

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

# **Katabolie und Muskelfunktion**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Nicole Bracke  
aus Lutherstadt Wittenberg

Gutachter:     1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Ockenga  
                  2. Priv.-Doz. Dr. med. E. Shang  
                  3. Priv.-Doz. Dr. N. Rayes

Datum der Promotion:     21. April 2009

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Im Rahmen einer katabolen Stoffwechsellage, in dem dem Organismus nicht ausreichend Energie von Außen zugeführt wird, erfolgt die Energiebereitstellung über einen Abbau körpereigener Substanzen (1). Hierbei wird vorwiegend Muskelmasse abgebaut (6, 82). Der dabei als Nebenprodukt entstehende, für den Körper toxische Aminostickstoff wird in Harnstoff umgewandelt (11, 12) und zu einem großen Anteil mit dem Urin ausgeschieden (13). Entsprechend bietet es sich an, mit Hilfe der Harnstoffproduktionsrate (HPR) die metabolische Situation und das Ausmaß einer Katabolie zu charakterisieren (14, 15, 16). Dieses ist von klinischer Bedeutung, da ein Abbau von körpereigener Substanz zu einer Mangelernährung führt, die mit einer höheren Morbidität und z.T. auch Mortalität assoziiert ist (24, 31, 32). Studien zur HPR sind selten und oft älteren Jahrgangs (15, 16, 19, 20), schließen nur wenige Probanden ein, die überwiegend männlichen Geschlechts und zudem oft fortgeschrittenen Alters sind. Daher gilt es als Ziel dieser Studie, die HPR als Verfahren in der Diagnostik einer Katabolie zu validieren sowie mögliche Einflussfaktoren zu eruieren.

**Methodik:** Es konnten hierzu 72 gastroenterologische Patienten (39 Männer, 33 Frauen) untersucht werden. Nach dem Subjective Global Assessment (SGA), einer etablierten Methode zur Erfassung einer Mangelernährung (39), wurden die Patienten in mangelernährt (SGA B & C) und nicht mangelernährt (SGA A) unterteilt (39). Die HPR wurde als Maß für einen bestehenden Proteinabbau bestimmt. Eine zusätzliche Einschätzung der Muskelmasse erfolgte durch Messung des Kreatinin-Höhen-Index (CHI), durch Bestimmung der Körperzellmasse (BCM) mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) sowie durch Ermittlung anthropometrischer Parameter, hier insbesondere Oberarmumfang (OAU), Armmuskelumfang (AMU) und Armmuskelfläche (AMA). Die Muskelfunktion wurde mit Hilfe von einfachen Bedsidetests (Jamar<sup>®</sup>, Vitalograph<sup>®</sup>) ermittelt.

**Ergebnis:** Das Durchschnittsalter unterschied sich zwischen den Geschlechtern signifikant voneinander ( $p=0,000$ ). So waren Männer durchschnittlich 61 +/- 14 Jahre, Frauen 48 +/- 15 Jahre alt. Mangelernährt

nach dem SGA waren zum Aufnahmezeitpunkt 62,5% der Patienten. Die SGA-Gruppen unterschieden sich in Geschlechts- und Altersverteilung nicht signifikant voneinander und stellten damit gut vergleichbare Untersuchungsgruppen dar. Unter den Mangelernährten differierten die Werte der HPR zwischen den Geschlechtern signifikant voneinander ( $HPR_{\text{Männer}}: 15,1 \pm 9,9 \text{ g/d}$  vs.  $HPR_{\text{Frauen}}: 10,7 \pm 6,4 \text{ g/d}$ ,  $p=0,040$ ). So wiesen mangelernährte Frauen kaum (nur bei 28,6%) eine pathologisch erhöhte HPR auf. Eine Wechselbeziehung zwischen Geschlecht und Ernährungszustand nach SGA konnte entsprechend nachgewiesen werden ( $p=0,002$ ). Die HPR zeigte einen geschlechtsunabhängigen positiven Zusammenhang mit dem CHI (unter Männern:  $r=0,753$ ,  $p=0,000$ ; unter Frauen:  $r=0,657$ ,  $p=0,001$ ). Unter den Frauen war weiterhin ein Zusammenhang mit der BCM ( $r=0,531$ ,  $p=0,002$ ) sowie mit der AMA und dem AMU ( $r=0,495$ ,  $p=0,004$ ) nachweisbar.

Beim Vergleich der HPR mit den Muskelfunktionstests zeigte sich bei den Frauen eine positive Korrelation zwischen den Peak flow-Werten und der HPR ( $r=0,350$ ,  $p=0,050$ ), bei den Männer im Gegensatz dazu eine negative, die jedoch keine statistische Signifikanz annahm ( $r= -0,299$ ,  $p=0,076$ ). Bezüglich der Handkraft existierte bei den Männern eine statistisch signifikante negative Korrelation mit der HPR ( $r= -0,353$ ,  $p=0,048$ ).

Die HPR korrelierte weder mit der aktuellen Protein- noch Kalorienzufuhr/kg Körpergewicht. Bei einem Vergleich enteral ernährter Patienten mit einer Kontrollgruppe ohne Ernährungsintervention im Matched Design ergab sich ein signifikant unterschiedlicher Mittelwert der HPR zwischen beiden Gruppen unter den Männern ( $HPR_{\text{nicht ernährt}}: 23,4 \pm 6,3 \text{ g/d}$ ,  $HPR_{\text{ernährt}}: 12,4 \pm 2,7$ ;  $p=0,010$ ).

**Schlussfolgerung:** Die HPR spiegelt den endogenen Proteinabbau wieder, der überwiegend in der Muskulatur erfolgt. Die Tatsache, dass die HPR bei mangelernährten Männern und Frauen Unterschiede aufweist, offenbart unterschiedliche, geschlechtsspezifische metabolische Reaktionen auf katabole Zustände. Dieser Umstand war in der bisherigen Literatur nur lückenhaft beschrieben. Daher bedarf es weiterer Charakterisierung und Evaluation, inwieweit dieses bei der Diagnostik und Therapie einer Mangelernährung zu berücksichtigen ist.

## Abstract

**Introduction:** In catabolic situations, when energy supply is not sufficient, energy are derived from body stores (1). In the first place skeletal muscle mass is used (6, 82). This results in a production of toxic ammoniac (11, 12) which is excreted as urea (13). Therefore urea production rate (UPR) has been suggested to be an excellent marker of the metabolic situation and the extent of catabolism (14, 15, 16). Malnutrition may result which is associated with increased morbidity and mortality (24, 31, 32). Data on UPR are rare and incomplete and derived mostly from elderly men (15, 16, 19, 20). This study aims to investigate whether UPR is a valid marker of catabolic situations and to evaluate potential risk factors.

**Methods:** 72 gastroenterological patients (39 men and 33 women) were studied. Malnutrition was assessed by the Subjective Global Assessment (SGA) (39). UPR was used as a marker of protein catabolism. Muscle mass was also estimated using the creatine height index and anthropometric measurements such as upperarm circumference (OAU), arm muscle circumference (AMU) and arm muscle area (AMA). Body cell mass (BCM) was assessed by bioelectrical impedance analysis (BIA).

Muscle function was assessed as hand grip strength with dynamometer (Jamar<sup>®</sup>) and peak flow (Vitalograph<sup>®</sup>).

**Results:** Age was significantly different between men and women. (men: 61 +/- 14 and women 48 +/- 15 years,  $p=0,000$ ). 62,5 % of the patients were classified malnourished (SGA B+C). Malnourished patients were not significantly different in regard to age or gender distribution. In the malnourished patients, UPR values differ significantly between men and women ( $UPR_{men}$ : 15,1 +/- 9,9 g/d vs.  $UPR_{women}$ : 10,7 +/- 6,4 g/d,  $p=0,040$ ). Only 28.6 % of the malnourished women exhibited an increased UPR. An association between gender and nutritional status according to SGA was observed ( $p=0,002$ ). UPR was associated with the CHI independently from gender (in men:  $r=0,753$ ,  $p=0,000$ ; in women:  $r=0,657$ ,  $p=0,001$ ). An association was observed in women between UPR and BCM ( $r=0,531$ ,  $p=0,002$ ), as well as AMA ( $r=0,495$ ,  $p=0,004$ ).

Comparing UPR with the muscle function tests, a positive correlation between the peak flow values and UPR ( $r=0,350$ ,  $p=0,050$ ) was seen in women whereas men tended to exhibit a negative correlation ( $r= -0,299$ ,  $p=0,076$ ). Hand grip strength correlated with UPR in men ( $r= -0,353$ ,  $p=0,048$ ).

There was no association between UPR and protein intake as well as energy intake. Comparing patients with enteral nutrition and patients without nutritional assessment in matched design UPR values differ significantly in men ( $UPR_{\text{not nourished}}: 23,4 \pm 6,3$  g/d,  $UPR_{\text{nourished}}: 12,4 \pm 2,7$ ;  $p=0,010$ ).

**Conclusion:** UPR reflects the endogenous protein degradation which occurs predominantly in the muscle. There are differences of the UPR between malnourished men and women which imply gender related metabolic reactions to catabolic stimuli. This has hitherto not been described adequately in the literature. It therefore requires further characterisation and evaluation whether the gender related differences should be taken into account in the diagnosis and therapy of malnutrition

Schlagwörter:

Harnstoffproduktionsrate, Handkraft, Peak flow, Subjective Global Assessment, geschlechtsspezifische Unterschiede, Kreatininausscheidung, Kreatinin-Höhen-Index, bioelektrische Impedanzanalyse, Anthropometrie

Keywords:

Urea production rate, Grip strength, Peak flow, Subjective Global Assessment, gender differences, Urinary Creatinine production, Creatinine-High-Index, Bioelectrical impedance analysis, Anthropometry

# Inhaltsverzeichnis

<b>Widmung</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>11</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>13</b>
1.1 HINTERGRUND	13
1.2 KLINISCHE BEDEUTUNG	16
1.3 FRAGESTELLUNG	17
<b>2 Methodik</b>	<b>18</b>
2.1 DURCHFÜHRUNG	18
2.2 PATIENTEN	19
2.3 BASISDOKUMENTATION	19
2.4 ERMITTLUNG EINER KATABOLIE	19
2.4.1 Harnstoffausscheidung	19
2.4.2 Harnstoffproduktionsrate (HPR)	20
2.4.3 Stickstoffbilanz (N-Bil), Protein- / Kalorienzufuhr	20
2.5 ERHEBUNG DES ERNÄHRUNGSZUSTANDES	20
2.5.1 Körpergröße	20
2.5.2 Übliches Körpergewicht	21
2.5.3 Subjective Global Assessment (SGA)	21
2.5.4 Gewicht und Body Maß Index (BMI)	22
2.5.5 Anthropometrische Parameter	22
2.5.6 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)	23

2.5.7	Laborparameter	24
2.5.7.1	<i>Albumin</i>	24
2.5.7.2	<i>Präalbumin</i>	24
2.5.7.3	<i>Plasmakreatinin</i>	24
2.5.7.4	<i>Kreatininausscheidung</i>	25
2.5.7.5	<i>Kreatinin-Höhen-Index (CHI)</i>	25
2.6	ERMITTLUNG DER MUSKELFUNKTION	25
2.6.1	Lungenkraftmessungen	25
2.6.2	Handmuskelkraftmessungen	26
2.7	STATISTISCHE DATENANALYSE	26
	<b>3 Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1	WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN DIE HPR?	31
3.1.1	Geschlecht	31
3.1.2	Alter	32
3.1.3	Diagnosen	34
3.1.4	Ernährungszustand	35
3.1.5	Stickstoffbilanz, Proteinzufuhr, Kalorienzufuhr	38
3.2	WIE VERHÄLT SICH DIE HPR IM VERGLEICH ZU METHODEN ZUR EINSCHÄTZUNG DER MUSKELMASSE?	40
3.2.1	Zusammenhang zu kreatininabhängigen Laborparametern wie der Kreatininausscheidung und dem Creatinine High Index (CHI)	40
3.2.2	Zusammenhang mit anthropometrischen Werten wie OAU, AMU, AMA sowie BCM, ermittelt durch die BIA	41



3.2.3	Zusammenhang zur Muskelfunktion, ermittelt durch Muskelfunktions-Bedsidetests (Jamar <sup>®</sup> , Vitalograph <sup>®</sup> )	43
3.3	IST DIE HPR IM VERLAUF ABHÄNGIG VON DER ERNÄHRUNG ?	47
3.3.1	Einfluss der Protein- und Kalorienzufuhr	47
3.3.1.1	<i>Einfluss der Proteinzufuhr</i>	50
3.3.1.2	<i>Einfluss der Kalorienzufuhr</i>	52
3.3.2	Einfluss einer künstlichen enteralen Ernährung	54
	<b>4 Diskussion</b>	<b>59</b>
4.1	DER EINFLUSS GENERELLER FAKTOREN AUF DIE HPR	60
4.1.1	Geschlecht	60
4.1.2	Alter	63
4.1.3	Diagnosen	64
4.1.4	Stickstoffbilanz, Proteinzufuhr, Kalorienzufuhr	65
4.2	DIE ABHÄNGIGKEIT DER HPR VON DER MUSKELMASSE UND - FUNKTION	69
4.2.1	Abhängigkeit der HPR von kreatininabhängigen Laborparametern	69
4.2.2	Abhängigkeit der HPR von anthropometrischen Parametern	70
4.2.3	Zusammenhang zwischen der HPR und der Muskelfunktion	71
4.3	IST DIE HPR IM VERLAUF DURCH ERNÄHRUNG BEEINFLUSSBAR?	74
4.3.1	Einfluss von Protein- und Kalorienzufuhr	74
4.3.2	Einfluss einer enteralen Ernährung	74
	<b>5 Schlussfolgerung</b>	<b>76</b>

<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>77</b>
<b>7 Danksagung</b>	<b>87</b>
<b>8 Lebenslauf</b>	<b>88</b>
<b>9 Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>89</b>

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit in erster Linie meinen Eltern, die mich während meines Medizinstudiums stets unterstützten, wo auch immer sie es konnten, und die mir halfen, meinen Wunschweg im Leben zu gehen und mir meinen Zielberuf näher rücken zu lassen. Ohne sie würde ich noch lange nicht das erreicht haben, was ich bis jetzt erreicht habe und dafür bin ich beiden auf Immer und Ewig Dank verpflichtet.

Auch widme ich diese Arbeit denjenigen Patienten, die es mir erlaubten, sie in diese Studie zu integrieren, die bereit waren, sich all den Untersuchungen zusätzlich zu denen, die der Aufenthalt in der Klinik erforderlich machte, zu unterziehen.

## Abkürzungsverzeichnis

Alpha	Phasenwinkel
AMA	Armmuskelfläche (mm <sup>2</sup> )
AMU	Armmuskelumfang (mm)
BCM	Body Cell Mass / Körperzellmasse (kg)
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
Ca	Gastrointestinales Karzinom
CHI	Creatinine High Index (%)
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)
ECM	Extrazelluläre Masse (Kg)
ECM- BCM-Ratio	Verhältnis der ECM zur BCM
F	Körperwasserfaktor (Frauen: 0,55; Männer: 0,6)
FFM	Fettfreie Masse, bestimmt mit Hilfe der Kreatininausscheidung (kg)
HPR	Harnstoffproduktionsrate (g/d)
Hst <sub>p1</sub>	Plasmaharnstoff zu Beginn der 24h-Urinsammelperiode (mg/dl)
Hst <sub>p2</sub>	Plasmaharnstoff am Ende der 24h-Urinsammelperiode (mg/dl)
Hst <sub>u</sub>	Harnstoffausscheidung im 24h-Urin (g/d)
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht (kg)
LBM	Fettfreie Masse, bestimmt mit Hilfe der BIA
LC	Leberzirrhose

m	männlich
Mittel	Mittelwert
N-Bil	Stickstoffbilanz (g/d)
OAU	Oberarmumfang (mm)
Pa	Pankreatitis
Prot <sub>zu</sub>	Proteinzufuhr (g/d)
R	Resistanz (Ohmscher Widerstand des Gesamtkörperwassers)
R <sub>Fuß</sub>	Widerstand am Fuß (Ohm)
R <sub>Hand</sub>	Widerstand am Arm (Ohm)
R <sub>tot</sub>	Gesamtwiderstand (Ohm)
SGA	Subjective Global Assessment
THF	Trizephshautfalte (mm)
V	Volumen (l)
w	weiblich
WHO	World health organisation (Weltgesundheitsorganisation)
X <sub>c</sub>	Reaktanz (kapazitiver Widerstand durch Kondensatoreigenschaften der Zelle)

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Zur Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen biochemischen Prozesse innerhalb der Körperzellen benötigt der Organismus permanent Energie. Dazu bedarf es einer regelmäßigen und ausreichenden Zufuhr und Verwertung erforderlicher Nährstoffe (1).

Werden längere Zeit keine exogenen Nährstoffe in Form von Nahrung zugeführt, erfolgt die Energiebereitstellung durch den Abbau körpereigener Substrate (1, 2). Der Stoffwechsel wird entsprechend angepasst. Depotfette werden abgebaut (2). Der Körper bildet und nutzt vermehrt Ketonkörper als Energielieferant. Und um den Blutzuckerspiegel möglichst konstant zu halten, werden, nachdem vorhandene Glycogenreserven erschöpft sind, körpereigene Substanzen abgebaut (3).

Der Proteinabbau hat dabei einen entscheidenden Anteil (4). Er erfolgt vor allem in der Skelettmuskulatur (5, 6, 7). Hier befindet sich der größte Proteinpool im Organismus mit 40mal mehr freien Aminosäuren als im Blutplasma (8). Dieser Vorgang wird durch verschiedene Hormone gesteuert. So wird kurzfristig durch Glucagon die Freisetzung von Aminosäuren aus der Muskulatur induziert. Langfristig übernimmt dann ein erhöhtes Cortisol diese Rolle. Letzteres wird im Rahmen eines Hungerzustands vermehrt ins Blut abgegeben. Neben der Proteinfreisetzung unterstützt es zudem den weiteren Aminosäureabbau in der Leber (9). Dabei dient das Kohlenstoffgerüst der Gluconeogenese (10). Der zudem freiwerdende Aminostickstoff stellt jedoch für den Organismus eine toxische Substanz dar. Er wird zur Eliminierung in den Harnstoffzyklus eingeschleust (11, 12). Der dabei gebildete Harnstoff wird schließlich vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden (13).

Eine Einschätzung des Aminosäure-Abbaus und damit des Verlustes an Muskelmasse kann entsprechend erfolgen, indem die Menge des am Tag produzierten Harnstoffs ermittelt wird (14, 15, 16). Hierzu wird die Harnstoffproduktionsrate (HPR) bestimmt. Sie berechnet sich aus dem Plasmaharnstoff und der Harnstoffausscheidung im Urin.

Die HPR wurde erstmals 1975 von Lee als Methode zur Feststellung einer akuten Eiweißverwertungsstörung beschrieben (17). Sie galt ab diesem Zeitpunkt neben der Stickstoffbilanz nicht mehr nur als allgemeines Charakteristikum für den Eiweißstoffwechsel. Sie diene seitdem spezifischer als ein Verfahren zur Diagnostik einer katabolen Stoffwechsellage. Neben der Stickstoffbilanz galt auch sie in der Lage dazu, auftretende Stickstoffverluste, die im Rahmen einer Katabolie aus dem Abbau körpereigener Eiweiße resultieren, sicher einschätzen zu können (11, 14, 18). Dementsprechend zeigten Stickstoffbilanz und HPR in den zu dieser Frage veröffentlichten Studien auch stets einen hochsignifikanten Zusammenhang (16).

Roth erwähnte zehn Jahre später in einem Artikel, dass Harnstoffanalysen einfacher in Routinelabors zu bestimmen seien (8). Das veranlasste im Weiteren dazu, die HPR der Stickstoffbilanz vorzuziehen. Sie wurde daraufhin „...unabhängig von allen ernährungsdiagnostischen Untersuchungen per se als praxisrelevantes Untersuchungsverfahren zur Einschätzung der aktuellen Stoffwechsellage...“ beschrieben (15).

Leider existieren insgesamt zu dieser Thematik nur sehr wenige Studien, die fast durchweg älteren Jahrgangs sind:

1980 wurde eine Studie von Roth et al mit der Frage nach einer „Biochemischen Methode zur Bestimmung des klinischen Eiweißkatabolismus“ veröffentlicht (16). Sie umfasste 20 akute chirurgische Patienten. Als Ergebnis machte er die Katabolie für auftretende Stickstoffverluste verantwortlich, die während einer vorliegenden Aminosäurestoffwechselstörung anfallen. Er beschrieb zudem, dass sich der entsprechende Eiweißverlust primär und hauptsächlich im Muskelgewebe abspiele. So betrachtete er auch einen Verlust an Skelettmuskulatur als Indikator für einen abnormen Proteinstoffwechsel.

Im Jahre 1980 erschien zudem eine Studie der Arbeitsgruppe von Schulz. In dieser wurden 38 Patienten (14 Männern, 24 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 59,3 Jahren eingeschlossen. Es sollte aufgezeigt werden, dass die HPR in der Lage sei, den Zustand der Katabolie nachzuweisen (19).

1982 wollte eine Untersuchung von 35 Karzinompatienten mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren (20) und wiederum 1987 eine von lediglich 20 Patienten die HPR zur Katabolieerfassung etablieren (15).

Die zum Thema vorliegenden Studien weisen sichtbar kleine Fallzahlen, sehr unterschiedliche Grunderkrankungen, ein im Durchschnitt älteres Untersuchungskollektiv sowie eine unausgeglichene Geschlechterverteilung auf. Nun wird angenommen, dass die HPR maßgeblich von der Muskelmasse abhängt. Diese weist aber sowohl zwischen Mann und Frau als auch zwischen jung und alt durchaus starke Differenzen auf (21, 22, 23, 24). So rückt die Frage in den Vordergrund, ob die HPR auch unter verschiedenen Voraussetzungen - Geschlecht, Alter, Ernährungszustand, Erkrankungsart - eine verlässliche Methode in der Diagnostik einer katabolen Stoffwechsellage darstellt.



## 1.2 Klinische Bedeutung

Bereits 20-50% der Patienten werden zur Zeit der stationären Aufnahme als mangelernährt eingeschätzt (25). Von vornherein existiert bei diesen ein prognostisch ungünstigerer Krankheitsverlauf. Dieser ist gekennzeichnet durch ein hohes Risiko an Komplikationen (26, 27). Nur aus dem alleinigen Vorhandensein einer Mangelernährung soll statistisch eine bis zu 30% verlängerte Krankenhausverweildauer resultieren. Diese geht wiederum mit bis zu doppelt so hohen Behandlungskosten einher (28). Welche Folgen wären nun im Vergleich dazu bei einer sich zusätzlich akut verschlechternden Stoffwechselsituation zu erwarten?

Im Zustand einer Katabolie beginnt der Organismus damit, seine Körpermasse abzubauen und entsprechend zu nutzen. In diesem Zusammenhang soll unter anderem hauptsächlich Muskelgewebe umgesetzt werden. Es resultiert eine zunehmende Schwächung des Organismus. Sie kann bis zur Immobilisation fortschreiten. Eine weitere Zufuhr von Nährstoffen wird dabei zusätzlich erschwert (29). In diesem Rahmen steigt entsprechend das Risiko für das Auftreten einer Thrombose, Embolie, Pneumonie an (26, 29). Das Immunsystem wird in seiner Funktionsfähigkeit eingeschränkt (5). Das führt zu vermehrten Infektionen (30, 31). Insgesamt kann der Patient so allmählich in einen Circulus virtiosus geraten. Seine Morbidität und Mortalität steigt dabei deutlich an (24, 31, 32). Durch vermehrt erforderliche ärztliche Interventionen sowie eine daraus resultierende längere Krankenhausverweildauer ist darüber hinaus eine enorme finanzielle Zusatzbelastung für die Klinik dann unumgänglich (28).

