, Pirlich M: Enhanced Intestinal Permeability in Liver Cachexia. ASPEN Tagung 2007 in Phoenix, Arizona, USA. *JPEN* 2008, 31: 35.

Norman K, Bühner S, **Smoliner C**, Friedrich U, Schelwies K, Ockenga J, Pirlich M. Erhöhte Dünndarmpermeabilität bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Mangelernährung. 62. Jahrestagung der DGVS, Sept 12.-15 2007, Bochum. *Z Gastroenterologie* 2007; 45: 771.

**Smoliner C**, Norman K, Kilbert A, Lochs H, Pirlich M. Bioelectrical Impedance Vector Analysis as a tool in differentiating between well- and malnourished gastroenterology patients. *Clinical Nutrition* 2007, 2: Suppl. 2, p117. Outstanding Abstract am Kongress der europäischen Gesellschaft für parenterale und enterale Ernährung (ESPEN) 2007 in Prag, Tschechische Republik.

Norman K, Zocher D, Szramek A, **Smoliner C**, Stobäus N, Wruck U, Lochs H, Pirlich M. Einflussfaktoren auf den funktionellen Zustand bei onkologischen Patienten. 6. Gemeinsame Dreiländertagung der DGEM, AKE und GESKES, Innsbruck, 31.5.-02.06.07. *Akt Ernähr Med* 2007; 32: 138.

**Smoliner C**, Norman K, Bühner S, Friedrich-Pagels U, Schelwies K, Lochs H, Ockenga J, Pirlich M. Mangelernährung bei Leberzirrhose ist mit einer erhöhten Dünndarmpermeabilität assoziiert. 6. Gemeinsame Dreiländertagung der DGEM, AKE und GESKES, Innsbruck, 31.5.-02.06.07. *Akt Ernähr Med* 2007; 32: 14d1

Zocher D, Norman K, Szramek A, Stobbäus N, **Smoliner C**, Wruck U, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Factors influencing functional status in cancer patients. 29th ESPEN Congress, Sept. 8-11, Prague, Czech Republic. *Clinical Nutr Supplements* 2007; 2: 119

**Smoliner C**, Norman K, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Depression in nursing home residents – is depression an ignored risk factor for impairment of nutritional status and quality of life? 28th ESPEN congress October 19-22 2006, Istanbul. ESPEN Abstract Book 2006, page 66.

Norman K, **Smoliner C**, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Impaired functional status and quality of life is associated with malnutrition in the elderly. 28th ESPEN congress October 19-22 2006, Istanbul. ESPEN Abstract Book 2006, page 153.

Norman K, **Smoliner C**, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Zusammenhang zwischen Ernährungszustand, Funktionalität und Lebensqualität bei älteren Heimbewohnern. 5. Dreiländertagung der DGEM, AKE, GESKES. June 1-3 2006, Berlin. Akt Ernähr Med 2006; 31 (3): 153

## **VORTRÄGE**

---

**Smoliner C**. 'Depression als Risikofaktor für Adipositas und Kachexie', Eingeladener Vortrag auf der edi-Tagung (ernährung, diätetik, infusionstherapie), Berlin 2011

**Smoliner C**, Norman K, Wagner KH, Lochs H, Pirlich M. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. Freier Vortrag auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin, Hamburg 2008

**Smoliner C**, Norman K, Wagner K, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Is Phase Angle of Value in Assessing Nutritional and Functional Status in the Elderly? Freier Vortrag auf der ASPEN-Clinical Nutrition Week 2007 in Phoenix, USA.

## **PREISE UND STIPENDIEN**

---

Erasmus Stipendium für das Studium an der Universidad Autónoma de Madrid, 2002/2003

Stipendium für kurzfristige wissenschaftliche Arbeiten im Ausland der Universität Wien, 2005

Oecotrophica Preis 2007 des VDOE (Verband der Oecotrophologen Deutschlands) für die Diplomarbeit: 'Auswirkungen des Ernährungszustandes auf den funktionellen Status bei Bewohnern eines Seniorenheims'

Poster of distinction auf der Digestive Disease Week der Amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie (AGA) 2008 in San Diego, USA

Outstanding Abstract am Kongress der Europäischen Gesellschaft für Parenterale und Enterale Ernährung (ESPEN) 2007 in Prag, Tschechische Republik.

## **Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Christine Smoliner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Risikofaktoren, Folgen und Therapie der Malnutrition am Beispiel des geriatrischen und des onkologischen Patienten‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

06.Juni 2011

Christine Smoliner

## **Danksagung**

Allen voran gilt der Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Pirlich, der mir die Durchführung der Doktorarbeit in seiner Arbeitsgruppe ermöglichte. Herzlichen Dank für die Förderung und die fachlich als auch menschlich kompetente Betreuung während dieser Zeit. Danken möchte ich dem ehemaligen Institutsvorstand der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie Herrn Prof. Dr. med. Herbert Lochs für die Ermöglichung der Durchführung der Doktorarbeit an der Klinik. Ein besonderes Dankeschön gilt meiner ehemaligen Kollegin Frau Dr. rer. medic. Kristina Norman. Durch ihre Erfahrung, ihre Ansprechbarkeit und Diskussionsbereitschaft, war sie mir in fachlicher und persönlicher Hinsicht eine große Unterstützung. Danke für motivierende und wegweisende Gespräche. Für die bereitwillige Auskunft in Fragen der Diätetik und den Austausch hinsichtlich der praktischen Aspekte der Ernährungstherapie möchte ich mich bei Frau Manuela Freudenreich herzlich bedanken. Auch den anderen, teilweise temporären Mitgliedern der Arbeitsgruppe - Nicole Stobäus, Judith Reiss, Daniela Zocher, Anne Kilbert ein herzliches Dankeschön für die gute Zusammenarbeit.

Meine tiefe Dankbarkeit möchte ich gegenüber meinen Eltern ausdrücken, die mich während der Zeit meiner Doktorarbeit in allen Bereichen unterstützt haben. Meinen Geschwistern Annelies und Martin gilt der Dank für das offene Ohr, die Motivation und das Interesse, das sie der Arbeit entgegengebracht haben. Lieben Dank auch an Herrn Dr. med. Dr. phil. Dominik Bach, der mir durch kritische Fragen immer wieder neue Sichtweisen hinsichtlich des wissenschaftlichen Arbeitens eröffnet hat. Zum Schluss ein Dankeschön an alle Freunde, allen voran Frieda Melcher, die mich in den unterschiedlichen Phasen der Doktorarbeit unterstützt und begleitet haben.