Um den Effekt einer ernährungsmedizinischen Intervention auf die Muskelkatabolie erfassen zu können, wäre es wünschenswert, eine einfache, mit wenig Aufwand durchführbare und vor allem zuverlässige Methode zu wissen, mit der eine beginnende Katabolie diagnostizierbar ist. Dieses würde die Möglichkeit eröffnen, frühzeitig therapeutische Konsequenzen zu ziehen, um die Entstehung einer Mangelernährung entgegenzuwirken und somit den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen zu können (18, 33, 35).

### 1.3 Fragestellung

Der Stellenwert der HPR in der Diagnostik einer katabolen Stoffwechsellage ist bis heute nicht ausreichend validiert. Daher haben wir uns die folgenden Fragen gestellt:

1. Welche generellen Faktoren beeinflussen die HPR?
  - a) Geschlecht
  - b) Alter
  - c) Diagnosen
  - d) Ernährungszustand nach SGA
  - e) Stickstoffbilanz, Proteinzufuhr, Kalorienzufuhr
2. Wie verhält sich die HPR im Vergleich zu Methoden zur Einschätzung der Muskelmasse?
  - a) kreatininabhängigen Laborparametern wie der Kreatininausscheidung und dem Creatinine High Index (CHI)
  - b) anthropometrischen Werten wie Oberarmumfang (OAU), Armmuskelumfang (AMU), Armmuskelfläche (AMA) sowie Körperzellmasse (BCM), ermittelt durch die Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA)
  - c) der Muskelfunktion, ermittelt durch einfache Bedsidetests (Jamar<sup>®</sup>, Vitalograph<sup>®</sup>)
3. Ist die HPR im Verlauf durch die Ernährung beeinflussbar?
  - a) Einfluss der Protein- bzw. Kalorienzufuhr
  - b) Einfluss einer künstlichen enteralen Ernährung

## 2 Methodik

### 2.1 Durchführung

Nachdem die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegt, werden die Daten entsprechend eines vorher erarbeiteten Dokumentationsbogen ermittelt. Die Identifizierung der Patienten erfolgt dabei mittels Initialen und fortlaufender Nummer.

Primär wird der Subjective Global Assessment (SGA) erhoben, der als anerkannte Methode dient, den Probanden initial als mangelernährt beziehungsweise nicht mangelernährt zu klassifizieren (36, 37).

Die eigentliche Untersuchung erfordert zwei aufeinanderfolgende 24h-Urinsammlungen, aus denen jeweils Harnstoff und Kreatinin labortechnisch ermittelt wird, sowie jeweils zu Beginn und am Ende einer Urinsammelperiode eine Blutentnahme zur Bestimmung der Harnstoffkonzentration. Aus einer Blutentnahme werden zusätzlich Albumin, Präalbumin sowie Kreatinin analysiert. Parallel zur Urinsammlung wird jeweils ein Ernährungsprotokoll vom Patienten mit erforderlicher Unterstützung geführt. In diesem Rahmen erfolgt zudem die Erfassung weiterer Ernährungsparameter (THF, OAU, BIA) sowie die Testung der Muskelfunktion mittels Jamar<sup>®</sup> und Vitalograph<sup>®</sup>.

Die Untersuchungen werden zur Ermittlung von Verlaufsdaten während des gesamten Krankenhausaufenthaltes im Abstand von jeweils einer Woche wiederholt.

Um den Einfluss einer Ernährungsintervention zu analysieren, wurde die Gruppe von Patienten, die enteral ernährt wurde, mit einer Kontrollgruppe im Matched Design verglichen. Hierbei wurde zu jedem Patienten mit einer Ernährungsintervention ein Pendant mit vergleichbaren Eigenschaften (gleiches Geschlecht, gleiches Alter, gleiche Hauptdiagnose, gleiche SGA-Gruppe), der ebenfalls der untersuchten Studienpopulation zugehörig ist, als Kontrolle gesucht.

## **2.2 Patienten**

Die untersuchte Studienpopulation setzt sich zusammen aus stationär behandlungsbedürftigen Patienten der Station 141 der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin.

Im Zeitraum der Datensammlung werden stationär aufgenommene Patienten über Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt, vorausgesetzt sie sind mindestens 18 Jahre alt bei einer der folgenden Hauptdiagnosen: Leberzirrhose (LC), Pankreatitis (Pa), Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) (CED), eine maligne Veränderung im Gastrointestinaltrakt (Ca). Um ein deutlich schwerer erkranktes Patientenkollektiv zu erhalten, gilt als weiteres Einschlusskriterium eine voraussichtliche Krankenhausverweildauer von mindestens 10 Tagen. Ausgeschlossen werden Patienten, die es ablehnen, an der Studie teilzunehmen, bei denen eine bekannte Nierenfunktionsstörung vorliegt, die einen implantierten Defibrillator haben – Kontraindikation zur Durchführung der Bioelektrischen Impedanzanalyse – und/oder die geistig beziehungsweise körperlich so eingeschränkt sind, dass eine Durchführung der für die Studie erforderlichen Untersuchungen nicht möglich erscheint.

Die Patienten, die letztlich in die Studie eingeschlossen werden können, geben ihr schriftliches Einverständnis zum Ablauf und zur Teilnahme.

## **2.3 Basisdokumentation**

Alter und Geschlecht, Aufnahmedatum / Untersuchungstage sowie die Hauptdiagnosen und die verordneten Medikamente werden der Patientenakte entnommen und entsprechend dokumentiert.

## **2.4 Ermittlung einer Katabolie**

### **2.4.1 Harnstoffausscheidung**

Mit Hilfe von 24h-Urinsammlungen, von denen jeweils zwei pro Untersuchungsgang erfolgen, um eventuelle Sammelfehler zu verringern, wird im Labor die Harnstoffausscheidung enzymatisch bestimmt.

Sie wird im Folgenden zur Berechnung der HPR genutzt.

#### 2.4.2 Harnstoffproduktionsrate (HPR)

Mittels Plasmaharnstoff und der Harnstoffausscheidung wird die HPR wie folgt berechnet (38):

$$\text{HPR [g/d]} = \text{Hst}_u \text{ [g/d]} + ( \text{Hst}_{P2} \text{ [mg/dl]} - \text{Hst}_{P1} \text{ [mg/dl]} ) / 100 \cdot \text{KG [Kg]} \cdot \text{F}$$

Harnstoff – als Hauptprodukt des Proteinabbaus in der Leber entstehend – wird dazu ebenfalls enzymatisch im Labor jeweils aus einer Blutentnahme zu Beginn und am Ende der 24h-Urinsammlung bestimmt.

Die HPR wird innerhalb dieser Studie als Goldstandard in der Diagnostik einer Katabolie validiert. In der Auswertung gilt dabei ein Wert > 10g/d als Indikator für eine katabole Stoffwechsellaage.

#### 2.4.3 Stickstoffbilanz (N-Bil), Protein- / Kalorienzufuhr

Die Stickstoffbilanz als Differenz zwischen mit der Nahrung zugeführtem und im Urin ausgeschiedenem Stickstoff (13) wird an den Tagen, an denen Urin gesammelt wird, aus der jeweiligen Eiweißzufuhr ( $\text{Prot}_{zu}$ ) und der dazugehörigen Harnstoffausscheidung im Urin ( $\text{Hst}_u$ ) nach der folgenden Formel berechnet (2):

$$\text{N-Bil (g/d)} = \text{Prot}_{zu} \text{ [g/d]} / 6,25 - \text{Hst}_u \text{ [g/d]} / 2,143 + 2\text{g}$$

Die jeweilige Proteinzufuhr sowie Kalorienzufuhr wird computergestützt mittels Standard-Nährwerttabellen (Ebispro<sup>®</sup>) errechnet, nachdem Art und Menge der aufgenommenen Speisen und Getränke in Form eines 24h-Ernährungsprotokolls vom Patienten mit Unterstützung festgehalten worden ist.

Als pathologisch wird im Folgenden eine negative Bilanz als ein weiterer Indikator eines katabolen Zustandes betrachtet (33).

## 2.5 Erhebung des Ernährungszustandes

### 2.5.1 Körpergröße

Die Körpergröße wird mit Hilfe einer Meßlatte ermittelt, die hinter dem aufrecht

an der Wand, ohne Schuhe, auf ebenem Fußboden stehenden Patienten genau senkrecht an der Wand anliegt. Während der Patient entspannt mit geschlossenen Fersen an der Wand steht und geradeaus blickt (Frankfort-Linie), erfolgt die Messung mit einem Klemmbrett, das senkrecht zur Wand flach auf den Kopf des Probanden aufgelegt wird.

### 2.5.2 Übliches Körpergewicht

Zur Erfassung des üblichen Körpergewichts wird der Patient gefragt, was sein Gewicht vor 6 Monaten betragen hatte.

### 2.5.3 Subjective Global Assessment (SGA)

Dieser von Detsky et al 1987 konzipierte Test dient zur Einschätzung des Ernährungszustandes der Probanden anhand der Ergebnisse einer am Aufnahmetag erfolgten Befragung und körperlichen Untersuchung (39).

Es werden anamnestisch Daten bezüglich der Änderung des Gewichtes, der Nahrungszufuhr und der Leistungsfähigkeit sowie Daten bezüglich des Vorhandenseins gastrointestinaler Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, etc.) erhoben. Darüber hinaus wird der krankheitsbedingte Stress des Patienten und damit die daraus resultierende Veränderung des Nährstoffbedarfs eingeschätzt. Bei der körperlichen Untersuchung wird ein möglicher Verlust der subkutanen Fettmasse und der Muskelmasse sowie die mögliche Existenz von Ödemen wie auch Aszites mitsamt ihrer Ausprägung erfasst (39).

Aus dem Gesamteindruck erfolgt im Anschluss die subjektive Einordnung des Patienten in die Kategorie „gut ernährt“ (A), wenn keine Veränderungen erkennbar sind. Wurde die Nahrungszufuhr reduziert und/oder gibt es Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung, wird der Patient als „mäßig mangelernährt oder mit Verdacht auf Mangelernährung“ (B) bei einem Gewichtsverlust von 5-10 kg beziehungsweise als „schwer mangelernährt“ (C) bei einem Gewichtsverlust von mehr als 10 kg klassifiziert (36). Ein Hauptkriterium stellt dabei die Dynamik des Gewichtsverlaufes dar, die langfristig in den vorangegangenen sechs Monaten sowie auch tendenziell in den letzten zwei Wochen erfragt wird.

Im Weiteren werden SGA B und SGA C als Gruppe chronisch Mangelernährter

zusammengefasst analysiert.

#### 2.5.4 Gewicht und Body Maß Index (BMI)

Das Gewicht wird auf einer geeichten Waage frühmorgens nüchtern mit entleerter Blase gemessen.

Ein Gewichtsverlust von 10% innerhalb eines halben Jahres wird als signifikant betrachtet (13, 31, 40, 41).

Der BMI errechnet sich aus dem gemessenen Körpergewicht und der Körpergröße laut der Formel (42):

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Gewicht [kg]} / \text{Größe [m]}^2$$

Als Grenzwert dient in dieser Arbeit entsprechend den WHO-Richtlinien ein Wert von 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

#### 2.5.5 Anthropometrische Parameter

Die Anthropometrie setzt sich aus der Messung von Trizepshautfaltendicke (THF in mm) und Oberarmumfang (OAU in mm) zusammen.

Die THF zur Einschätzung der subkutanen Fettreserven des Körpers (43) wird dreimal mit einem geeichten Kaliper der Fa. Holtain (Crymych, UK, Messgenauigkeit von 0,2 mm) an der nichtdominanten Körperseite in mittlerer Höhe der Olecranon-Acromion-Linie gemessen (44, 45). Der Durchschnittswert dient der Errechnung des Armmuskelumfangs.

Der OAU zur Beurteilung der Skelettmuskelmasse wie auch der subkutanen Fettmasse wird als Durchschnittswert von zwei Messungen mit einem Bandmaß in mittlerer Höhe der Olecranon-Acromion-Linie ermittelt (44, 45).

Entsprechend den Formeln von Gurney und Jelliffe (43) werden im Anschluss die Arm-Muskelfläche (AMA) und der Arm-Muskelumfang (AMU) errechnet:

$$\text{AMU [mm]} = \text{OAU [mm]} - \pi \cdot \text{THF [mm]}$$

$$\text{AMA [mm}^2\text{]} = \text{AMU [mm]}^2 / 4 \cdot \pi$$

### 2.5.6 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die BIA basiert auf der Widerstandsmessung gegenüber Wechselstrom verschiedener Frequenzen (1, 5, 50, 100 kHz) bei niedriger Stromstärke (800  $\mu\text{A}$ ) im menschlichen Körper (46). Der Gesamtwiderstand (Impedanz) setzt sich dabei aus der Resistanz (R), dem ohmschen Widerstand des Gesamtkörperwassers, sowie der Reaktanz ( $X_c$ ), dem kapazitiven Widerstand, der infolge der Kondensatoreigenschaften der Zelle entsteht, zusammen (47, 48). Dabei beruht die Messung auf der unterschiedlichen Leitfähigkeit der verschiedenen Körperbestandteile. Während sich der Strom bei Frequenzen von 1 bis 5 kHz lediglich in der extrazellulären Masse ausbreitet, würden die Zellmembranen erst bei 50 kHz teilweise, bei 100 kHz schließlich gänzlich für den Strom durchdringbar werden (47, 49). Damit würde eine differenzierte Beurteilung sowohl von intra- und extrazellulärem Wasser wie auch von extrazellulärer und körperlärer Masse ermöglicht werden (49).

Nachdem der Proband 3-4 Stunden nüchtern geblieben ist, sich keiner stärkeren körperlichen Belastung unterworfen hat und mit entleerter Blase mindestens 10 Minuten flach und ausgestreckt auf dem Rücken gelegen hat, erfolgt die Messung auf der dominanten Körperseite mit einem Multifrequenzgerät (BIA-2000 M, Data Input GmbH, Niederhofheim) mittels phasensensitiver Elektronik. Während der Patient die Arme etwa  $30^\circ$ , die Beine etwa  $45^\circ$  vom Körper abgespreizt hält, wird an der Hand die sensitive Elektrode auf Höhe des Ulnarköpfchens, die Eingabeelektrode nahe den Metakarpophalangealgelenken zwischen 2. und 3. Mittelhandknochen, am Fuß entsprechend die Eingabeelektrode nahe den Metatarsophalangealgelenken, die sensitive Elektrode zwischen Malleolus mediale und laterale befestigt, nachdem die benötigten Hautstellen mit einem Desinfektionsmittel von Unreinheiten befreit worden sind. Nach Anschluss der entsprechenden Messkabel erfolgt je eine Messung bei 1, 5, 50 und 100 kHz.

Mit Hilfe der ermittelten Messwerte in der 50Hz-Frequenz kann die Körperzellmasse (BCM) aus der fettfreien Masse (LBM) wie folgt errechnet werden (50):



$$\text{LBM (kg)} = ( 0,69 \times \text{H}^2 / \text{R} + 0,8 ) / 0,732$$

In der Studie wird lediglich die BCM miteinbezogen, die sich aus der Gesamtheit aller O<sub>2</sub>-verbrauchenden, kaliumreichen und glucoseoxidierenden Zellen zusammensetzt (48, 51). Sie gilt als ein gutes Maß der Skelettmuskelmasse (52).

## 2.5.7 Laborparameter

### 2.5.7.1 Albumin

Albumin, das von der Leber synthetisiert wird, reguliert den onkotischen Druck. Es dient zudem als Transportprotein für Enzyme, Hormone, Bilirubin, freie Fettsäuren, Spurenelemente, Aminosäuren und Medikamente und weist eine antioxidative Wirkung auf (4, 53).

Die in diese Arbeit eingehenden Werte ermittelt das zuständige Labor photometrisch mit Hilfe der Bromcresol grün - Methode.

Als pathologisch werden Werte <3,5 g/l betrachtet (54).

### 2.5.7.2 Präalbumin

Präalbumin ist ein Transportprotein für das Hormon Thyreoid (40), weshalb es in der Literatur auch als Transthyretin bezeichnet wird.

Präalbumin, das immuntobidimetrisch vom Labor bestimmt wird, gilt in dieser Studie bei Werten unter 30 mg/l als Indikator einer vorliegenden Mangelernährung (55).

### 2.5.7.3 Plasmakreatinin

Kreatinin entsteht irreversibel aus Kreatin, das zu 98% im Muskel vorkommt und dem es in Form von Kreatinphosphat als Energiespeicher dient (56).

Da Kreatinin bei Nierengesunden zwar abhängig von der Muskelmasse (56), aber dennoch konstant gebildet wird (57), gilt dieser Laborwert, der nach der Jaffé-Methode bestimmt wird, auch als Marker für die glomeruläre Filtrationsleistung der Niere (58, 59).

#### 2.5.7.4 Kreatininausscheidung

Das täglich gebildete Kreatinin wird zu einem bestimmten Teil renal ausgeschieden (56, 60). Der entsprechende Wert, der enzymatisch im über 24 Stunden gesammelten Urin im Labor bestimmt wird, soll in der Lage sein, die Skelettmuskelmasse einzuschätzen (56, 57, 61):

#### 2.5.7.5 Kreatinin-Höhen-Index (CHI)

Dieser Index gilt als weiterer Marker für die Skelettmuskelmasse (40).

Errechnet wird er wie folgt (62):

$$\text{CHI [\%]} = 100 \cdot \frac{\text{urea [mg/d]}}{(\text{Körpergröße [cm]} - 100) \cdot \text{Faktor (m 23 / w 17)}}$$

## 2.6 Ermittlung der Muskelfunktion

### 2.6.1 Lungenkraftmessungen

Es werden Peak-flow-Messungen durchgeführt, an denen die Atemhilfsmuskulatur in ihrer Funktion erfasst werden soll.

Die Messung des maximalen expiratorischen Flusses erfolgt mit einem einfachen, relativ preiswerten Peak-flow-Messgerät (Handspirometer, Vitalograph®), das über eine genormte Feder verfügt, der eine kleine, bewegliche Markierung vorgelagert ist.

Durch einen kräftigen Atemstoß wird diese Feder gedehnt und die Markierung bis zur maximal erreichten Ausdehnung vorgeschoben. Der erreichte Wert kann anschließend auf der Skala abgelesen werden.

Da der ermittelte Wert entscheidend von der Mitarbeit des Probanden abhängt (63), erfolgt in dieser Studie jeweils eine dreimalige Messung. Der Maximalwert, der am ehesten dem maximalen Funktionswert entspricht, geht letztlich in die Auswertung ein.

## 2.6.2 Handmuskelkraftmessungen

Um die Skelettmuskelfunktion einschätzen zu können, wird die Messung der maximalen Handkraft mittels Dynamometer Jamar<sup>®</sup> (Preston Bissell Health Care Cooperation) angewendet.

Die Messung erfolgt am dominanten Arm in sitzender Position bei im Ellenbogen rechtwinklig flektiertem Arm. Der Patient wird aufgefordert, den Messhandgriff so kräftig wie nur möglich zu drücken. Dieses wird dreimal in Folge ausgeführt, wobei zwischen den Messungen jeweils eine Pause von etwa 15 Sekunden eingehalten wird. Der Maximalwert wird schließlich für die Datenanalyse verwendet, da er am wahrscheinlichsten dem wahren Maximum der Handkraft entspricht (64).

## 2.7 Statistische Datenanalyse

Die Daten werden mit den computergestützten Statistikprogrammen SPSS<sup>®</sup> (Version 11.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) sowie SAS<sup>®</sup> (Version 8.1, SAS Institute, Cary, NC, USA) analysiert.

Eine vergleichende Beschreibung der Stichprobe erfolgt mit dem Mann-Whitney-U-Test, dem Kruskal-Wallis-Test sowie der Varianzanalyse für unverbundene Stichproben. Zur statistischen Analyse von Häufigkeiten wird der Chi-Quadrat-Test angewendet. Um Rückschlüsse auf die Stärke und Richtung eines Zusammenhanges zweier Variablen ziehen zu können, wird die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho genutzt.

Signifikante Unterschiede werden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ , hoch signifikante bei  $p < 0,005$  angenommen, der genaue p-Wert wird im Text angeführt.

Box Plots werden graphisch zum Vergleich zweier Gruppen herangezogen. Zusammenhänge zweier Variablen werden mit Hilfe von Streudiagrammen veranschaulicht. Zur sichtbaren Beschreibung der Population dienen zudem Kreis- und Balkendiagramme.

### 3 Ergebnisse

Die Daten für diese prospektive Studie wurden in der Zeit vom Mai 2002 bis zum März 2003 erhoben.

Von 584 stationär aufgenommenen, mindestens 18 Jahre alten Patienten mit einer der erforderlichen Hauptdiagnosen konnten letztlich 72 in die Studie integriert werden. 512 Patienten mussten ausgeschlossen werden (voraussichtlicher Aufenthalt < 10Tage n = 466, fehlende Einwilligung n = 28, physische/ psychische Unfähigkeit n = 17, fehlende Deutschkenntnisse n = 1).

Die Studienpopulation setzt sich aus 39 Männern und 33 Frauen zusammen. Das durchschnittliche Alter unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern signifikant voneinander ( $p=0,000$ ). Es beträgt unter den Männern im Durchschnitt 61, unter den Frauen 48 Jahre.

Am Aufnahmetag liegt der durchschnittliche Albuminwert bei  $3,5 \pm 0,7$  g/dl. Der Wert ist dabei bei 54,3% der Männer und bei 37,5% der Frauen erniedrigt. Dies kann auf eine vorliegende Mangelernährung hinweisen. Das Präalbumin, das infolge seiner kürzeren Halbwertszeit als sensiblerer Laborwert gilt, zeigt ähnliche Ergebnisse. Sein Durchschnittswert liegt bei  $19,3 \pm 8,2$ , dabei ergeben sich bei 50% der Männer sowie bei 36,8% der Frauen pathologische Erniedrigungen, die für eine Mangelernährung sprechen. Um sich ein weitreichenderes Bild von der Studienpopulation machen zu können, stehen die folgenden Tabellen zur Verfügung (Tab. 1-2).

**Tab. 1: allgemeine Parameter der Studienpopulation**

	Männer	Frauen
Patientenanzahl (n)	39	33
Klinikaufenthalt (Tage)	16 <sup>#</sup>	13
Alter (Jahre)	60,9 <sup>*</sup> +/- 13,7	47,8 +/- 15
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 <sup>#</sup> +/- 5,4	22,4 +/- 5,4
Größe (cm)	175 <sup>*</sup> +/- 7	162 +/- 6
Gewicht (kg)	78,7 <sup>*</sup> +/- 18,4	58,7 +/- 13

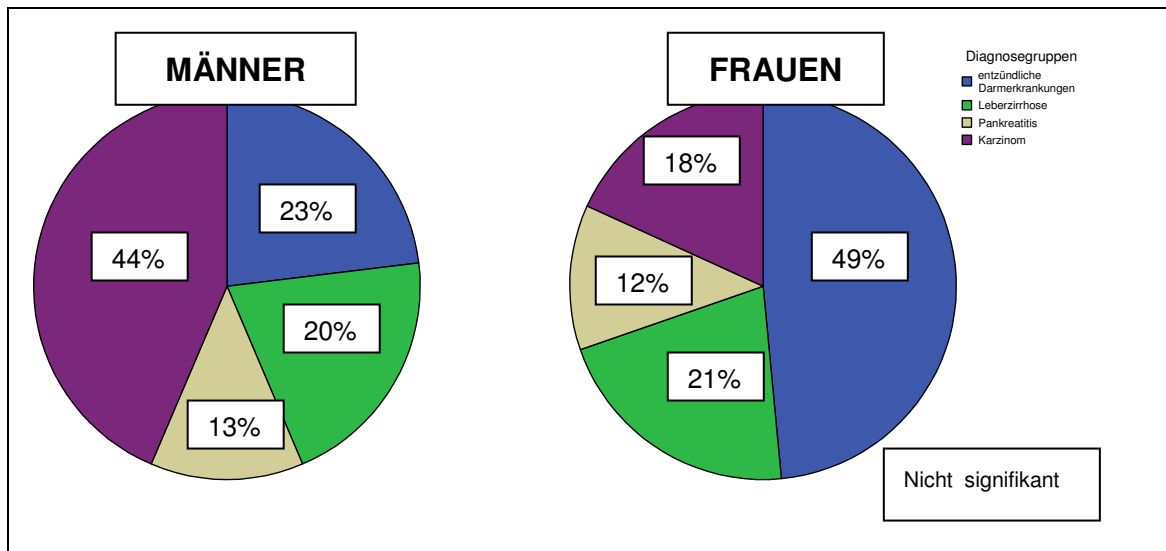
(#  $p<0,05$ ; \*  $p<0,005$ )

**Tab. 2: metabolische und ernährungsspezifische Parameter der Studienpopulation**

<b>Ernährung</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Proteinzufuhr (g/kg KG/d)	1,0 +/- 0,7	1,7 +/- 2,4
Kalorienzufuhr (kcal/kg KG/d)	28,7 +/- 15,8	38,7 +/- 27,8
<b>Anthropometrie</b>		
OAU <sub>nicht dominant</sub> (mm)	30,0 <sup>#</sup> +/- 4,4	27,0 +/- 5,2
THF <sub>nicht dominant</sub> (mm)	1,2 +/- 0,6	1,5 <sup>#</sup> +/- 0,7
AMU <sub>nicht dominant</sub> (mm)	26,2 <sup>*</sup> +/- 3	22,2 +/- 3,5
AMA <sub>nicht dominant</sub> (mm <sup>2</sup> )	55,3 <sup>*</sup> +/- 12,5	40,2 +/- 12,9
Gew.verlust in 6 Mo (%)	8,3 +/- 9,3	8,4 +/- 8,4
<b>BIA</b>		
Phasenwinkel	4,8 +/- 1	4,8 +/- 1,2
BCM (kg)	27,9 <sup>*</sup> +/- 5,6	18,3 +/- 4,6
LBM (kg)	62,1 <sup>*</sup> +/- 11,6	42,1 +/- 6,5
ECM (kg)	34,3 <sup>*</sup> +/- 8,1	23,8 +/- 6,3
ECM-BCM-Ratio	1,3 +/- 0,4	1,5 +/- 0,9
<b>Biochemische Parameter</b>		
HPR (g/d)	15,1 <sup>#</sup> +/- 9,9	10,7 +/- 6,4
Albumin (g/dl)	3,4 +/- 0,6	3,6 +/- 0,7
Präalbumin (mg/l)	17,9 +/- 8,1	20,5 +/- 8,2
Kreatinin (mg/dl)	1,0 <sup>*</sup> +/- 0,5	0,7 +/- 0,3
24h-Urinkreatinin (mg/d)	1069,5 <sup>#</sup> +/- 440,3	791,3 +/- 300,2
Stickstoffbilanz (g/d)	-6,5 +/- 11,4	0,6 +/- 15
<b>Berechnete Indices</b>		
CHI (%)	61,2 +/- 23,5	75,1 +/- 27,6
Muskelmasse <sub>24-h-Urinkreatinin</sub> (kg)	19,1 <sup>#</sup> +/- 7,9	14,1 +/- 5,4
<b>Muskelfunktionsparameter</b>		
Maximalhandkraft (N)	370,1 <sup>*</sup> +/- 91,2	240,9 +/- 66,8
Peak flow (l/min)	409,0 <sup>*</sup> +/- 110,9	310,9 +/- 63

(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )

Die unterschiedliche Diagnosenaufteilung zwischen den Geschlechtern weist keine statistische Signifikanz auf ( $p=0,070$ ; exakter Test nach Fisher) (Abb. 1).



**Abb. 1:** Dargestellt ist die Verteilung der Hauptdiagnosen nach Geschlecht getrennt

Das Alter unter den einzelnen Diagnosen differiert hoch signifikant in der gesamten Studienpopulation ( $p=0,000$ ) (Tab. 3).

**Tab. 3:** Patientenanzahl und Durchschnittsalter in den Hauptgruppen

	CED	Ca	LC	Pa
Patienten, insgesamt	25 (34,7%)	23 (31,9%)	15 (20,8%)	9 (12,5%)
Durchschnittsalter (in Jahren)	45,0* +/- 15,3	64,9 +/- 8,6	57,9 +/- 16,7	51,4 +/- 12,9

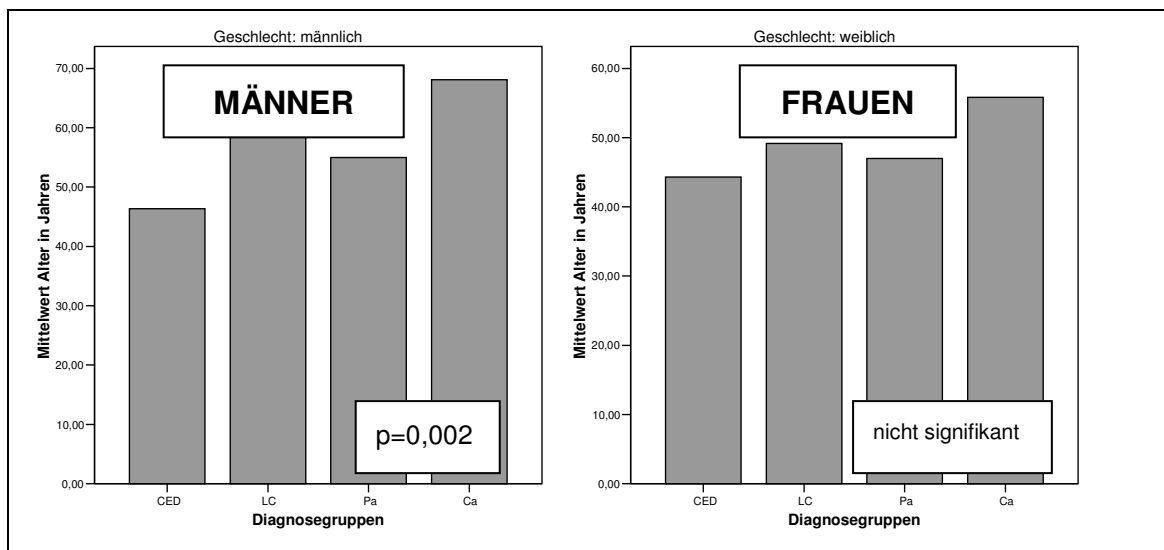
(#  $p<0,05$ ; \*  $p<0,005$ )

Bei der Betrachtung der beiden Geschlechter offenbart sich bei den Männern ein hoch signifikanter Unterschied des mittleren Alters im Diagnosenvergleich ( $p=0,002$ ). Unter den Frauen ist ein solcher nicht nachweisbar (Tab. 4) (Abb. 2).

**Tab. 4: Patientenanzahl und Durchschnittsalter in den Hauptgruppen nach Geschlecht getrennt**

	CED	Ca	LC	Pa
<b>Männer</b>	9 (36%)	17 (73,9%)	8 (53,3%)	5 (55,6%)
Durchschnittsalter (in Jahren)	46,3 <sup>#</sup> +/- 14,7	68,1 +/- 5,5	65,6 +/- 10,6	55 +/- 15,4
<b>Frauen</b>	16 (64%)	6 (26,1%)	7 (46,7%)	4 (44,4%)
Durchschnittsalter (in Jahren)	44,3 +/- 16,0	55,8 +/- 9,6	49,1 +/- 18,7	47,0 +/- 8,8

(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )

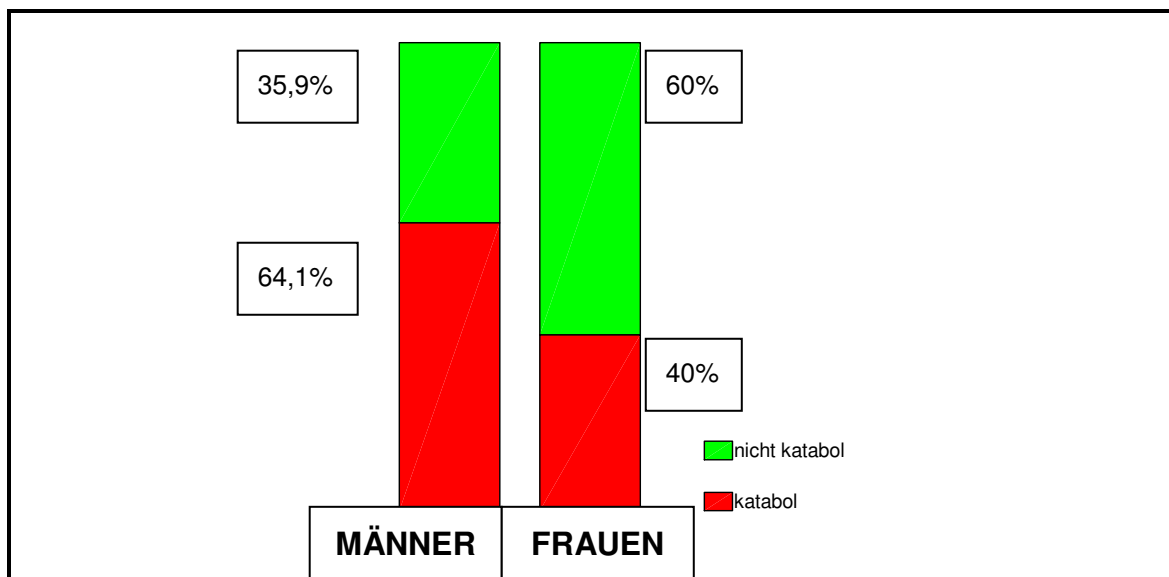


**Abb. 2: Dargestellt ist das mittlere Alter der Diagnosegruppen nach Geschlecht getrennt**

### 3.1 Welche Faktoren beeinflussen die HPR?

#### 3.1.1 Geschlecht

Die Geschlechtszugehörigkeit beeinflusst signifikant die ermittelten Werte der HPR ( $\text{Mittel}_{\text{Männer}} = 15,1 \text{ g/d} \pm 9,9$ ,  $\text{Mittel}_{\text{Frauen}} = 10,7 \text{ g/d} \pm 6,4$ ;  $p=0,038$ ). Während sich nach der HPR 64,1% der Männer bei der Erstkonsultation als katabol einstufen lassen, sind es im Gegensatz dazu nur 40% der Frauen (Abb. 3).



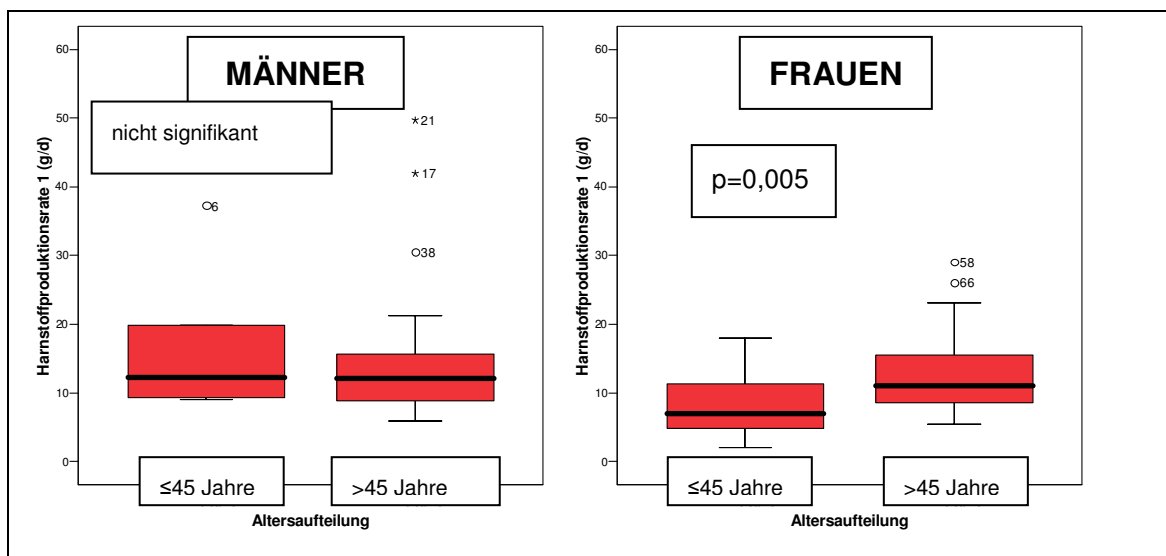
**Abb. 3** Dargestellt ist die HPR im Geschlechtervergleich



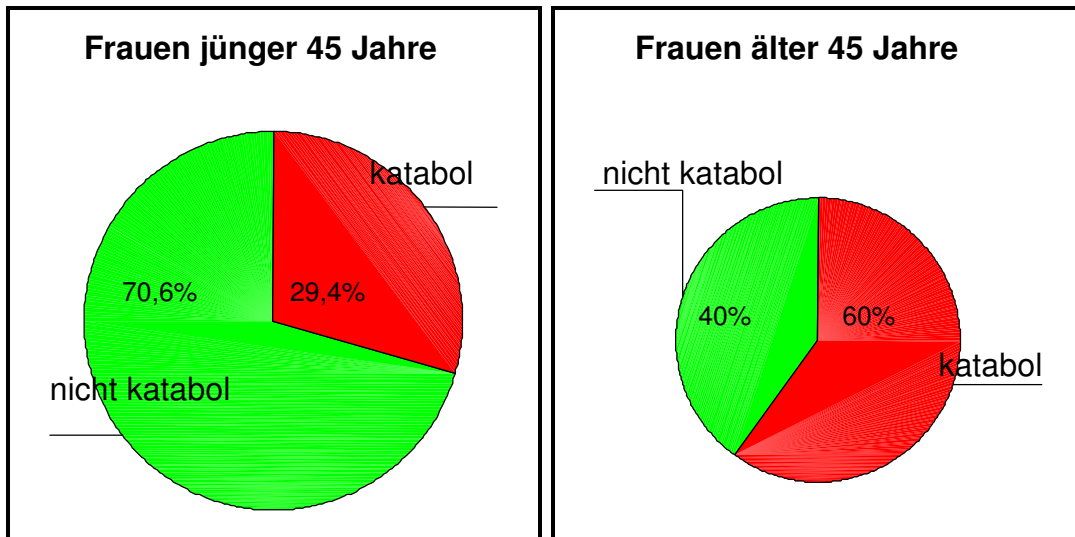
### 3.1.2 Alter

Untersucht man statistisch, ob die HPR eine Abhängigkeit zum Alter aufweist, so existieren keine großen Veränderungen innerhalb des männlichen Geschlechtes (Mittel<sub><45Jahre</sub>=16,7 g/d +/- 10,8, Mittel<sub>>45Jahre</sub>=14,8 g/d +/- 9,8; p=0,673).

Bei den Frauen sind jedoch die Werte der HPR in der Gruppe der über 45jährigen im Vergleich zu den unter 45jährigen statistisch signifikant höher (Mittel<sub><45Jahre</sub>=8,1 g/d +/- 4,5, Mittel<sub>>45Jahre</sub>=13,6 g/d +/- 7,2; p=0,005) (Abb. 4). So liegt der Anteil der Katabolen nach der HPR in der jüngeren Frauengruppe lediglich bei 29,4%, in der älteren bei im Gegensatz dazu 60,0% (Abb. 5).

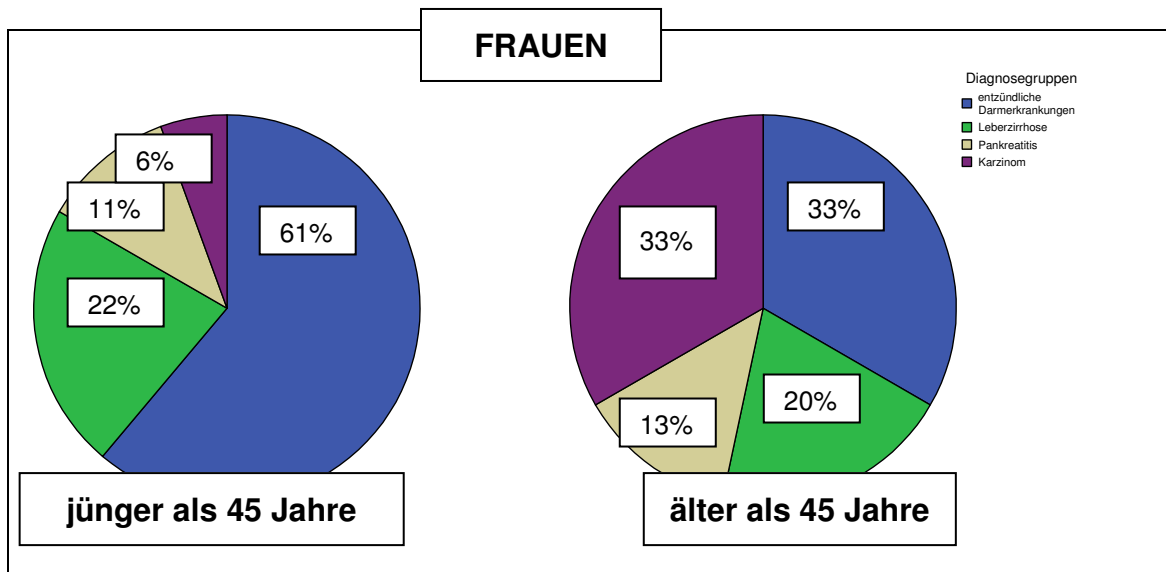


**Abb. 4:** Dargestellt ist die HPR geschlechtsgetrennt im Altersvergleich



**Abb. 5:** Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der katabolen und nicht katabolen Frauen im Altersvergleich

Die Frauen weisen dabei nach dem exakten Test nach Fisher keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Diagnosenverteilung zwischen den beiden Altersgruppen auf ( $p=0,194$ ) (Abb. 6).



**Abb. 6:** Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen unter den Frauen im Altersvergleich

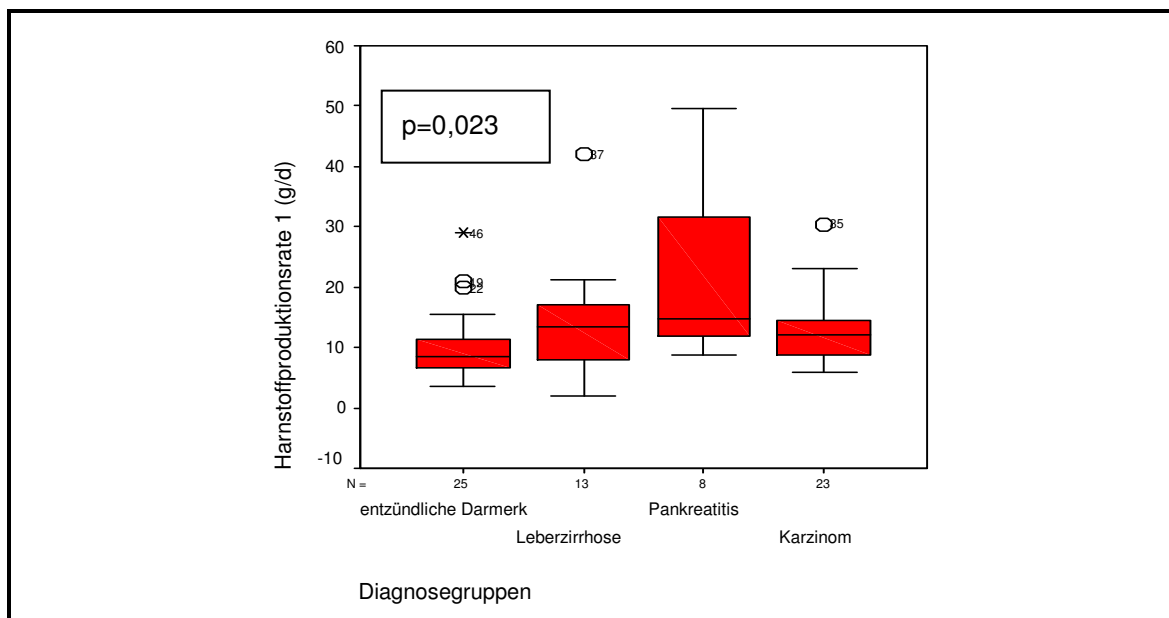
### 3.1.3 Diagnosen

Bei der Betrachtung der HPR in den vier Hauptdiagnosegruppen zeigt sich, dass Probanden mit einer Pankreatitis eine durchschnittlich höhere HPR haben. Sie heben sich damit von den anderen Diagnosegruppen ab ( $p=0,023$ ) (Tab. 5) (Abb. 7).

**Tab. 5: durchschnittliche HPR in den Hauptdiagnosen**

	<b>CED</b>	<b>Ca</b>	<b>LC</b>	<b>Pa</b>
HPR (g/d)	10,2 +/- 5,9	12,5 +/- 5,7	14,0 +/- 10,2	21,9 <sup>#</sup> +/- 14,7

(#  $p<0,05$ )



**Abb. 7: Dargestellt ist die Verteilung der HPR in den Hauptdiagnosen**

### 3.1.4 Ernährungszustand

Nach dem SGA werden die Patienten in „mangelernährt“ (SGA B&C) und „nicht mangelernährt“ (SGA A) unterteilt. Als mangelernährt werden dabei 62,5% der Probanden klassifiziert. Weder die Geschlechts- ( $p=0,502$ ) noch die Altersverteilung ( $p=0,194$ ) differieren signifikant unter diesen Gruppen (Tab. 6).

**Tab. 6: Geschlechtsverteilung und Durchschnittsalter in den SGA-Gruppen**

	<b>SGA A</b>	<b>SGA B &amp; C</b>
<b>Männer</b>	16 (41%)	23 (59%)
Durchschnittsalter	63,6 +/- 12,5 Jahre	59 +/- 14,4 Jahre
<b>Frauen</b>	11 (33,3%)	22 (66,7%)
Durchschnittsalter	50 +/- 11,4 Jahre	46,7 +/- 16,7 Jahre

**(#  $p<0,05$ ; \*  $p<0,005$ )**

Nach dem Chi-Quadrat-Test ergeben sich zudem keine signifikanten Unterschiede in der SGA-Klassifizierung zwischen den Probanden verschiedener Hauptdiagnosen ( $p=0,516$ ) (Tab. 7).

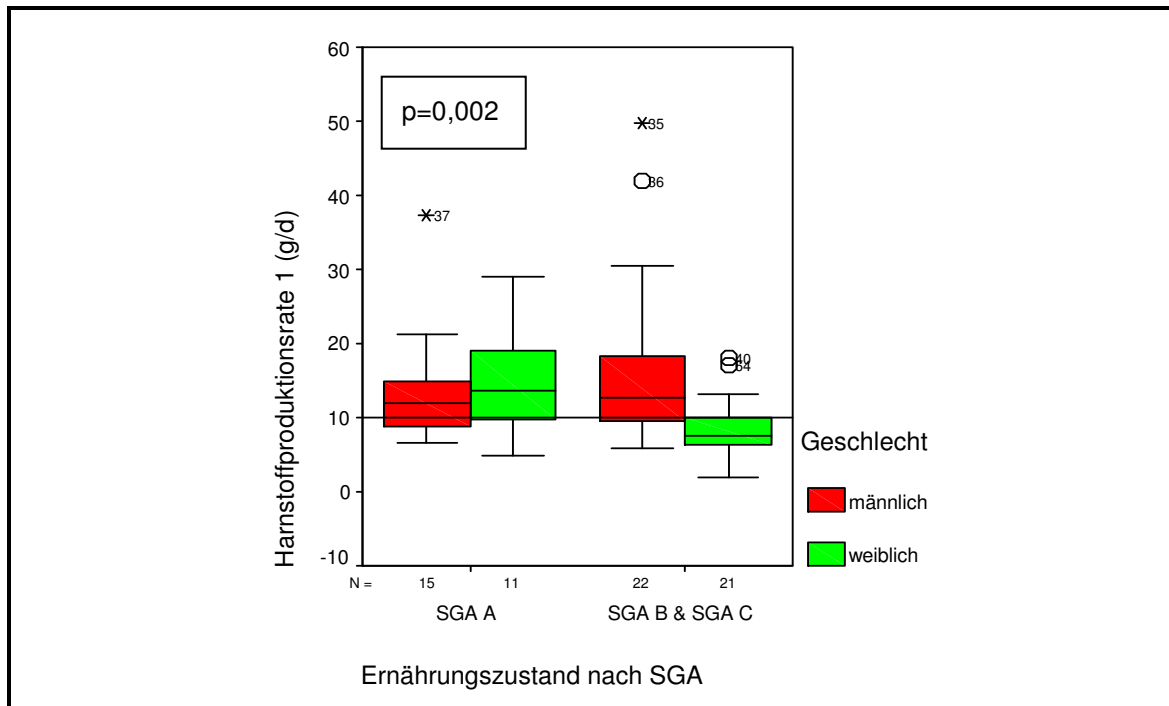
**Tab. 7: Geschlechtsverteilung und Durchschnittsalter in den Diagnosegruppen nach SGA-Gruppen getrennt**

	<b>CED</b>	<b>Ca</b>	<b>LC</b>	<b>Pa</b>
<b>SGA A</b>				
Männer (n)	14,3% (1)	77,8% (7)	83,3% (5)	60% (3)
Durchschnittsalter (in Jahren)	50,0	69,9 +/- 4,5	62,8 +/- 13	55 +/- 21
Frauen (n)	85,7% (6)	22,2% (2)	16,7% (1)	40% (2)
Durchschnittsalter (in Jahren)	45,2 +/- 7,6	58,5 +/- 12	72,0	44 +/- 5,7
<b>SGA B&amp;C</b>				
Männer (n)	44,4% (8)	71,4% (10)	33,3% (3)	50% (2)
Durchschnittsalter (in Jahren)	45,9 <sup>#</sup> +/- 15,7	66,7 +/- 6,1	70,3 +/- 2,1	55 +/- 8,5
Frauen (n)	55,6% (10)	28,6% (4)	66,7% (6)	50% (2)
Durchschnittsalter (in Jahren)	43,8 +/- 19,8	54,5 +/- 9,9	45,3 +/- 17,2	50 +/- 12,7

**(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )**

Bezüglich der HPR zeigt sich keine Differenz unter den „nicht mangelernährten“ zwischen den Geschlechtern ( $\text{Mittel}_{\text{Männer}} = 13,4 \text{ g/d} \pm 7,8$ ,  $\text{Mittel}_{\text{Frauen}} = 14,8 \text{ g/d} \pm 7,9$ ;  $p = 0,597$ ). In der Gruppe der Mangelernährten existiert diesbezüglich jedoch ein signifikanter Geschlechtsunterschied ( $\text{Mittel}_{\text{Männer}} = 16,3 \text{ g/d} \pm 11,1$ ,  $\text{Mittel}_{\text{Frauen}} = 8,5 \text{ g/d} \pm 4,3$ ;  $p = 0,040$ ).

Die univariante Varianzanalyse mit 2 Faktoren bestätigt statistisch hoch signifikant bei einem p-Wert von 0,002 eine Wechselbeziehung zwischen Geschlecht und Ernährungszustand nach SGA (Abb. 8). Es ist erkennbar, dass unter den mangelernährten Probanden nur 28,6% der Frauen, aber im Gegensatz dazu 72,7% der Männer aufgrund der HPR als katabol klassifiziert werden ( $p = 0,040$ ).



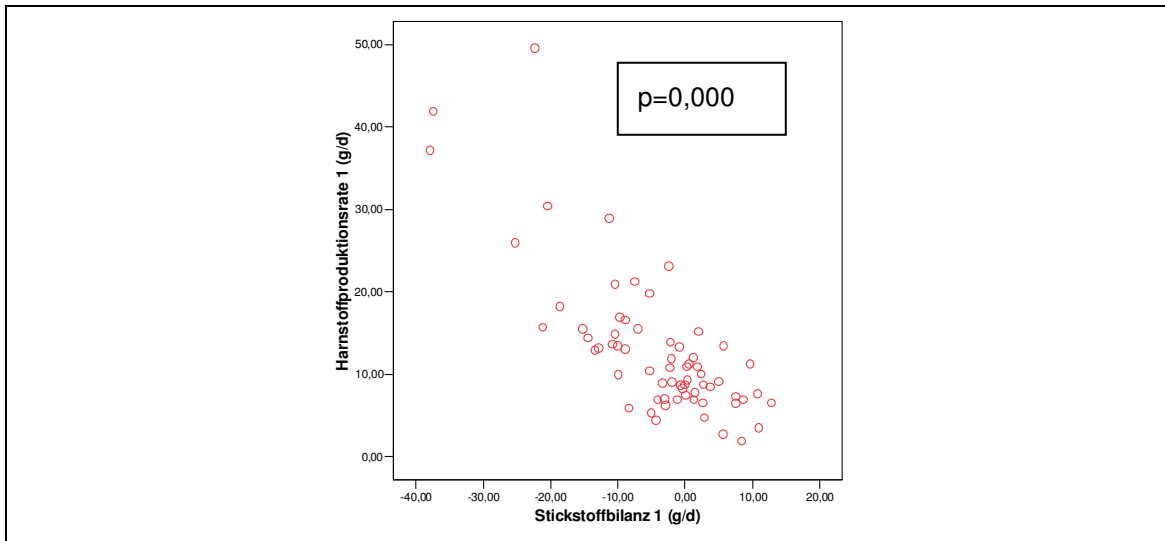
**Abb. 8:** Dargestellt ist die HPR in Wechselbeziehung zu Geschlecht und SGA

Eine Wechselbeziehung zwischen Geschlecht, SGA und Diagnosenverteilung konnte ausgeschlossen werden ( $p=0,961$ ; Varianzanalyse). Damit scheinen die Diagnosen in diesem Zusammenhang keine weitere Einflussvariable zu sein.

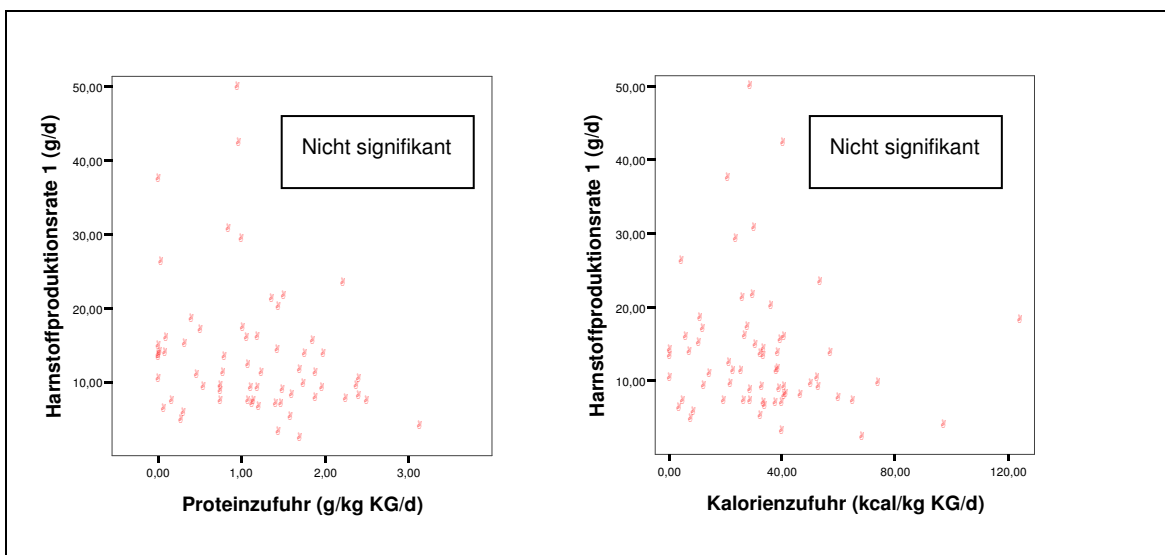
### 3.1.5 Stickstoffbilanz, Proteinzufuhr, Kalorienzufuhr

Die HPR korreliert hoch signifikant negativ mit der Stickstoffbilanz ( $r = -0,631$ ;  $p = 0,000$ ) (Abb. 9).

Sie zeigt jedoch weder einen Zusammenhang mit der aktuellen Proteinzufuhr/ kg Körpergewicht/ Tag ( $p = 0,094$ ) noch mit der aktuellen Kalorienzufuhr/ kg Körpergewicht/ Tag ( $p = 0,160$ ) (Abb. 10).



**Abb. 9:** Dargestellt ist die Beziehung zwischen der HPR und der Stickstoffbilanz



**Abb. 10:** Dargestellt ist die Beziehung der HPR zur aktuellen Proteinzufuhr/kg KG/d (links) sowie zur aktuellen Kalorienzufuhr/kg KG/d (rechts)

**Insgesamt ergeben sich daraus die folgenden statistisch signifikanten Aussagen:**

Männer haben eine höhere HPR als Frauen werden demnach nach der HPR häufiger als katabol eingestuft.

Frauen, die älter als 45 Jahre sind, werden nach der HPR häufiger katabol als Frauen unter 45 Jahre.

Frauen, die bei Aufnahme nach dem SGA als mangelernährt klassifiziert werden, stellen eine Sondergruppe dar. Sie charakterisiert sich dadurch, dass die errechneten HPR-Werte nur selten pathologische Werte annehmen.

Im Vergleich der Diagnosen ergibt sich, dass Probanden mit einer akuten Pankreatitis durchschnittlich höhere HPR-Werte haben.

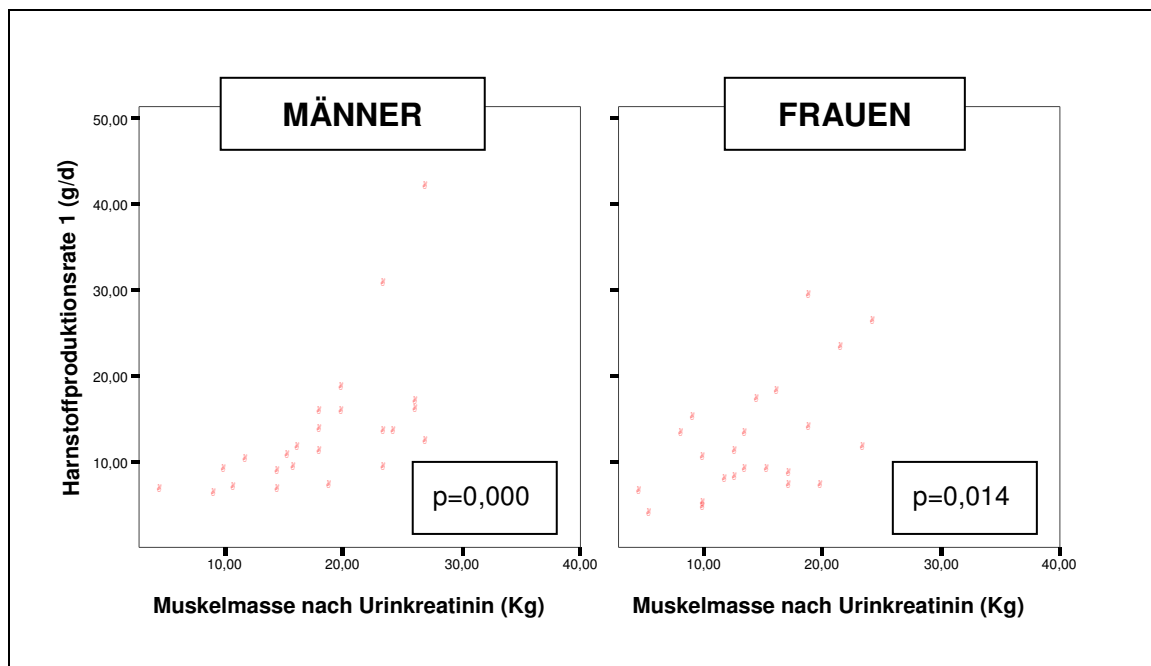
Die HPR zeigt eine Abhängigkeit zur Stickstoffbilanz, aber keine zur aktuellen Proteinzufuhr beziehungsweise Kalorienzufuhr.



### 3.2 Wie verhält sich die HPR im Vergleich zu Methoden zur Einschätzung der Muskelmasse?

#### 3.2.1 Zusammenhang zu kreatininabhängigen Laborparametern wie der Kreatininausscheidung und dem Creatinine High Index (CHI)

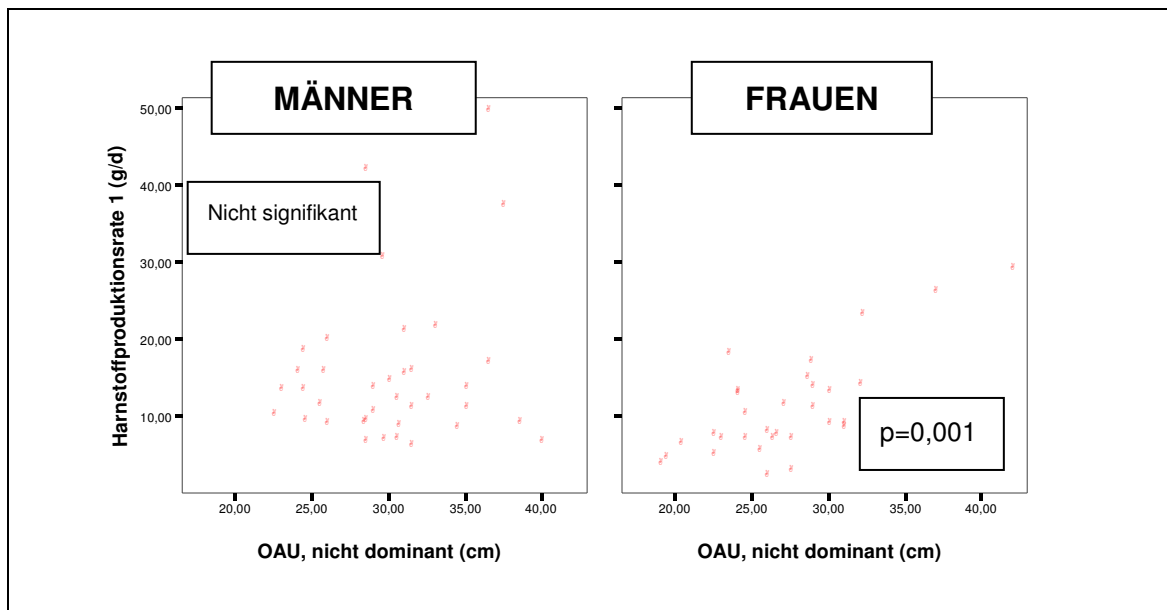
Sowohl unter den Männern als auch unter den Frauen korreliert die HPR hoch signifikant positiv mit kreatininabhängigen Parametern. So ergeben sich höhere Produktionsraten bei einer höheren Kreatininausscheidung sowie bei einem gesteigerten CHI (unter den Männern:  $r_{\text{urea}}=0,775$ ,  $r_{\text{CHI}}=0,753$ ,  $p=0,000$ ; unter den Frauen  $r_{\text{urea}}=0,505$ ,  $p_{\text{urea}}=0,014$ ;  $r_{\text{CHI}}=0,657$ ,  $p_{\text{CHI}}=0,001$ ). Setzt man die HPR ins Verhältnis zur mit Hilfe der Kreatininausscheidung errechneten Muskelmasse, ergeben sich dabei die folgenden Graphiken (Abb. 11):



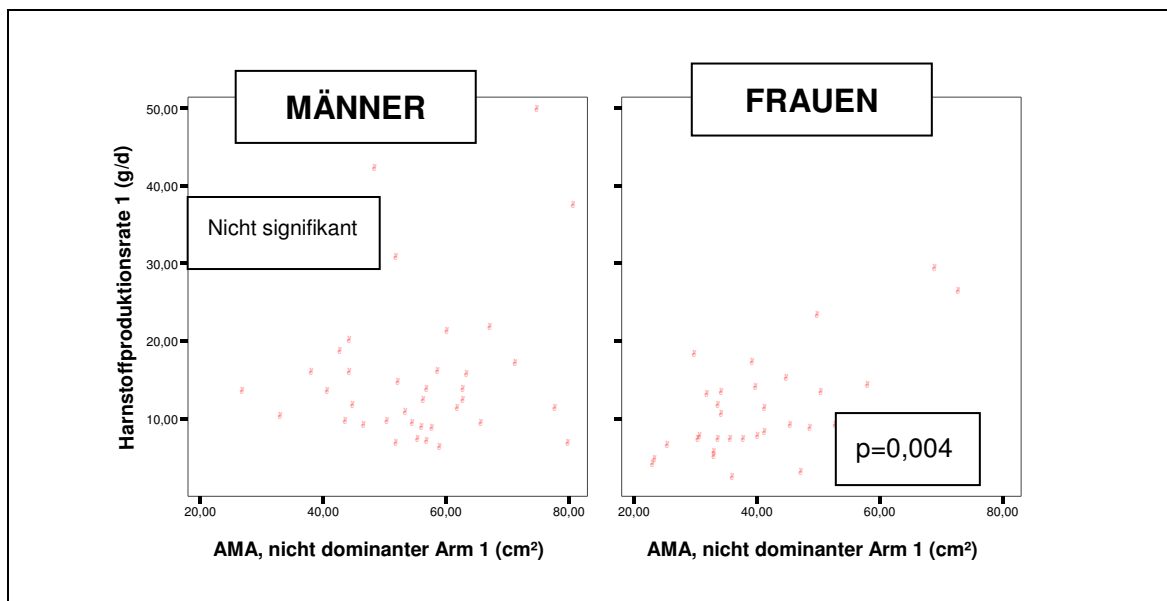
**Abb. 11: Dargestellt ist die Beziehung der HPR zur Muskelmasse nach Urinkreatinin im Geschlechtsvergleich**

### 3.2.2 Zusammenhang mit anthropometrischen Werten wie OAU, AMU, AMA sowie BCM, ermittelt durch die BIA

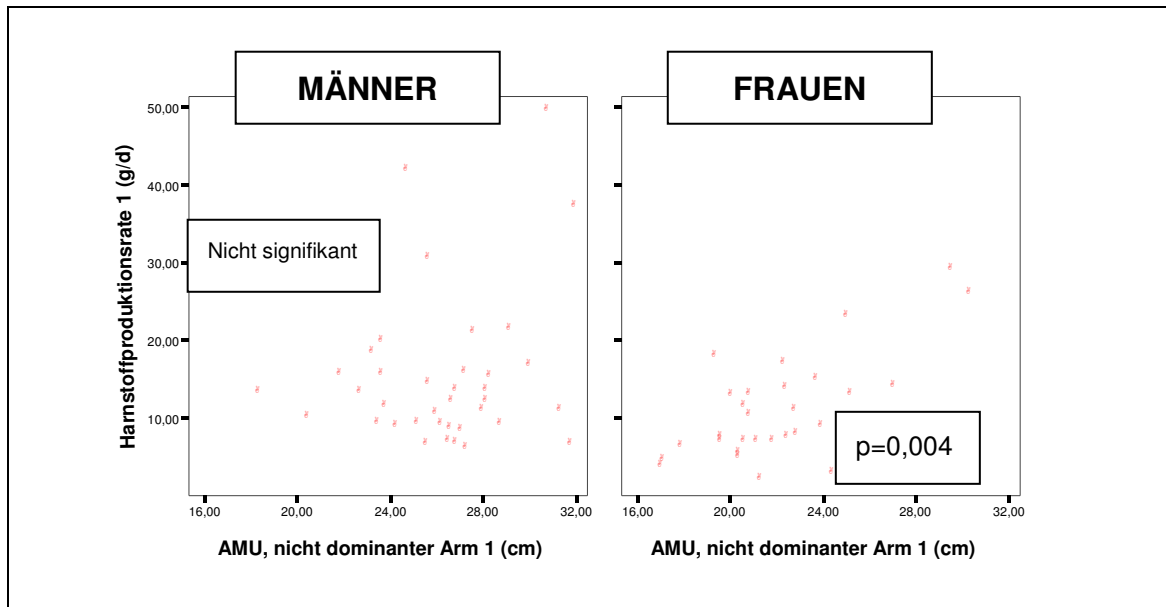
Mit den anthropometrischen Parametern, gemessen am nichtdominanten Arm, zeigen die männlichen Probanden keine Assoziation ( $p_{\text{OAU}} = 0,960$ ;  $p_{\text{AMA/AMU}} = 0,808$ ). Ein positives Verhältnis zur HPR existiert lediglich unter den Frauen. Dies gilt insbesondere für den OAU ( $r=0,576$ ,  $p=0,001$ ) (Abb. 12) sowie für die AMA und den AMU ( $r=0,495$ ,  $p=0,004$ ) (Abb. 13, 14).



**Abb. 12:** Dargestellt ist die Beziehung zwischen der HPR und dem OAU im Geschlechtsvergleich

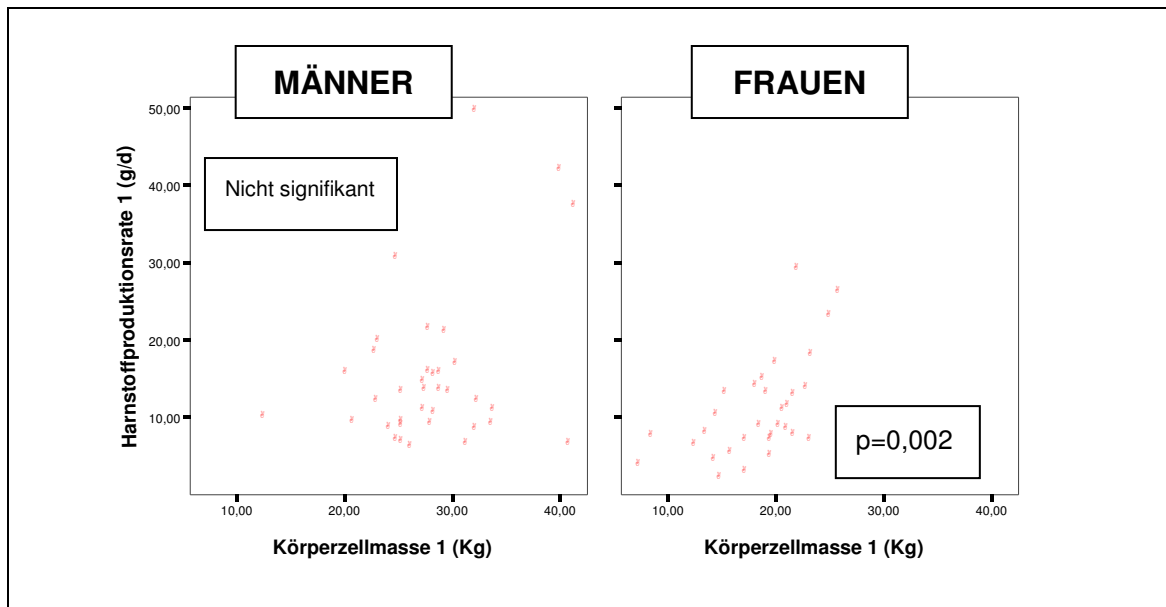


**Abb. 13:** Dargestellt ist die Beziehung zwischen der HPR und der AMA im Geschlechtsvergleich



**Abb. 14:** Dargestellt ist die Beziehung zwischen der HPR und dem AMU im Geschlechtsvergleich

Im Rahmen der BIA wird die BCM im Verhältnis zur HPR untersucht. Es ergeben sich diesbezüglich unter den Männern keine ( $p=0,514$ ), unter den Frauen signifikant positive Zusammenhänge ( $r=0,531$ ,  $p=0,002$ ) (Abb. 15).



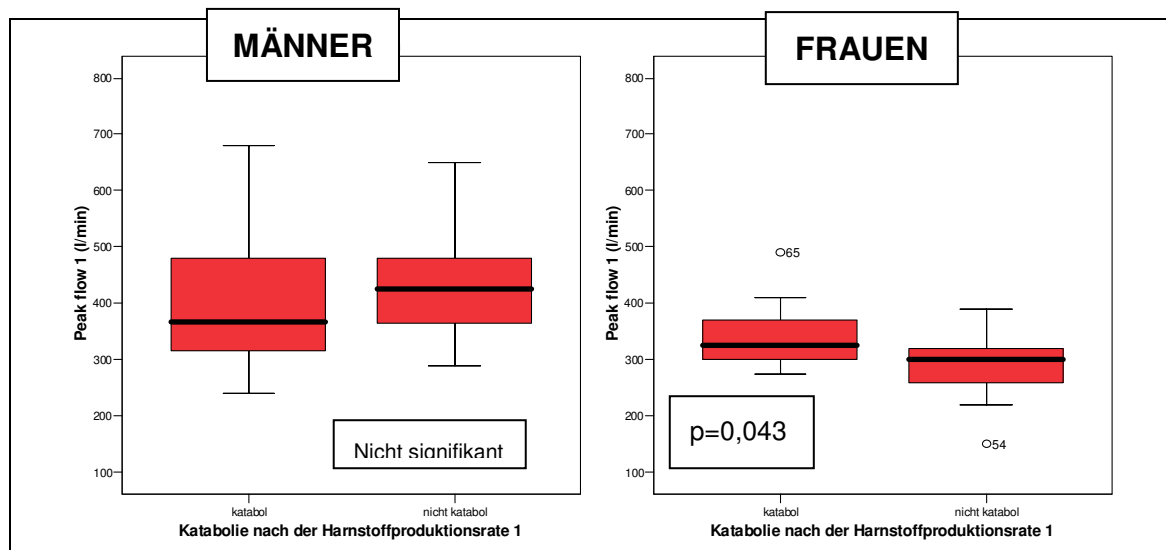
**Abb. 15:** Dargestellt ist die Beziehung zwischen der HPR und der BCM im Geschlechtsvergleich

### 3.2.3 Zusammenhang zur Muskelfunktion, ermittelt durch Muskelfunktions-Bedsidetests (Jamar<sup>®</sup>, Vitalograph<sup>®</sup>)

Die Verteilung der Peak flow-Werte bei nach HPR als katabol und nicht katabol eingestuften Männern und Frauen weist unter den Männern keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,305$ ) (Abb. 16) (Tab. 8).

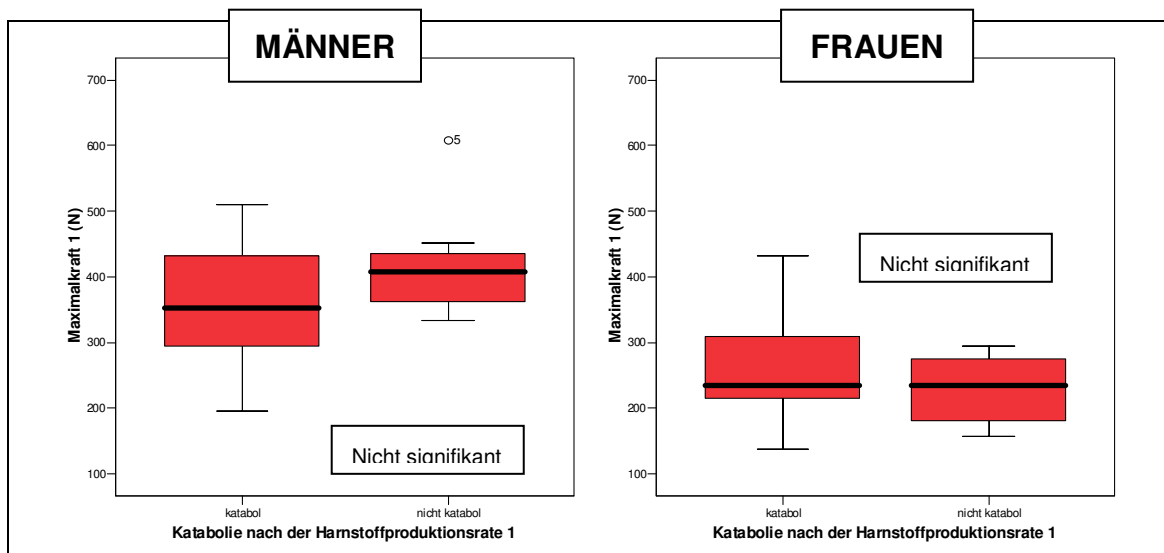
Unter den katabolen weiblich Probanden fallen die erhobenen Werte jedoch im Durchschnitt höher als unter den nicht katabolen aus ( $p=0,043$ ) (Tab. 8).

Es ergibt sich eine entsprechend signifikante positive Korrelation zwischen der HPR und dem Peak flow-Wert unter den Frauen ( $r=0,350$ ,  $p=0,050$ ), unter den Männern im Gegensatz dazu eine negative Korrelation, die jedoch keine statistisch signifikanten Ausmaße annimmt ( $r= -0,299$ ,  $p=0,076$ ).



**Abb. 16:** Dargestellt sind die Peak flow-Werte unter den katabolen und nicht katabolen Patienten nach Geschlecht getrennt

Analysiert man die Maximalkraft, existiert zwischen katabolen und nicht katabolen Patienten weder unter den Frauen ( $p=0,561$ ) noch unter den Männern ( $p=0,112$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied (Abb. 17) (Tab. 8).



**Abb. 17:** Dargestellt sind die Werte der maximalen Kraft unter den katabolen und nicht katabolen Patienten nach Geschlecht getrennt

**Tab. 8:** Mittelwerte von Peak flow und Kraft, geschlechtsgetrennt

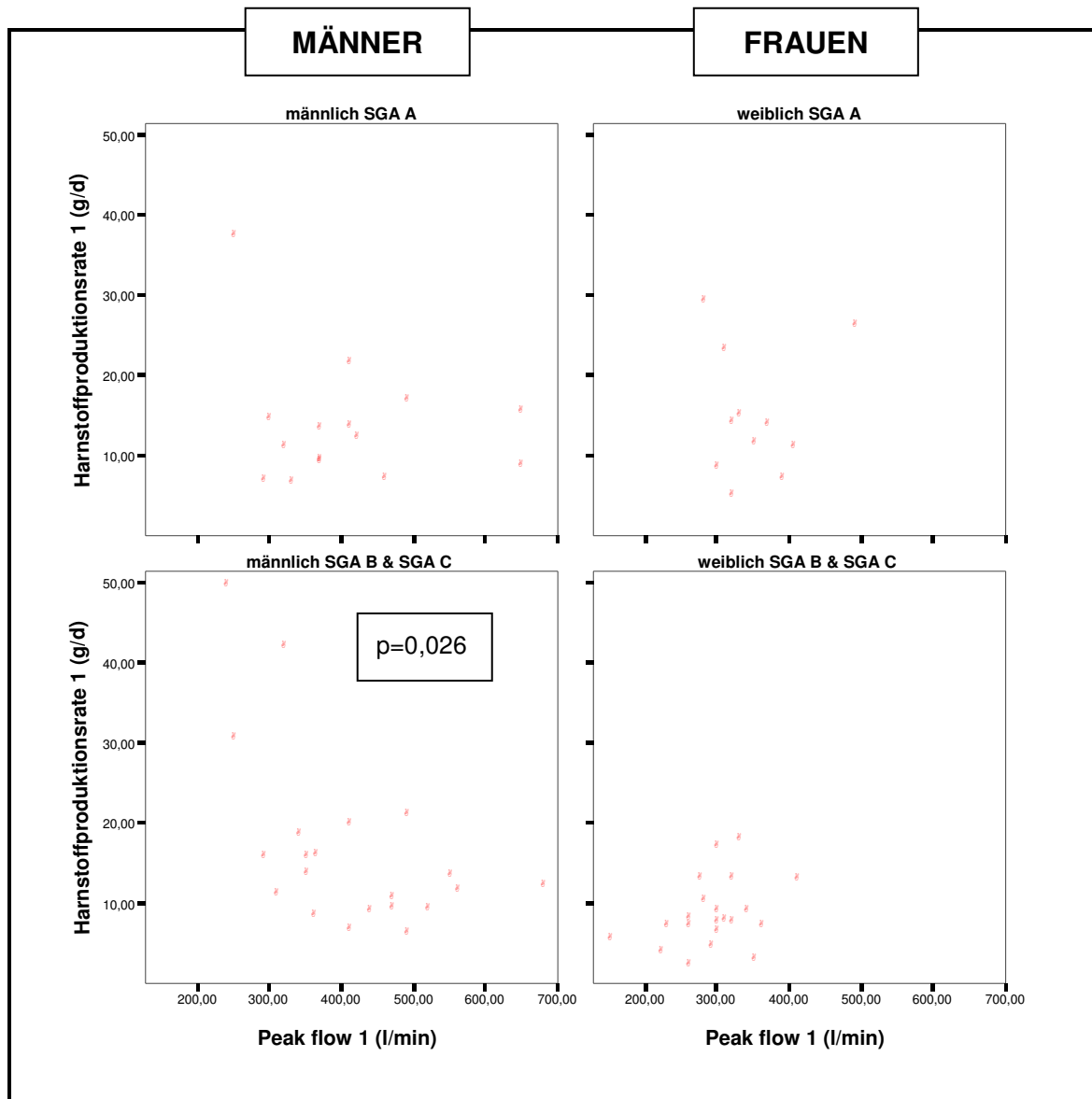
	Peak flow (l/min)	Kraft (N)
<b>Männer</b>		
katabol	399,9 +/- 120,8	436,0 +/- 50,2
Nicht katabol	430,0 +/- 97,6	438,1 +/- 59,9
<b>Frauen</b>		
katabol	340,7 +/- 60,5	295,2 +/- 45,1
Nicht katabol	292,2 +/- 56,5	306,1 +/- 36,0

(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )

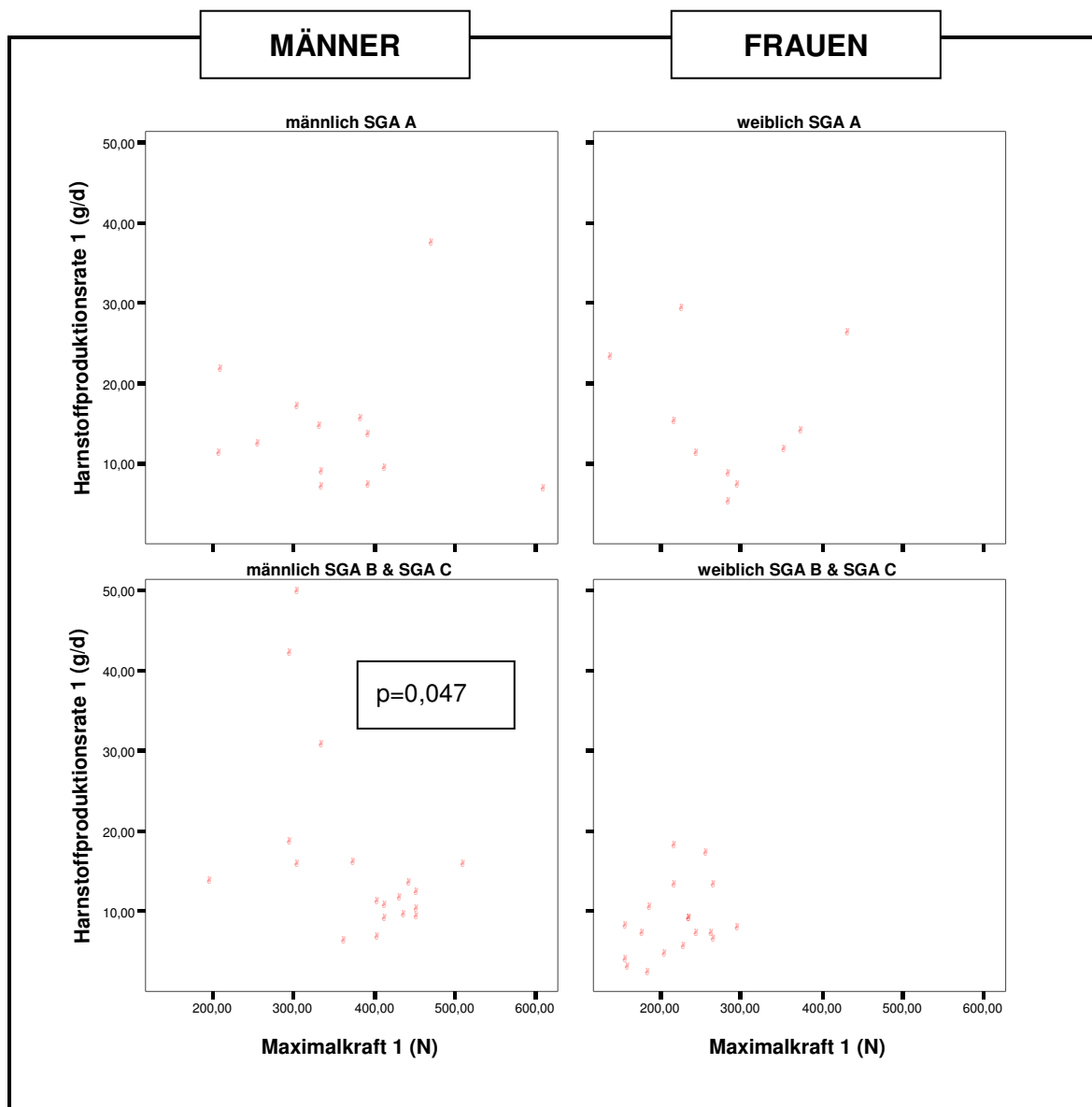
Bei zusätzlicher Berücksichtigung des Ernährungsstatus nach dem SGA, ergeben sich nachfolgende Streudiagramme für die erhobenen Peak flow-Werte (Abb. 18) bzw. für die ermittelten Werte der maximalen Handkraft (Abb. 19).

Graphisch ist besonders in den Fällen einer vorliegenden Mangelernährung ein gegenteiliger Zusammenhang zwischen der HPR und den Muskelfunktionswerten unter den Geschlechtern erkennbar.

Eine statistisch signifikante Korrelation der entsprechenden Werte ist aber nur unter den Männern nachweisbar (Peak flow:  $r = -0,485$ ,  $p = 0,026$ / Maximalkraft:  $r = -0,461$ ,  $p = 0,047$ ).



**Abb. 18:** Dargestellt wird die Beziehung der Peak flow-Werte und der HPR, getrennt nach Geschlecht und SGA



**Abb. 19: Dargestellt wird die Beziehung der Maximalkraft und der HPR, getrennt nach Geschlecht und SGA**

**Zusammengefasst ergeben sich folgende Aussagen:**

Die HPR korreliert positiv mit kreatininabhängigen Laborparametern, die als ein Maß der Muskelmasse gelten.

Lediglich unter den Frauen ist ein positives Verhältnis zwischen der HPR und den verschiedenen anthropometrischen Parametern der Muskelmasse erkennbar.

Analysiert man die HPR im Zusammenhang mit der Muskelfunktion, so ergibt sich kein einheitliches Bild.

### 3.3 Ist die HPR im Verlauf abhängig von der Ernährung ?

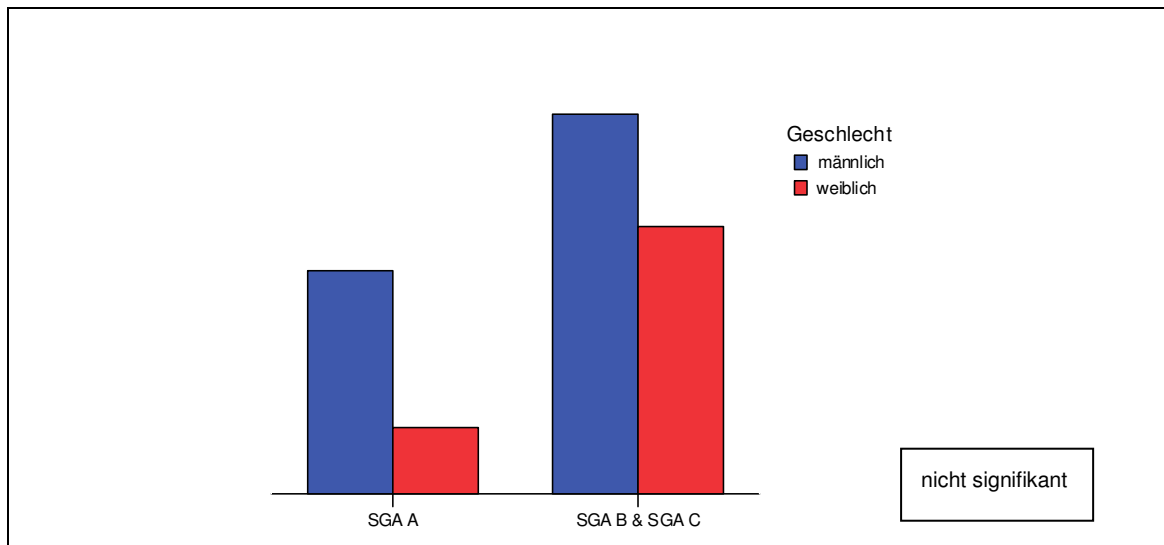
#### 3.3.1 Einfluss der Protein- und Kalorienzufuhr

Von 42 Patienten (27 Männer, 15 Frauen) konnten wir Verlaufsdaten ermitteln (Tab. 9). In dieser Untergruppe unterscheidet sich das durchschnittliche Alter zwischen den Geschlechtern nicht voneinander ( $p=0,070$ ). Es beträgt unter den Männern im Durchschnitt 61, unter den Frauen 51 Jahre. Nach dem SGA sind unter den Männern 63%, unter den Frauen 80% mangelernährt ( $p=0,314$ ) (Abb. 20). Eine weitere allgemeine Charakterisierung kann der Tabelle 9 entnommen werden.

**Tab. 9: allgemeine Parameter im Geschlechtsvergleich**

	Männer	Frauen
Patientenanzahl (n)	27	15
Alter (Jahre)	60,6 +/- 15,0	51,3 +/- 17,2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 <sup>#</sup> +/- 5,7	20,7 +/- 4,5
Größe (cm)	176,0* +/- 6,8	160,7 +/- 6,1
Gewicht (kg)	79,8* +/- 18,3	52,8 +/- 10,7

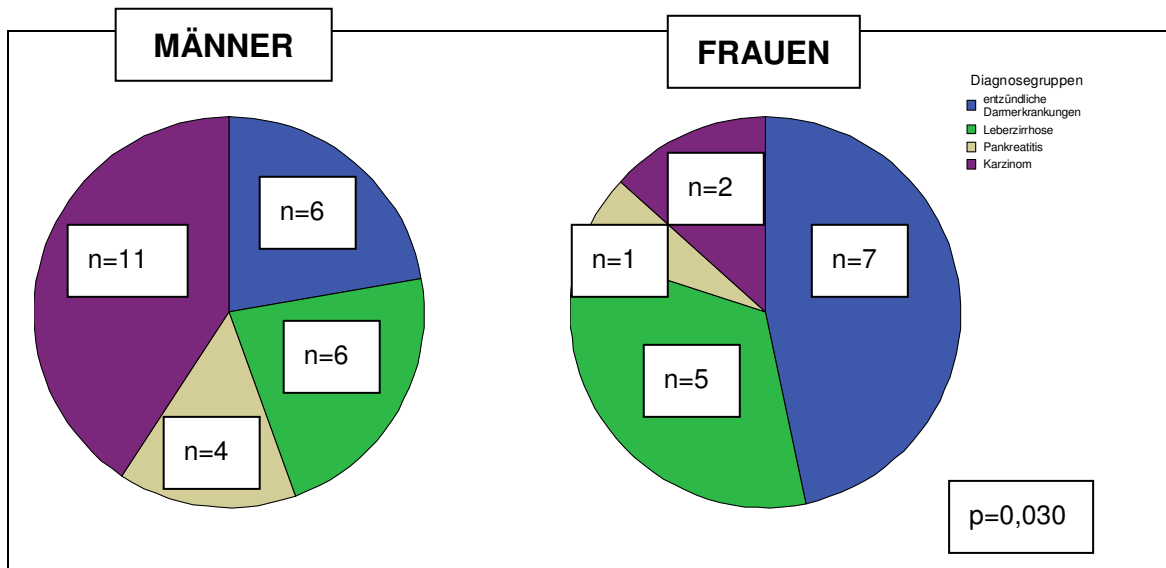
(#  $p<0,05$ ; \*  $p<0,005$ )



**Abb. 20: Dargestellt ist die SGA-Verteilung der Patienten mit Verlaufsdaten im Geschlechtsvergleich**



Die Verteilung der Diagnosen unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern in der Gruppe mit den Verlaufsdaten signifikant voneinander ( $p=0,030$ ) (Abb.21).



**Abb. 21: Dargestellt ist die Verteilung der Hauptdiagnosen der Patienten mit Verlaufsdaten im Geschlechtsvergleich**

Metabolische und ernährungsspezifische Parameter der 1. sowie 2. Untersuchungswoche werden in Tabelle 10 geschlechtsgetrennt dargestellt.

**Tab. 10: metabolische und ernährungsspezifische Parameter im Verlauf im Geschlechtervergleich**

	Männer		Frauen	
	1. Woche	2. Woche	1. Woche	2. Woche
<b>Ernährung</b>				
Proteinzufuhr (g/kg KG/d)	0,9 +/- 0,6	2,0 +/- 4,0	2,1 +/- 3,4	2,6 +/- 4,7
Kalorienzufuhr (kcal/kg KG/d)	28,5 +/- 16,2	34,3 +/- 26,6	44,9 <sup>#</sup> +/- 33,6	51,8 <sup>#</sup> +/- 29,9
<b>Anthropometrie</b>				
OAU <sub>nicht dominant</sub> (mm)	30,0* +/- 4,4	30,0* +/- 4,6	24,9 +/- 4,2	24,7 +/- 3,9
THF <sub>nicht dominant</sub> (mm)	1,2 +/- 0,6	1,2 +/- 0,6	1,2 +/- 0,5	1,2 +/- 0,5
AMU <sub>nicht dominant</sub> (mm)	26,2* +/- 2,7	26,2* +/- 3,1	21,1 +/- 3,1	21,0 +/- 2,7

AMA <sub>nicht dominant</sub> (mm <sup>2</sup> )	55,0* +/- 11,7	55,3* +/- 12,9	36,1 +/- 10,4	35,7 +/- 9,0
<b>BIA</b>				
Phasenwinkel	4,7 +/- 0,9	4,6 +/- 1,0	4,2 +/- 1,2	4,5 +/- 1,0
BCM (kg)	27,9* +/- 5,2	26,7* +/- 4,9	16,4 +/- 3,9	16,4 +/- 2,8
LBM (kg)	62,7* +/- 12,4	61,3* +/- 13,9	41,1 +/- 7,5	38,7 +/- 3,5
ECM (kg)	34,8* +/- 8,8	34,6* +/- 11,8	24,7 +/- 7,8	22,3 +/- 3,7
ECM-BCM-Ratio	1,3 +/- 0,3	1,3 +/- 0,5	1,7 +/- 0,9	1,4 +/- 0,5
<b>Biochemische Parameter</b>				
HPR (g/d)	15,8 +/- 11,4	16,9 +/- 8,2	9,4 +/- 5,0	12,8 +/- 7,5
Albumin (g/dl)	3,4 +/- 0,6	3,5 +/- 0,6	3,5 +/- 0,8	3,3 +/- 0,6
Präalbumin (mg/l)	15,7 +/- 7,0	17,5 +/- 7,7	18,8 +/- 9,9	17,1 +/- 6,8
Kreatinin (mg/dl)	1,0* +/- 0,5	1,0* +/- 0,5	0,7 +/- 0,2	0,7 +/- 0,4
24h-Urinkreatinin (mg/d)	1066,4* +/- 475,0	1025,0* +/- 407,0	654,5 +/- 195,5	779,6 +/- 292,9
Stickstoffbilanz (g/d)	-7,5 +/- 12,1	-0,9 +/- 25,6	3,9 +/- 19,7	3,8 +/- 26,3
<b>Muskelfunktion</b>				
Maximalhandkraft (N)	358,1* +/- 82,6	373,1* +/- 97,7	210,6 +/- 41,4	205,5 +/- 56,2
Peak flow (l/min)	384,8* +/- 93,4	417,6* +/- 110,9	287,3 +/- 60,6	280,0 +/- 86,1

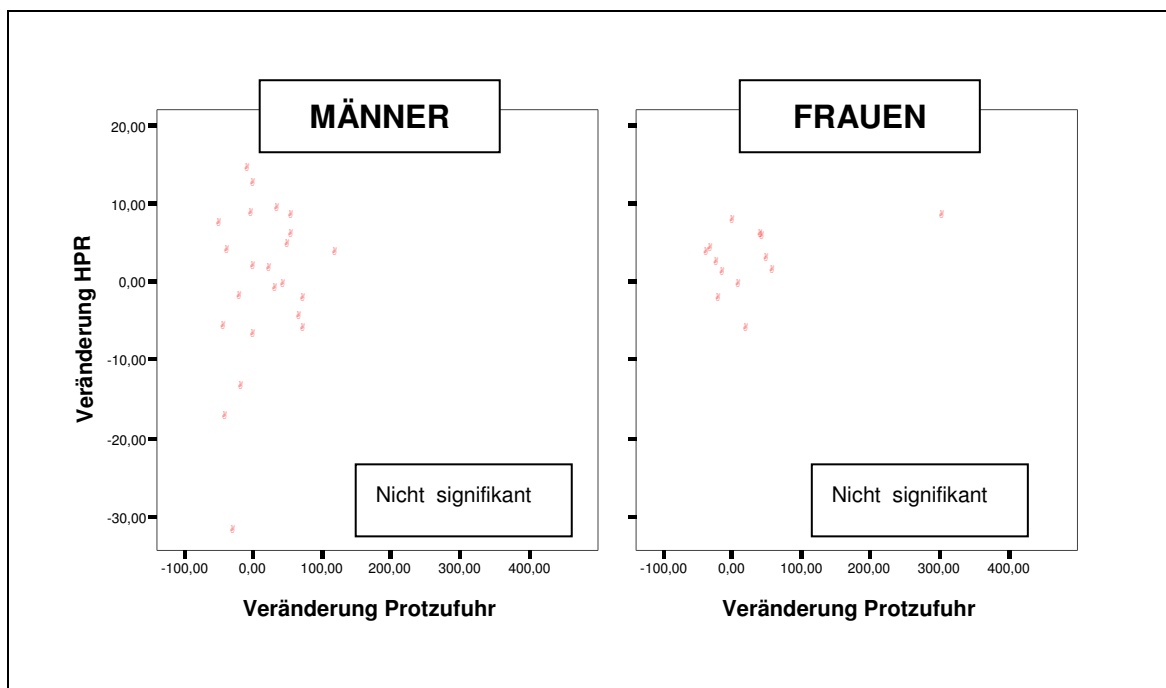
(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )

Bei dieser Gruppe von Patienten wurde ein möglicher Einfluss der HPR durch eine veränderte Protein- sowie Kalorienzufuhr untersucht.

### 3.3.1.1 Einfluss der Proteinzufuhr

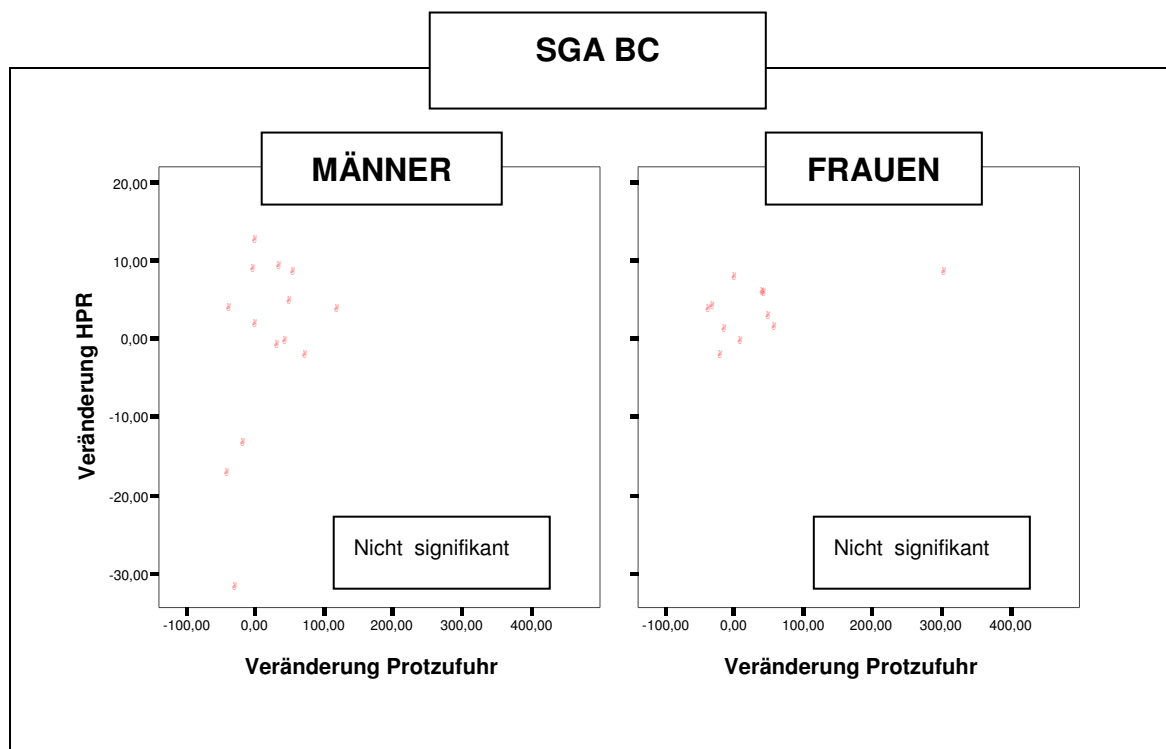
Hierbei erfolgte eine Korrelationsanalyse bezüglich der Veränderung der HPR (als Differenz des in der 2. und des in der 1. Woche berechneten Wertes) und der Veränderung der Proteinzufuhr (als Differenz des in der 2. und des in der 1. Woche ermittelten Wertes).

Es zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der HPR durch eine Veränderung der Proteinzufuhr, weder unter den Männern ( $p=0,571$ ) noch unter den Frauen ( $p=0,459$ ) (Abb. 22).



**Abb. 22: Darstellung der Beziehung einer veränderten HPR zu einer veränderten Proteinzufuhr nach Geschlecht getrennt**

Auch in der Gruppe der bei Aufnahme mittels SGA als bereits mangelernährt eingestuft Probanden zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Proteinzufuhr und HPR bei den Männern ( $p=0,334$ ) bzw. bei den Frauen ( $p=0,355$ ) im Verlauf (Abb. 23).



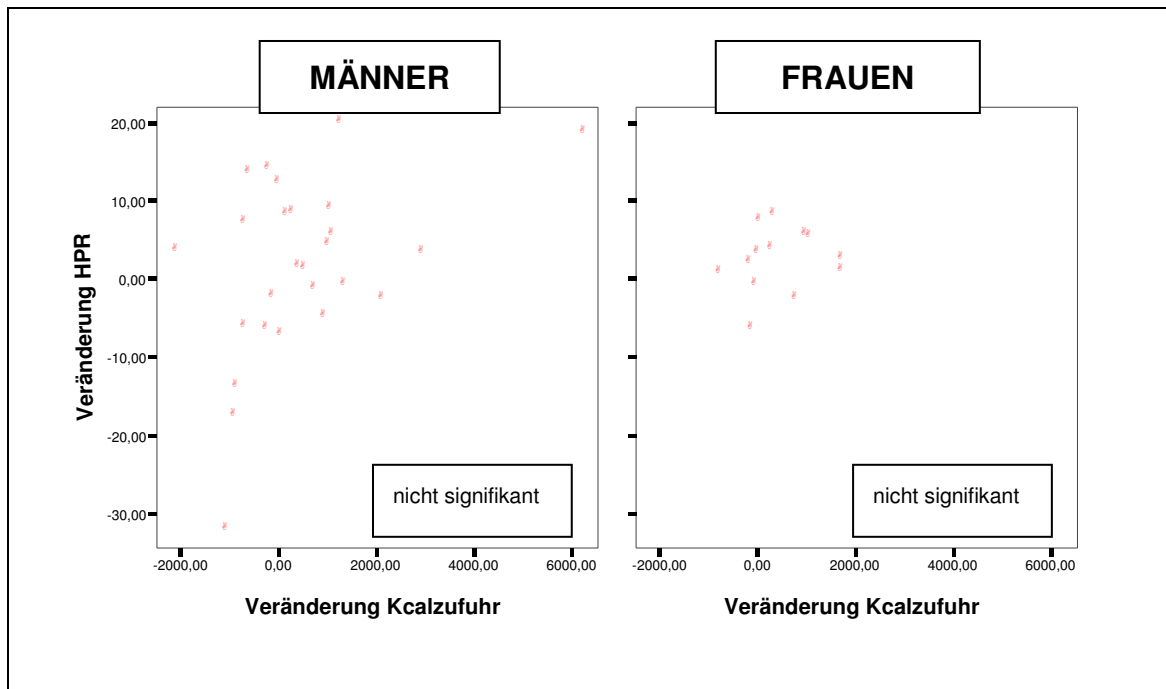
**Abb. 23: Darstellung der Beziehung einer veränderten HPR zu einer veränderten Proteinzufuhr unter den Mangelernährten nach Geschlecht getrennt**

Eine veränderte Proteinzufuhr zeigte zudem weder in den Altersgruppen der unter 45jährigen (Männer:  $p=0,667$ ; Frauen:  $p=0,329$ ) noch in denen der über 45jährigen einen Einfluss auf die HPR (Männer:  $p=0,294$ ; Frauen:  $p=0,819$ ).

### 3.3.1.2 Einfluss der Kalorienzufuhr

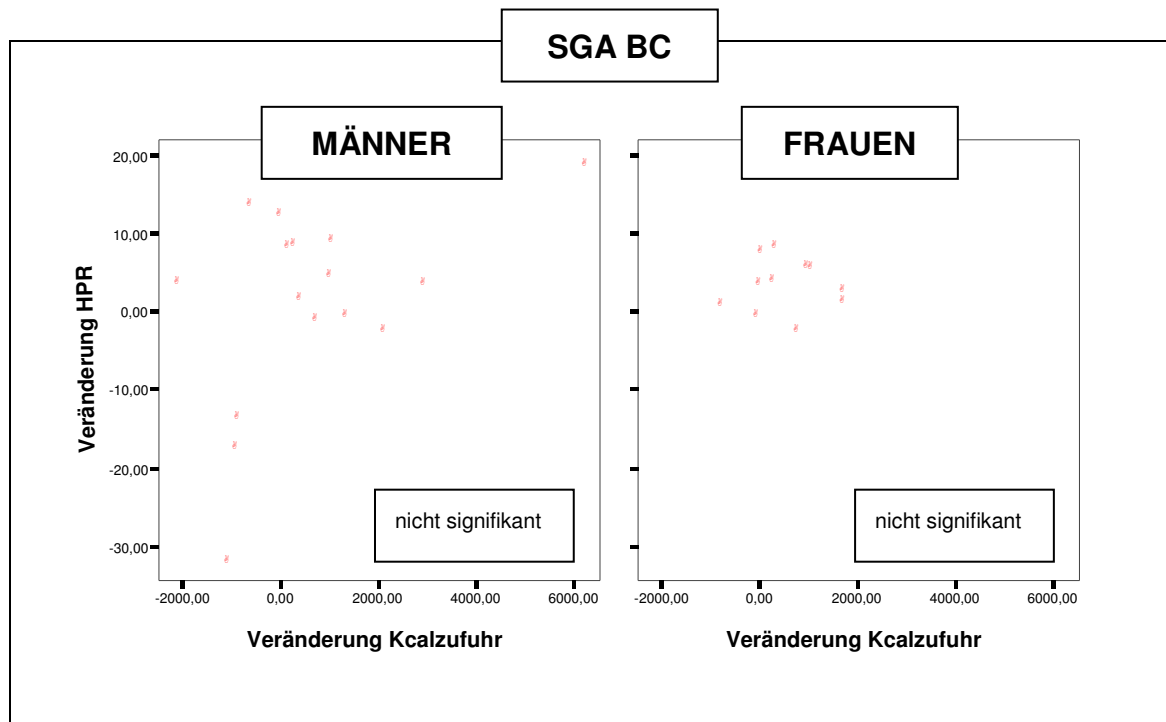
Entsprechend wurde auch bei diesem Punkt die Differenz der HPR-Werte zwischen der 2. und der 1. Woche des Krankenhausaufenthaltes mit der der entsprechenden Kalorienwerte miteinander korreliert.

Eine veränderte Kalorienzufuhr beeinflusste die HPR nicht signifikant (Männer:  $p=0,070$ ; Frauen:  $p=0,255$ ) (Abb. 24).



**Abb. 24: Darstellung der Beziehung einer veränderten HPR zu einer veränderten Kalorienzufuhr nach Geschlecht getrennt**

Die nach dem SGA mangelernährten Männer und Frauen zeigten auch keinen Zusammenhang zwischen der Kalorienzufuhr und der HPR (Männer:  $p=0,300$ ; Frauen:  $p=0,670$ ) (Abb. 25).



**Abb. 25: Darstellung der Beziehung einer veränderten HPR zu einer veränderten Proteinzufuhr unter den Mangelernährten nach Geschlecht getrennt**

Eine Korrelationsanalyse zwischen der HPR und der Kalorienzufuhr in den Altersgruppen wies weder unter den Männern ( $p_{<45\text{Jahre}} = 0,391$ ;  $p_{>45\text{Jahre}} = 0,101$ ) noch unter den Frauen ( $p_{<45\text{Jahre}} = 0,266$ ;  $p_{>45\text{Jahre}} = 0,879$ ) eine Signifikanz auf.

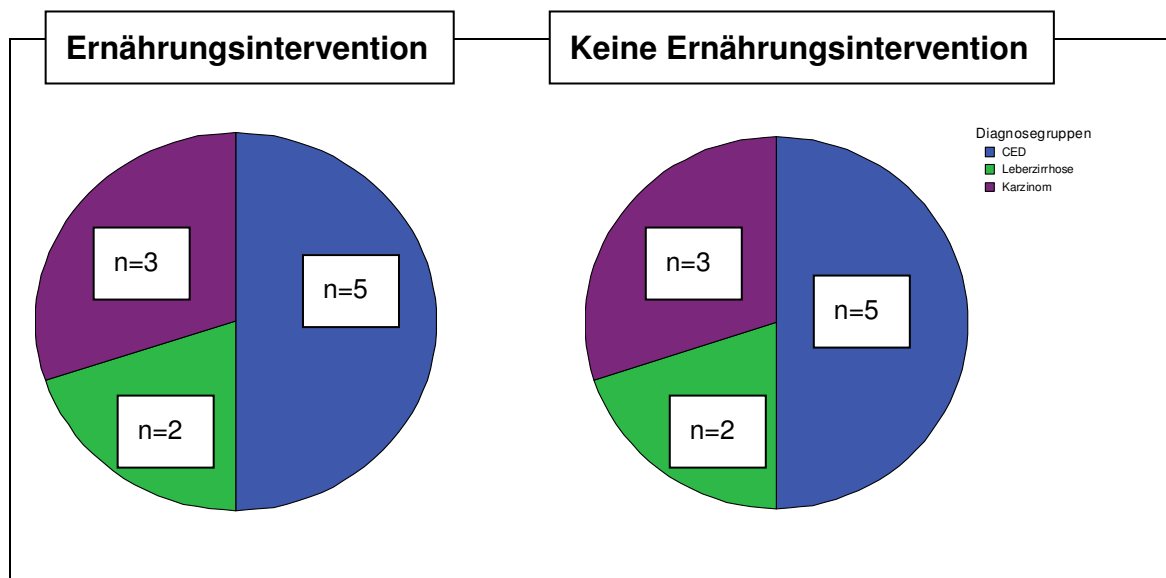
### 3.3.2 Einfluss einer künstlichen enteralen Ernährung

Um den Einfluß einer Kalorien- und Eiweißzufuhr auf die HPR noch weiter zu untersuchen, wurden 10 Patienten, die künstlich enteral zwischen dem Tag 1 und 7 ernährt wurden, besonders betrachtet. Es erfolgte ein Vergleich der während der Versuchsreihe enteral ernährten Patienten (6 Männer, 4 Frauen) mit einer Kontrollgruppe ohne Ernährungsintervention im Matched Design (gematched wurde nach Geschlecht, Alter, Hauptdiagnose, SGA) (Tab. 11) (Abb. 26).

**Tab. 11: allgemeine Parameter**

	enterale Ernährung	Keine Ernährungsintervention
Patientenanzahl (n)	10	10
Alter (Jahre)	51,9 +/- 17,5	51,4 +/- 18
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,2 +/- 5,3	21,8 +/- 2,9
Größe (cm)	169,9 +/- 7,1	170,2 +/- 9,0
Gewicht (kg)	61,5 +/- 17,5	62,0 +/- 6,7

(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )



**Abb. 26: Dargestellt ist die Verteilung der Hauptdiagnosen in der Gruppe mit und ohne enteraler Ernährung**

Metabolische sowie ernährungsspezifische Parameter werden nachfolgend geschlechtsgetrennt vor (1. Woche) sowie nach einer Ernährungsintervention (2. Woche) dargestellt (Tab. 12, 13).

**Tab. 12: metabolische und ernährungsspezifische Parameter im Verlauf unter den Männern**

	enterale Ernährung		Keine Ernährungsintervention	
	1. Woche	2. Woche	1. Woche	2. Woche
Proteinzufuhr (g/kg KG/d)	1,2 +/- 0,3	1,2 +/- 0,5	1,1 +/- 0,9	5,2 +/- 8,1
Kalorienzufuhr (kcal/kg KG/d)	30,3 +/- 10,1	27,1 +/- 8,5	17 +/- 11,6	39 +/- 35,5
<b>Anthropometrie</b>				
OAU <sub>nicht dominant</sub> (mm)	27,0 +/- 2,5	27,2 +/- 2,9	27,1 +/- 2,7	26,9 +/- 2,7
THF <sub>nicht dominant</sub> (mm)	0,8 +/- 0,3	0,8 +/- 0,3	0,8 +/- 0,3	0,7 +/- 0,3
AMU <sub>nicht dominant</sub> (mm)	24,5 +/- 1,8	24,8 +/- 2,5	24,7 +/- 1,9	24,6 +/- 2,3
AMA <sub>nicht dominant</sub> (mm <sup>2</sup> )	48,0 +/- 6,8	49,2 +/- 10	48,6 +/- 7,5	48,3 +/- 9,2
<b>BIA</b>				
Phasenwinkel	4,8 +/- 1,1	4,5 +/- 1,4	5,4 +/- 0,4	5,3 +/- 0,4
BCM (kg)	25,2 +/- 3,6	23,6 +/- 4,5	25,7 +/- 3,5	25,8 +/- 4,2
LBM (kg)	56,7 +/- 11,0	56,5 +/- 7,1	52,6 +/- 5,9	53,6 +/- 7,7
ECM (kg)	31,6 +/- 8,6	32,8 +/- 7,6	26,9 +/- 2,9	27,9 +/- 3,9
ECM-BCM-Ratio	1,3 +/- 0,3	1,5 +/- 0,7	1,1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1
<b>Biochemische Parameter</b>				
HPR (g/d)	12,9 +/- 9,2	12,4 +/- 2,7	14,4 +/- 4,8	23,4 <sup>#</sup> +/- 6,3
Albumin (g/dl)	3,3 +/- 0,7	3,4 +/- 0,7	3,6 +/- 0,6	3,6 +/- 0,4
Präalbumin (mg/l)	13,7 +/- 5,7	13,7 +/- 9,1	20,3 +/- 6,2	23,4 +/- 4,2
Kreatinin (mg/dl)	1,2 +/- 0,7	1,1 +/- 0,6	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,2
24h-Urinkreatinin (mg/d)	740,0 +/- 411,4	690,0 +/- 194,9	1094,4 <sup>#</sup> +/- 172,6	1090,0 <sup>#</sup> +/- 263,1
Stickstoffbilanz (g/d)	-3,0 +/- 9,8	-3,9 +/- 5,2	-7,1 <sup>#</sup> +/- 9,2	9,0 <sup>#</sup> +/- 47



<b>Muskelfunktion</b>				
Maximalhandkraft (N)	370,2 +/- 53,1	366,7 +/- 96,9	424,3 +/- 91,8	423,8 +/- 134,2
Peak flow (l/min)	358,3 +/- 92,6	356,7 +/- 97,6	437,0 +/- 94,0	476,7 +/- 119,1

(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )

**Tab. 13: metabolische und ernährungsspezifische Parameter im Verlauf unter den Frauen**

	<b>enterale Ernährung</b>		<b>Keine Ernährungsintervention</b>	
	<b>1. Woche</b>	<b>2. Woche</b>	<b>1. Woche</b>	<b>2. Woche</b>
Proteinzufuhr (g/kg KG/d)	4,7 +/- 6,2	6,0 +/- 8,8	1,7 +/- 0,6	1,9 +/- 0,3
Kalorienzufuhr (kcal/kg KG/d)	45,7 +/- 35,5	56,3 +/- 28,2	27,4 +/- 10,1	28,5 +/- 4,7
<b>Anthropometrie</b>				
OAU <sub>nicht dominant</sub> (mm)	22,0 +/- 3,4	22,1 +/- 3,3	25,8 +/- 2,9	25,2 +/- 2,8
THF <sub>nicht dominant</sub> (mm)	0,9 +/- 0,3	0,8 +/- 0,2	1,3 +/- 0,5	1,3 +/- 0,6
AMU <sub>nicht dominant</sub> (mm)	19 +/- 2,7	19,5 +/- 2,8	21,8 +/- 2,0	21,1 +/- 1,5
AMA <sub>nicht dominant</sub> (mm <sup>2</sup> )	29,2 +/- 8,6	30,7 +/- 8,8	37,9 +/- 7,0	35,4 +/- 5,1
<b>BIA</b>				
Phasenwinkel	3,7 +/- 1,9	3,7 +/- 1,0	4,2 +/- 1,0	4,5 +/- 0,4
BCM (kg)	14,5 +/- 6,6	14,8 +/- 4,1	15,5 +/- 5,0	17,7 +/- 0,6
LBM (kg)	43,6 +/- 13,1	39,7 +/- 6,1	44,8 +/- 4,2	42,0 +/- 3,4
ECM (kg)	29,1 +/- 13,5	24,9 +/- 4,9	29,2 +/- 7,1	24,3 +/- 3,1
ECM-BCM-Ratio	2,5 +/- 1,6	1,8 +/- 0,7	2,2 +/- 1,5	1,4 +/- 0,2
<b>Biochemische Parameter</b>				
HPR (g/d)	8,5 +/- 6,6	13,0 +/- 9,1	8,6 +/- 6,0	10,6 +/- 8,5
Albumin (g/dl)	2,5 +/- 0,4	2,8 +/- 0,6	2,9 +/- 0,8	3,0 +/- 0,5
Präalbumin (mg/l)	16,5 +/- 13,5	16,0 +/- 8,5	12,0 +/- 0,0	11,0 +/- 1,4
Kreatinin (mg/dl)	0,6 +/- 0,2	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1
24h-Urinkreatinin (mg/d)	612,5 +/- 252,9	725,0 +/- 295,8	875,0 +/- 106,1	1150,0 +/- 70,7
Stickstoffbilanz (g/d)	18,9 +/- 33,2	24,3 +/- 46,8	1,1 +/- 8,1	0,3 +/- 10,7

Muskelfunktion				
Maximalhandkraft (N)	183,9 +/- 31,4	177,8 +/- 36,8	197,2 +/- 50,8	205,4 +/- 26,3
Peak flow (l/min)	275,0 +/- 46,5	277,5 +/- 72,3	307,5 +/- 37,8	307,5 +/- 45,7

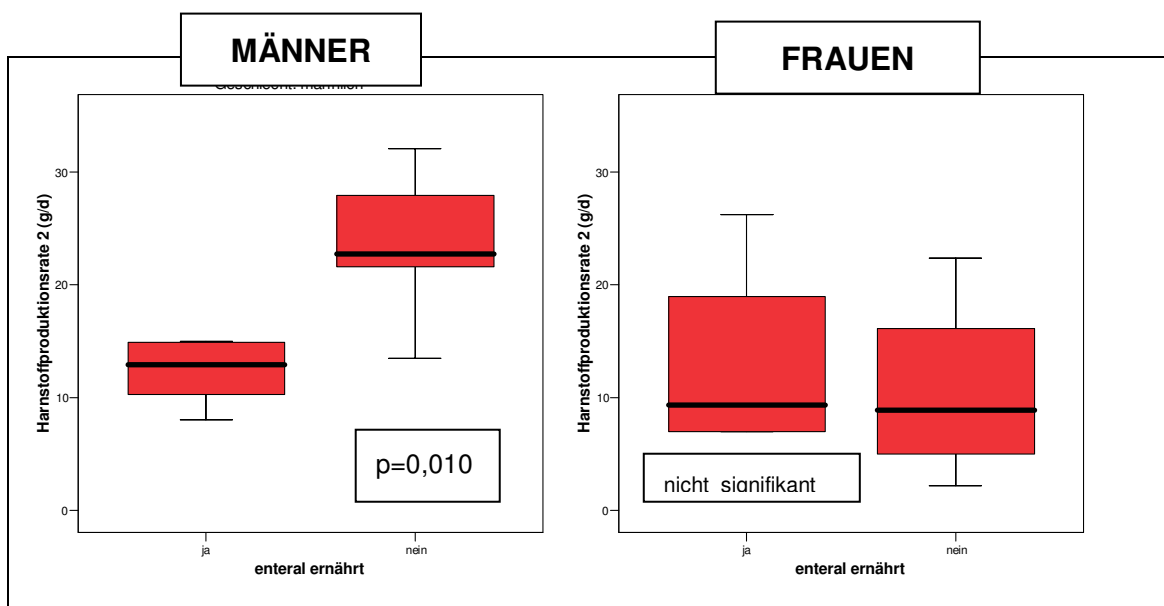
(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )

Die HPR unterschied sich dabei signifikant zwischen den Männern mit enteraler Ernährung und denen ohne ( $p=0,010$ ) (Tab. 14) (Abb. 27). Unter den Frauen blieb die HPR unverändert ( $p=0,773$ ).

**Tab. 14: Mittelwerte der HPR in Abhängigkeit einer enteralen Ernährung nach Geschlecht getrennt**

	enterale Ernährung		Keine Ernährungsintervention	
	1. Woche	2. Woche	1. Woche	2. Woche
<b>Männer HPR (g/d)</b>	12,9 +/- 9,2	12,4 +/- 2,7	14,4 +/- 4,8	23,5 <sup>#</sup> +/- 6,3
<b>Frauen HPR (g/d)</b>	8,5 +/- 6,6	13,0 +/- 9,1	8,6 +/- 6,0	10,6 +/- 8,5

(#  $p < 0,05$ ; \*  $p < 0,005$ )



**Abb. 27: Dargestellt sind die Werte der HPR in Abhängigkeit einer enteralen Ernährung nach Geschlecht getrennt**

**Insgesamt ergeben sich daraus die folgenden Aussagen:**

Die spontane Protein- bzw. Kalorienaufnahme zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die HPR.

Bei einem Vergleich der künstlich enteral ernährten Patienten mit einer Kontrollgruppe, die keine Ernährungsintervention erhielt, zeigte sich ein tendenzieller positiver Effekt auf die HPR bei Männer. Dieser Befund ist jedoch durch die geringe Fallzahl vorsichtig zu bewerten.

## 4 Diskussion

In vorausgehenden Studien konnte eine enge Beziehung zwischen dem Ernährungsstatus und dem Outcome von Patienten nachgewiesen werden (24, 26, 27). Schlecht ernährte Patienten haben eine höhere Morbidität und Mortalität, was insgesamt zu einem längeren Krankenhausaufenthalt und damit auch zu höheren Kosten für die Klinik führt (28, 30).

Ziel einer ernährungsmedizinischen Behandlung der Patienten ist es, den Abbau körpereigener Substanz bis zu einem gewissen Grad aufzuhalten bzw. zu reduzieren, und damit die Prognose der Patienten zu verbessern (33, 35). Um rechtzeitig entsprechende Maßnahmen einleiten zu können, wäre es deshalb wünschenswert, über eine verlässliche Methode zu verfügen, mit der man einen katabolen Ernährungszustand im Frühstadium erfassen kann. Bisher wurde die HPR als ein anerkanntes Verfahren diskutiert (11, 12).

Die Literatur zur Evaluation der HPR ist allerdings sehr rar und zudem oft älteren Jahrgangs. Dabei kennzeichnen sich die einzelnen Studien, die man finden kann, durch eine sehr geringe Probandenanzahl (20 bis 38 Patienten), eine unausgeglichene Geschlechterverteilung und lediglich ältere Studienpopulationen aus. Es wurden zudem entweder akute chirurgische Patienten oder aber Karzinompatienten untersucht. Nun reagieren aber Patienten, die eine chronische Erkrankung aufweisen eventuell auf eine schlechte Stoffwechselsituation viel intensiver und mit durchaus vorstellbar schwereren Folgen als Patienten, die lediglich bei sonst negativer Krankengeschichte über ein akutes Krankheitsereignis verfügen, dem sie in der Lage scheinen, mit entsprechend größerer Anpassungsfähigkeit gegenüberzustehen. Karzinompatienten auf der anderen Seite entsprechen auch einem gewissen Sonderpatientenklientel, da deren Stoffwechsel durch den Tumor bereits sehr starken Veränderungen unterworfen ist (65). Damit erscheinen diese Untersuchungen nur wenig repräsentativ.

Es gilt als Ziel dieser Arbeit, die HPR als diagnostisches Verfahren in der Katabolieerfassung zu validieren und die Beeinflussbarkeit durch eine Ernährungsintervention zu untersuchen.

## 4.1 Der Einfluss genereller Faktoren auf die HPR

### 4.1.1 Geschlecht

Die Ergebnisse zeigen einen Unterschied in den berechneten HPR-Werten zwischen Männern und Frauen. Männer weisen danach im Durchschnitt eine höhere HPR auf und werden zu einem höheren Prozentsatz als katabol eingestuft.

Eine theoretische Erklärung wäre die Abhängigkeit der HPR von der Muskelmasse (66). Diese weist unter den Geschlechtern starke Differenzen auf (21, 23, Tabelle 2). Männer verfügen im Durchschnitt über eine größere Masse an Muskulatur. Damit steht im Rahmen einer Katabolie mehr Protein als Energielieferant zur Verfügung. Entsprechend wird mehr Aminostickstoff frei. Die Harnstoffproduktion nimmt proportional zu. So ist eine höhere HPR unter den Männern durchaus verständlich. Allerdings konnten wir keinen engen Zusammenhang zwischen der Muskelmasse und der HPR bei Männern beobachten.

Es scheinen zudem geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wachstumshormon-/Insulin-like-growth-factor-I-Achse zu existieren (99). So soll es während einer Erkrankung bei den Männern einen größeren Verlust an Pulsatilität und Regelmäßigkeit in der Sekretion von Wachstumshormonen geben als bei den Frauen. Letztlich resultieren daraus geringere IGF-Konstellationen, die zu einem stärkeren Muskelabbau führen. Auch dies würde mit unseren Ergebnissen konformgehen und eine Erklärung liefern, warum Männer im Krankheitsfall über eine höhere HPR verfügen als Frauen.

Darüber hinaus zeigt die Studie eine Wechselbeziehung der HPR mit dem Geschlecht und dem Ernährungszustand, ermittelt durch den SGA, die den Geschlechtsunterschied zusätzlich begründen könnte.

Dabei zeigen sich unter den nicht mangelernährten Probanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Dies deckt sich mit der Literatur. Danach soll unter physiologischen Bedingungen die Auswahl der Substrate für die erforderliche Energiebereitstellung zwischen den Geschlechtern nicht differieren (10, 67). Der Organismus greift unter den

Bedingungen in erster Linie auf Energieformen innerhalb des Muskelgewebes wie Glycogen und Triglyceride zurück. Im Anschluss daran finden dann freie Fettsäuren, Glucose und Aminosäuren als Energiequellen Verwendung (10). Im Rahmen des Aminosäureabbaus in der Leber steht das Kohlenstoffgerüst im Dienste der Gluconeogenese und hält den Blutglucosewert weiterhin konstant (1). Der daneben zusätzlich entstehende Aminostickstoff, der vom Organismus als toxisch angesehen wird, gelangt in den Harnstoffzyklus, in dem er zu Harnstoff verwertet wird. Dieser wird schließlich vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden. Dies spiegelt sich letztlich in der HPR wieder. Sie fungiert damit als Maß für die Proteinverwertung (11).

Den Ergebnissen zufolge unterscheiden sich jedoch die nach dem SGA als mangelernährt klassifizierten Frauen signifikant von den mangelernährten Männern. Nach der HPR werden diese zu einem überragenden Anteil - in diesem Fall einem Anteil von 71,4% - als nicht katabol eingestuft. Die HPR zeigt dabei nur selten pathologische Veränderungen. Dieser Zusammenhang ist statistisch von der unterschiedlichen Diagnosenverteilung unabhängig. Zudem differiert die Altersverteilung in den hier analysierten SGA-Gruppen nicht, so dass dieses Resultat primär auch als vom Alter unabhängig betrachtet werden kann. Gibt es also unter den Mangelernährten geschlechtsspezifische Unterschiede im Stoffwechsel?

Die Literatur gibt verschiedene Hinweise darauf. So fanden sich bei einer Existenz von metabolischen Stressoren Unterschiede in der Substratauswahl zwischen den Geschlechtern (10, 23). Frauen scheinen in der Lage zu sein, während einer Hungerperiode die Stoffwechselprozesse soweit zu adaptieren, dass sie ihre Energieträger so lange wie möglich konservieren können (68). Sie sollen so vor einem Verlust von körpereigenen Fetten und Proteinen längere Zeit bewahrt und auf diese Weise vor Energiedefiziten besser geschützt werden (10, 69, 70). Das führt dazu, dass metabolisch gestresste Frauen, trotz einer negativen Energiebilanz, ihre Körpermasse, insbesondere ihre Fett- und Proteinreserven, besser konstant halten können (67). Würden sie dennoch weiterhin an Gewicht verlieren, soll dies dann in erster Linie das Fettgewebe betreffen, während die Muskelmasse noch längere Zeit hinweg keiner

Veränderung unterliegt (71, 72).

Unter Stoffwechselstress werden vermehrt Katecholamine freigesetzt, die neben der Gycogenolyse die Gluconeogenese aus von der Peripherie abgebauten Aminosäuren stimulieren. Sie fördern zudem die Glukagonsekretion, was indirekt den Insulinspiegel senkt. So erfolgt eine Hemmung der Glucoseaufnahme unter anderem in die Muskulatur und ins Fettgewebe. Daneben wird aber auch eine vermehrte Lipolyse bewirkt. Zusammengefasst ergeben sich daraus primär Glycogen und Triglyceride, sekundär Glucose und Aminosäuren als die Substrate, die der Bereitstellung von Energie dienen (9, 10).

Sind Frauen in einer metabolischen Stresssituation, wie beispielsweise im Rahmen einer chronischen Mangelernährung, würden nachweislich deutlich weniger Katecholamine freigesetzt werden (70). Daraus resultiert ein weitaus geringerer Kohlenhydrat- und Proteinverbrauch. Dies scheint der Energiekonservierung zu dienen. Glycogen wie auch Glucose werden lediglich in geringerem Maße als Energiequelle genutzt (10, 71). Entscheidend aber ist in dem Zusammenhang, dass der Aminosäureabbau weitgehend eingeschränkt wird. So wird zwangsläufig weniger Aminostickstoff und damit auch entsprechend weniger Harnstoff gebildet. Das die nach dem SGA als mangelernährt klassifizierten Frauen zum größten Teil eine niedrige HPR in dieser Studie aufweisen, ist damit durchaus begründbar.

Die Frage ist nur, auf welche Energiereserven Frauen unter solchen Bedingungen zurückgreifen. Der Literatur nach nutzen Frauen dann vorwiegend Lipide in Form von Glycerol und freien Fettsäuren (67, 70), wobei die erforderliche Lipolyse in diesem Fall selbstverständlich nicht durch eine vermehrte Katecholaminfreisetzung vermittelt wird. Eher scheinen unter dem Vorhandensein metabolischer Stressfaktoren Prozesse in Gang zu kommen, die dann grundsätzlich den Stoffwechsel einer Frau von dem eines Mannes unterscheiden lassen (10, 23, 68).

Unterstützt wird dieser Vorgang dadurch, dass die Fettverteilung zwischen den Geschlechtern grundlegend differiert. So haben Frauen insgesamt schon 5-10% mehr Körperfett (23), wobei sie im Gegensatz zu den Männern über deutlich

weniger Stammfett, dafür aber über deutlich mehr Fettansammlungen in der gluteal-femorale Region verfügen (71). Da die Art wie auch die Dichte der Rezeptoren in den einzelnen Fettgeweberegionen voneinander abweicht, ergeben sich entsprechende Unterschiede im Fettsäuremetabolismus. So ist die Dichte der  $\beta$ -Adrenozeptoren an den abdominellen Adipozyten höher als an denen innerhalb des Glutealfettgewebes, an dem nachweislich mehr  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren vorhanden sind (71).

Adrenalin stimuliert den Fettabbau auf direktem Wege über  $\beta$ -Rezeptoren (9). Die katecholamininduzierte Lipolyse bezieht sich folglich also vorrangig auf den Abbau von Stammfett, das über einen höheren Anteil an  $\beta$ -Rezeptoren verfügt. Über  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren erfolgt im Gegensatz dazu eine adrenalinvermittelte Hemmung der Lipolyse. Dies betrifft dann eher die Gluteal-femoral-Region, weil deren  $\alpha_2$ -Rezeptordichte wesentlich höher ist (71).

Zusammengefasst würde also die Lipolyse unter Katecholamineinfluss abdominell gefördert, jedoch zeitgleich im Glutealfettgewebe eingeschränkt werden. Dass Katecholamine bei metabolisch gestressten Frauen nachweislich im geringeren Maße freigesetzt werden (70), hat als Folge, dass in diesem Fall das vorhandene Stammfett als Energiequelle möglichst unangetastet bleibt. Gleichzeitig fehlen aber auch Katecholamine, die den gluteal-femorale Fettabbau inhibieren, so dass dieser infolgedessen indirekt eine Stimulierung erfährt.

#### 4.1.2 Alter

Der Einfluss des Alters auf die HPR wird durch einen Vergleich zwischen den über 45jährigen und den unter 45jährigen Probanden geprüft. In diesem Rahmen fällt insbesondere ein Unterschied unter den Frauen auf. So wird in der Gruppe der postmenopausalen Frauen eine pathologisch erhöhte HPR häufiger diagnostiziert. Und insgesamt 60% der Frauen über 45 Jahre werden nach der HPR als katabol eingestuft. Dabei differieren die Diagnosen in den Alterskategorien nicht signifikant.

Hierfür wäre die folgende theoretische Erklärung denkbar. Die Stoffwechseleränderungen sollen der Literatur nach durch weibliche Hormone bedingt sein. Aus diesem Grund treten sie auch lediglich unter den Frauen in



Erscheinung, während Männer davon weitgehend unberührt bleiben (10, 69, 70). Es wird den Östrogenen zugeschrieben, die Katecholaminfreisetzung in metabolischen Stresssituationen zu reduzieren, wodurch dann weniger Proteine und Kohlenhydrate umgesetzt werden (70). Sie reduzieren so unter anderem die Glucosenutzbarkeit, die Glucoseaufnahme sowie die intrazelluläre Glucoseproduktion als auch die Glycogenmobilisation und die Glycolysekapazität. Auf der anderen Seite machen Östrogene Glycerol und freie Fettsäuren zu attraktiven Energiequellen, indem sie den Fettgewebeabbau fördern sowie die Produktion von VLDL-Triglyceriden in der Leber und den intramuskulären Anteil von Triglyceriden erhöhen. Dies würden sie durch eine hervorgerufene Vasodilatation erreichen, die durch eine Zunahme der Durchblutung im subkutanen Fettgewebe den Kontakt der im Kreislauf befindlichen Katecholamine mit den Fettzellen erhöhen. Dadurch bedingen sie eine vermehrte Freisetzung von Glycerol und freien Fettsäuren. So wird es den Zellen in dieser Situation ermöglicht, in größerem Umfang Fette zur Deckung des Energiebedarf zu nutzen (10).

Zusätzlich soll ein erhöhtes Progesteron in Zeiten mangelnder Substratzufuhr die dann genutzte Energie effizienter machen und mit davor schützen, Körpermasse – vor allem Muskelmasse – zu verlieren (69, 70).

Nach der Menopause fällt entsprechend der Hormoneinfluss in diesem Maße weg. Die Hormonkonzentrationen ähneln dann mehr und mehr der männlichen Bevölkerung. Dies kann eine Erklärung dafür sein, dass sich der Stoffwechsel von über 45jährigen Frauen in dieser Studie selbst in Situationen, die durch metabolische Stressoren geprägt werden, ähnlich dem der Männer verhält. So steigt die HPR unter diesen Bedingungen auch eher auf pathologische Werte an.

#### 4.1.3 Diagnosen

Bei dem Vergleich der einzelnen Diagnosen zeigen Probanden mit einer Pankreatitis die HPR betreffend ein von den anderen Diagnosen abweichendes Bild. Sie weisen eine insgesamt höhere HPR auf.

Was soll nun aber die Probanden mit Pankreatitis von denen der anderen Erkrankungen unterscheiden? Der Literatur nach verfügen diese über eine

geringere Gesamtkonzentration an Muskelaminosäuren und zeigen einen reduzierten Muskelglutaminspiegel (8). Ein Zusammenhang der HPR mit der Muskelmasse ist durchaus denkbar, jedoch würde man mit einer positiven Korrelation rechnen (11). Die Frage ist, ob unter Pankreatitispatienten der beobachtete geringe Proteingehalt im Muskel primär vorliegt oder sekundär als Folge einer erhöhten endogenen Mobilisierung und damit höheren HPR resultiert. Letzteres ist denkbar, da eine Katabolie mit einem Abbau von Muskelgewebe einhergeht.

Es ist außerdem vorstellbar, dass Akuterkrankungen – wie es die Pankreatitis ist – in Bezug auf eine katabole Stoffwechsellage einem anderen Muster folgen als chronische. So werden im Rahmen einer akuten Entzündung beispielsweise vermehrt Katecholamine freigesetzt. Sie führen über zelluläre Mediatoren zu reduzierten Spiegeln anabol wirkender Hormone. Infolgedessen werden Glucogenolyse, Proteolyse und Lipolyse gesteigert. Der durch die akute Erkrankung bedingte erhöhte Energiebedarf wird in dem Zusammenhang insbesondere durch eine Mobilisation von Proteinen gedeckt. Diese spiegelt sich in einer erhöhten Harnstoffproduktion wieder (73). Damit sind die durchschnittlich signifikant erhöhten HPR-Werte bei den Patienten mit einer akuten Pankreatitis in dieser Studie erklärbar. Die Frage wäre, ob sich Frauen und Männer abhängig von den Geschlechtshormonen auch in diesem Rahmen unterscheiden, wie es bereits in einigen Studien beschrieben wird (74, 75, 76, 77). Aufgrund der niedrigen Fallzahl der Untersuchungsreihe ist hierzu leider keine statistische Aussage möglich.

#### 4.1.4 Stickstoffbilanz, Proteinzufuhr, Kalorienzufuhr

Ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Stickstoffbilanz und der HPR konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden. Das bestätigte bereits dazu veröffentlichte Studienergebnisse (8, 16).

Innerhalb der Studie existiert jedoch kein Zusammenhang zwischen den jeweils berechneten Werten der aktuellen Proteinzufuhr/kg Körpergewicht und der HPR. Dieses scheint grundsätzlich einigen früheren Studien zu widersprechen. So steht dem gegenüber die These einer Veröffentlichung von Schmitz et al, nach der eine Mehrzufuhr von Aminosäuren eine erhöhte HPR bedingen soll

(18). Ebenso beschrieben sowohl Grünert als auch die Arbeitsgruppe von Young unabhängig voneinander eine positive Beziehung zwischen der Stickstoffaufnahme und der zusätzlichen Bildung von Harnstoff, die wiederum dazu führen soll, die HPR anzuheben (1, 11).

Im Gegensatz dazu veröffentlichten Child et al. 1997 eine Studie, die lediglich eine solche positive Korrelation zwischen der Stickstoffzufuhr und der HPR unter den Männern aufzeigte. Unter den Frauen war dahingehend kein Zusammenhang erkennbar (78).

Bei näherer Betrachtung der Studien fällt auf, dass die Arbeitsgruppe von Schmitz doppelt so viele Männer wie Frauen in ihre Studie integrierte (18) und das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in der Studienpopulation von Young et al 33 zu 1 war (11). Damit dominierten jeweils die Männer, bei denen der sich zeigende Zusammenhang von Child et al bestätigt worden war (78).

Dagegen ist das Verhältnis zwischen den Geschlechtern in der hier vorliegenden Untersuchungsreihe ausgeglichen (39 Männer, 33 Frauen). Ein Zusammenhang unter Männern kann hier jedoch nicht gefunden werden. Hier wäre eine größere Studienpopulation wünschenswert, um die von Child et al veröffentlichte These zu prüfen, nach der sich eine Stickstoffzufuhr bei den Männern auf die Bildung von Harnstoff auswirkt, während sie es bei Frauen nicht tun soll (78). Dies könnte als ein Hinweis auf die möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiede im Stoffwechsel unter Stressbedingungen angesehen werden. Denn während Frauen dann in erster Linie Proteine konservieren und auf andere Energiequellen zurückgreifen (10), so dass die HPR unbeeinflusst bleibt, sollen Männer die zugeführte Energie nutzen, wobei als Abfallprodukt dann Harnstoff entsteht. Dies könnte erklären, warum die HPR in der Arbeitsgruppe von Child lediglich unter den Männern eine Abhängigkeit zur Stickstoffzufuhr zeigte.

Auch die Kalorienzufuhr/kg Körpergewicht übt innerhalb der vorliegenden Untersuchungsgruppe keinen Einfluss auf die Höhe der HPR aus.

In der Literatur findet man diesbezüglich konträre Studienergebnisse. So wiesen Koppel et al in einer Studie von 1986 eine negative Korrelation

zwischen der Energiezufuhr und der Harnstoffproduktion nach (79), die unserem Ergebnis widerspricht. Neuere Studien jedoch zeigten entgegengesetzte Resultate. So wurde 2004 eine Studie veröffentlicht, bei der eine hochkalorische Ernährung die Stickstoffretention nicht förderte (80). Es wurde demnach ein unveränderter Stickstoff- und damit Harnstoffverlust verzeichnet. Und 2005 wies die Arbeitsgruppe um Fiaccadorie nach, dass eine hochkalorische parenterale Ernährung die Harnstoffproduktionsrate nicht verbesserte (81). Dies wiederum bestätigt unsere Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die HPR den endogenen Proteinabbau widerspiegelt, der durch eine exogene Kalorien- und Proteinzufuhr nur schwer zu beeinflussen ist. Hier spielt die physiologische neurohumorale Reaktion des Organismus auf eine akute Erkrankung eine dominierende Rolle. Diese neurohumorale Reaktion hat sich während der Evolution entwickelt, um die Energie- und Substratflüsse für eine gewisse Zeit während einer Erkrankung sicherzustellen, auch wenn keine Nahrungsaufnahme möglich ist.

Zusammenfassend kann man auf der Basis der hier vorliegenden Studienergebnisse zum einen die These aufstellen, dass die HPR bei gebärfähigen Frauen unter metabolischen Stressbedingungen nicht in der Lage scheint, einen sich akut verschlechternden Ernährungszustand zu erfassen. So tendieren unter solchen Bedingungen diese Frauen eher dazu, ihren Stoffwechsel umzustellen. Sie nutzen dann andere Energiequellen zur Aufrechterhaltung der Körperfunktion. Damit wird ihre Körpermasse, insbesondere ihre Muskelmasse, vor einem Abbau so lange wie nur möglich bewahrt (10, 23, 68). Diese Fähigkeit führt man auf Östrogene zurück (70).

Des Weiteren scheint die HPR auch diagnosenabhängig zu sein. So weisen im Vergleich zu den anderen Patienten solche mit einer akuten Pankreatitis im Durchschnitt höhere Werte auf. In diesem Kontext stellt sich jedoch die Frage, ob sich insgesamt bei Akuterkrankungen eine katabole Stoffwechsellage auf den Organismus anders auswirkt oder ob es sich hierbei um ein ganz spezifisches Phänomen im Rahmen einer Pankreatitis handelt.

Letztlich zeigte die Studie keine Beeinflussung der HPR durch die aktuelle Protein- beziehungsweise Kalorienzufuhr. Den Daten nach scheint die HPR

damit primär aus dem endogenen Stoffwechsel herzurühren, wird also scheinbar endogen reguliert und zunächst durch exogene Zufuhr nicht wesentlich beeinflusst.

## **4.2 Die Abhängigkeit der HPR von der Muskelmasse und -funktion**

Im Rahmen einer Katabolie werden körpereigene Proteine, vorwiegend Muskelproteine, abgebaut (6, 82, 83). Sie werden dann in Aminosäuren zerlegt und desaminiert. Der dabei entstehende Aminostickstoff, der für den Organismus eine giftige Substanz darstellt, wird mit Hilfe des Harnstoffzyklus in den Mitochondrien in Harnstoff umgewandelt, der dann überwiegend renal ausgeschieden wird (13). Damit scheint naheliegend zu sein, dass die am Tag produzierte Harnstoffmenge (HPR) den Verlust an Proteinen einschätzen kann (11). Und da dieser Verlust vorwiegend den Skelettmuskel als größten Proteinpool des Körpers betreffen soll, wäre die HPR eventuell damit sogar ein Maß für den Muskelabbau (12).

Dies wurde jedoch in vorausgehenden Studien noch nicht detailliert untersucht. Inwieweit also ein solcher Zusammenhang zwischen der HPR und der Körpermasse, speziell Muskelmasse, besteht, soll im Folgenden untersucht werden. Es erfolgten hierzu speziell Analysen mit kreatininverwandten Laborparametern - der Kreatininausscheidung im Urin und dem Kreatinin-Höhen-Index -, mit der Körperzellmasse (BCM), ermittelt mit der bioelektrischen Impedanzanalyse, sowie mit den anthropometrischen Parametern Oberarmumfang, Armmuskelfläche und Armmuskelumfang.

### **4.2.1 Abhängigkeit der HPR von kreatininabhängigen Laborparametern**

Als biochemische Substanz wird Kreatinin in einer konstanten Rate in Abhängigkeit von der Muskelmasse gebildet und anschließend zu einem gewissen Anteil renal ausgeschieden (57, 60). Die Urinkreatininausscheidung soll dabei als ein besseres Maß für die Skelettmuskelmasse gelten als der entsprechende Plasmawert, der deshalb auch bei den folgenden Analysen keine Berücksichtigung findet (84, 85).

Es zeigen sich positive Korrelationen zwischen der HPR und den kreatininabhängigen Laborparametern bei beiden Geschlechtern. Dies geht mit den Ergebnissen von Leblance et al konform und bestätigt den Verdacht, dass die HPR eine enge Verbindung mit der Skelettmuskelmasse eingeht (12).

#### 4.2.2 Abhängigkeit der HPR von anthropometrischen Parametern

Als anerkannte anthropometrische Methoden nimmt die Messung des OAU und die Bestimmung des AMU sowie der AMA einen bedeutenden Stellenwert in der Erfassung des Ernährungszustandes ein (45, 86). Sie spiegeln dabei vor allem die Muskelmasse wieder (43, 44).

Ingesamt betrachtet findet sich allein unter den Frauen ein signifikantes positives Verhältnis zwischen der HPR und den anthropometrischen Parametern, definitionsgemäß gemessen am nichtdominanten Arm. Dies gilt sowohl für den OAU als auch für die AMA und den AMU.

So ließe sich ebenso mit Hilfe der Anthropometrie – wenn auch nur bei den Frauen – erkennen, dass eine größere Skelettmuskelmasse eine höhere HPR bedingt.

Die bioelektrische Impedanzanalyse als einfache, billige, reproduzierbare, valide Methode soll in der Lage sein, Veränderungen der Körperzusammensetzung zu erkennen (48, 51, 56). Als gutes Maß in der Diagnostik einer Proteinmangelernährung wird insbesondere die Körperzellmasse, BCM, genannt (50, 52). Sie reflektiert zu etwa 70% die Muskelmasse (52).

Bei der statistischen Auswertung besteht wie bei der Anthropometrie nur bei den weiblichen Probanden eine statistisch bedeutsame positive Korrelation.

Dies bestätigt wiederum eine Abhängigkeit der HPR zur Muskelmasse in positiver Richtung.

Alles in allem würden die vorliegenden Ergebnisse dafür sprechen, dass die HPR von der Muskelmasse eine Abhängigkeit zeigt. Wahrscheinlich geht jedoch bei einem katabolen Ernährungszustand, bei dem die HPR pathologisch hohe Werte annimmt, dieses Verhältnis von HPR zur Muskelmasse verloren. Dies würde zumindest erklären, dass im Gegensatz zu den Frauen unter den Männern ein Zusammenhang zwischen der HPR und der Anthropometrie bzw. BIA nicht nachweisbar ist. Dieser besteht lediglich unter den Frauen, wo die HPR im Krankheitsfall nicht so stark durch andere Faktoren beeinflusst wird.

Die Kreatininausscheidung korreliert in beiden Geschlechtern signifikant positiv mit der HPR. Eine erhöhte Kreatininausscheidung reflektiert aber vielleicht primär einen Verlust an Muskulatur als die Muskelmasse an sich. Dies beschreiben Leblance et al bereits 1998. Sie erkannten, dass die Kreatininausscheidung mit der HPR korreliert und damit der Einschätzung des Proteinkatabolismus dienen könnte (12).

#### 4.2.3 Zusammenhang zwischen der HPR und der Muskelfunktion

Davon ausgehend, dass bei einem katabolen Ernährungszustand der Energiebedarf in erster Linie durch Muskelproteine gedeckt wird, ist ein entsprechender Verlust an Muskelfunktion zu erwarten (6, 83, 87). Es ist denkbar, dass dabei eine mögliche Einschränkung der Muskelkraft eher nachweisbar ist als eine Veränderung der Körperzusammensetzung (88, 89, 90).

Um uns dieser Frage zu nähern, haben wir den Zusammenhang zwischen Messungen der maximalen Handkraft mittels Jamar<sup>®</sup> und des Peak-flow's mittels Vitalographen<sup>®</sup> und der HPR analysiert. Korrelationsanalysen zeigen, dass es unter den Frauen einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen den ermittelten Werten des Vitalographen<sup>®</sup> und der HPR gibt, während dieser unter den Männern im Gegensatz dazu tendenziell negativ ist, wenn er auch noch keine signifikanten Ausmaße annimmt. Bezüglich der Handkraft existiert lediglich unter den Männern ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Danach verfügen diese mit zunehmender HPR über eine abnehmende maximale Handkraft.

So weisen die hier untersuchten Frauen im Gegensatz zu den Männern wider Erwarten eine Kraftzunahme im Rahmen eines Muskelproteinabbaus auf, die sich auf die Lungenkraft beschränkt. Bei einer so geringen Fallzahl ist dies natürlich eine mit Vorsicht zu wertende Aussage. Die Tatsache, dass Frauen in einer Mangelsituation mehr Kraft aufweisen, wurde aber bereits in Studien nachgewiesen (91). Hier wären weitere Untersuchungen erforderlich, um diese Aussagen zu bekräftigen.

Festhalten kann man weiterhin, dass Messungen der maximalen Handkraft bei



Frauen nicht fähig sind, den Einfluss einer Hungerperiode auf die Muskelfunktion zu erfassen. Das wiederum geht konform mit den Ergebnissen von Lennmarken et al, deren Studie zeigte, dass erst nach längerer Zeit eine Abnahme der Handkraft erfolgt (68).

Unter den Männern scheint eine katabole Stoffwechsellage im Gegensatz dazu mehr Effekt auf die Muskelfunktion auszuüben. Sie nimmt den Ergebnissen nach bei ansteigender HPR ab. Dennoch ist der alleinige Wert den Ergebnissen zufolge aber nicht in der Lage, eine Hungerperiode zu erkennen. So wird auch in der Literatur schon beschrieben, dass die Messung der Handkraft dazu brauchbar ist, den Ernährungszustand einer Population zu erfassen, jedoch nicht dazu in der Lage scheint, einen Mangelzustand bei einem Individuum zu erkennen (7). So erweist sich die Muskelkraft vor allem unter Männern als sehr variabel (92). Zudem üben sehr viele Faktoren Einfluss auf die Kraft aus. So ist der Trainingszustand sowie die Motivation des Probanden von entscheidender Bedeutung und auch die Tageszeit soll sich auf die gemessene Kraft auswirken (64, 88, 93). Darüber hinaus hat die Schwere der Erkrankung einen nicht zu unterschätzenden Effekt auf die Muskelfunktion (6, 64, 88). Und gerade in der hier untersuchten Studienpopulation scheint letzteres ein bedeutender Einflussfaktor zu sein.

Insgesamt ist von den Resultaten dieser Studie ableitbar, dass Muskelfunktionstests (Jamar<sup>®</sup>, Vitalograph<sup>®</sup>) nicht in der Lage sind, einen katabolen Ernährungszustand zu erkennen, obwohl die Muskelfunktion der Männer tendenziell bei erhöhten HPR-Werten abnimmt. Dies steht im Widerspruch zu den Veröffentlichungen von Windsor 1988, Russell 1983 und Finn 1996, nach denen eine Verschlechterung der Muskelfunktion vor einer negativen Veränderung der Körperzusammensetzung eintreten soll (88, 89, 90). Jedoch wird in der Literatur auch beschrieben, dass die „Kalorienbalance“ auf die Muskelfunktion keinen Einfluss ausübt (6) und dass sich die Muskelfunktion erst nach ca. 2 Wochen Diät verändert (7). Als Parameter zur Einschätzung einer Mangelernährung reagiert die Bestimmung der Muskelfunktion demnach nicht bedeutend schneller als die anderen Parameter (6). Dies wiederum würde durch vorliegende Untersuchungsergebnisse bestätigt werden. So zeigen sich

die Bedside-Tests in der Lage, eine Mangelernährung zu erfassen, wie es bereits in der Literatur vielfach beschrieben wird (94, 95, 96). Sie scheinen jedoch, entgegengesetzt zu anderen Meinungen (97, 98) nicht sensitiver als andere Ernährungsparameter in der Erkennung einer Mangelernährung zu sein und auch nicht in der Lage zu sein, eine Katabolie zu erfassen. Im Verlauf beurteilt können sie jedoch einen Hinweis auf eine allgemeine Verschlechterung des Ernährungszustandes geben.

### **4.3 Ist die HPR im Verlauf durch Ernährung beeinflussbar?**

#### 4.3.1 Einfluss von Protein- und Kalorienzufuhr

Interessant ist die Frage, inwieweit kurzfristige Veränderungen der spontanen Protein- bzw. Kalorienzufuhr einen Einfluss auf die HPR bzw. den endogenen Proteinabbau haben. Hierzu erfolgten entsprechende Korrelationsanalysen zwischen der HPR und der Protein- bzw. Kalorienzufuhr/kg Körpergewicht im Verlauf, als Differenz des in der 2. und des in der 1. Untersuchungswoche ermittelten Wertes. Den Daten nach scheint sich eine Veränderung beider Parameter nicht signifikant auf die Werte der HPR auszuwirken. Dies geht konform mit neueren Studienergebnissen, die auch nachweisen konnten, dass eine erhöhte Kalorien- wie Proteinzufuhr die Harnstoffproduktion nicht günstig beeinflusst (80, 81). Es ist jedoch zu beachten, dass in der hier vorliegenden Studie lediglich zwei punktuelle Werte, einer in der 1. und einer in der 2. Woche, in die Analyse eingehen. Damit werden lediglich zwei Ist-Zustände im Abstand von 7 Tagen miteinander verglichen, wodurch die Aussagekraft entsprechend sinkt.

#### 4.3.2 Einfluss einer enteralen Ernährung

Wir verglichen zudem die während der Versuchsreihe enteral künstlich ernährten Patienten mit einer Kontrollgruppe ohne Ernährungsintervention im Matched Design. Hier unterscheiden sich die mittleren Werte der HPR im Verlauf unter den männlichen Probanden signifikant voneinander. Die Männer, die eine Ernährungsintervention erhielten, zeigen dabei niedrigere Werte. Den Ergebnissen zufolge scheint sich demnach eine Ernährungsintervention bei den Männern günstig auf die katabole Stoffwechsellage auszuwirken.

Unter den Frauen ist ein solches Ergebnis nicht eruierbar. Hier unterscheiden sich die mittleren Werte der HPR nicht. Dabei muss man natürlich beachten, dass sich die HPR als Parameter unter den Frauen als nicht sehr effektiv erwiesen hat, eine akute Verschlechterung der Ernährungssituation zu reflektieren. Damit könnte die HPR auch als Vergleichsparameter ungünstig sein. Es stellt sich deshalb die Frage, ob sich eine Verbesserung anderer ernährungs- und muskelmassenspezifischer Parameter unter einer

Ernährungsintervention einstellt. Damit würde dann auch unter Frauen eine ernährungsspezifische Intervention von therapeutischen Nutzen sein.

Aufgrund der nur geringen Anzahl der hier enteral ernährten Probanden können diese Ergebnisse nur ein Hinweis sein und bedürfen einer Bestätigung in größeren Studien. In der Literatur gibt es bisher kaum Untersuchungen, die die metabolische Antwort auf ein akutes oder chronisches Krankheitsgeschehen zwischen Frauen und Männern verglichen haben. Dieser Aspekt bedarf also weiteren Untersuchungen, da sich damit gegebenenfalls auch geschlechtsspezifische therapeutische Strategien ergeben.

## **5 Schlussfolgerung**

Während einer Krankheitssituation ist die HPR als Maß für den endogenen Proteinabbau unterschiedlich stark ausgeprägt zwischen mangelernährten Frauen und Männern. Dieses deutet auf eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche metabolische Antwort hin. Der Vergleich der HPR mit validierten anthropometrischen oder funktionellen Methoden zur Bestimmung des Ernährungszustandes ergibt kein einheitliches Ergebnis. Damit scheint jeder dieser Methoden einen unterschiedlichen Aspekt der Mangelernährung zu erfassen. Dieses verdeutlicht die Schwierigkeit einer sicheren Diagnostik und die Vielschichtigkeit der klinischen Situation eines mangelernährten Patienten.

Um dem Ziel einer effektiven Ernährungsintervention näher zukommen, müssen die zugrundeliegenden unterschiedlichen funktionellen und metabolischen Prozesse noch besser verstanden werden, damit sich daraus dann erfolgversprechende therapeutische Strategien entwickeln lassen.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Grünert A: Grundlagen der klinischen Ernährungstherapie und die Anwendung von Aminosäurelösungen. *Z Ernährungswiss.* 1989, *28*, S.211-24,
- 2 Bistrian BR: Nutritional assessment and the therapy on the hospital. *J Am Diet Association.* 1977, *71*, S.393-97,
- 3 Nandi J, Meguid MM, Inui A, et al: Central Mechanisms Involved With Catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002, *5*, S.407-18,
- 4 Spiekerman AM: Proteins used in nutritional assessment. *Nutr Supp.* 1993, *13*, S.353-69,
- 5 Blackburn GL: Pasteur's Quadrant and malnutrition. *Nature.* 2001, *409*, S.397-401,
- 6 Humphreys J, de la Maza P, Hirsch S: Muscle Strength as a Predictor of Loss of Functional Status in Hospitalized Patients. *Nutrition.* 2002, *18*, S.616-20,
- 7 Shizgal HM, Vasilevsky CA, Gardina PF, et al: Nutritional assessment and skeletal muscle function. *Am J Clin Nutr.* 1986, *44*, S.761-71,
- 8 Roth E: Untersuchungen zum Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel bei kritisch Kranken. *Infusionstherapie.* 1985, *12*, S.270-80,
- 9 Brecht J: Hungerstoffwechsel und Postaggressionssyndrom. <http://home.t-online.de/home/dr.j.brecht/skripte/stoffw.htm>,
- 10 Braun B, Horton T: Endocrine Regulation of Exercise Substrate Utilization in Women Compared to Men. *Exerc Sport Sci Rev.* 2001, *29*, S.149-54,
- 11 Young VR, El-Khoury AE, Raguso CA, et al: Rates of Urea Production and Hydrolysis and Leucine Oxidation Change Linearly over Widely Varying Protein Intakes in Healthy Adults. *J Nutr.* 2000, *130*, S.761-66,

- 12 Leblanc M, Garred LJ, Cardinal J, et al: Catabolism in Critical Illness: Estimation From Urea Nitrogen Appearance and Creatinine Production During Continuous Renal Replacement Therapy. *Am J Kidney Dis.* 1998, 32, S.444-53,
- 13 Blackburn GL, Benotti PN, Bistrian BR, et al: Nutritional Assessment and Treatment of Hospital Malnutrition. *Infusionstherapie.* 1979, 6, S.238-50,
- 14 Schulz F, Winter M, Funovics J, et al: Harnstoffsyntheserate und celluläre Immunkompetenz als Maßstab für den präoperativen Katabolismus. *Chir Forum Exp Klin Forsch.* 1990, S.79-82,
- 15 Schmoz G, Hartig W, Brunner HP, et al: Erfassung der Gefährdungslage bei Patienten mit Magenkarzinom. *Infusionstherapie.* 1987, 14, S.17-27,
- 16 Roth E, Funovics J, Schulz F, et al: Biochemische Methoden zur Bestimmung des klinischen Eiweißkatabolismus. *Infusionstherapie.* 1980, 6, S.306-9,
- 17 Lee HA, Hartley TF: A method of determining daily nitrogen requirements. *Post Med J.* 1975, 51, S.411,
- 18 Schmitz JE: Untersuchungen über den Einfluß einer umsatzorientierten Substratzufuhr auf den Energie- und Proteinstoffwechsel polytraumatischer Beatmungspatienten. *Infusionsther Klin Ernähr.* 1984, S.205-18,
- 19 Schulz F, Winter M, Funovics J, et al: Definition des klinischen Katabolismus durch die HPR und Korrelation mit der zellulären Immunkompetenz. *Infusionstherapie.* 1980, 5, S.248-51,
- 20 Roth E, Funovics J, Winter M: Mangelernährung und postoperative Komplikationshäufigkeiten bei Karzinompatienten. *Arch Chir.* 1982, 357, S.77-84,
- 21 Doherty TJ: The influence of aging and sex on skeletal muscle mass and strength. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001, 4, S.503-8,

- 22 Tripton KD: Gender differences in protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001, 4, S.493-98,
- 23 Tarnopolsky MA, Saris WHM: Evaluation of gender differences in physiology. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001, 4, S.489-92,
- 24 Duerksen DR, Yeo TA, Siemens JL, et al: The Validity and Reproducibility of Clinical Assessment of Nutritional Status in the Elderly. *Nutrition.* 2000, 16, S.740-44,
- 25 Pirlich M, Luhmann N, Schütz T, et al: Mangelernährung bei Klinikpatienten: Diagnostik und klinische Bedeutung. *Akt Ernähr Med.* 1999, 24, S.260-66,
- 26 Ghingone M, Quintin L: Malnutrition and Respiratory Function. *Int Anaesthesiology Clin.* 1986, 24, S.65-74,
- 27 Merli M, Riggio O, Dally L, et al: Does Malnutrition Affect Survival in Cirrhosis? *Hepatology.* 1996, 23, S.1041-46,
- 28 Robinson G, Goldstein M, Levine GM: Impact of Nutritional Status on DRG Length of Stay. *JPEN.* 1987, 11, S.49-51,
- 29 Williams AB, Decourten-Myers GM, Fischer JE, et al: Sepsis stimulates release of myofilaments in skeletal muscle by a calcium-depent mechanism. *FASEB J.* 1999, 13, S.1435-43,
- 30 Allard JP: Nutritional status and the elderly: the challenge ahead. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001, 4, S.293-94,
- 31 Pirlich M, Lochs H: Nutrition in the elderly. *Clin Gastroenterol.* 2001, 15, S.869-84,
- 32 Yeh SS, Schuster MW: Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr.* 1999, 70, S.183-97,
- 33 Cross-Bu JA, Klish WJ, Walding D, et al: Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr.* 2001, 74, S.664-69,



- 34 Danielsen M, Jackson AA: Limits of adaptation to a diet low in protein in normal man: urea kinetics. Clin Sci (Lond). 1992, S.103-8,
- 35 Tucker HN, Miguel SG: Cost Containment Through Nutrition Intervention. Nutrition Review. 1996, 54, S.111-21,
- 36 Duerksen DR: Teaching Medical Students the Subjective Global Assessment. Nutrition. 2002, 18, S.313-15,
- 37 Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD: Hospital Malnutrition: The Brazilian National Survey (IBRANUTRI): A Study of 4000 Patients. Nutrition. 2001, 17, S.573-80,
- 38 Biesalski HK: Ernährungsmedizin. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 1995 S.15-16, ISBN 3-13-100291-3.
- 39 Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al: What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? JPEN. 1987, 11, S.8-13,
- 40 Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al: Nutrition Support in Clinical Practice: Review of Published Data and Recommendations for Future Research Directions. Am J Clin Nutr. 1997, 66, S.683-706,
- 41 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med. 1998, 339, S.1979-84,
- 42 Hebebrand J, Hesecker H, Himmelmann W, et al: Altersperzentilen für den Body-Mass-Index aus Daten der Nationalen Verzehrstudie einschließlich einer Übersicht zu relevanten Einflußfaktoren. Akt Ernähr Med. 1994, 19, S.259-65,
- 43 Gurney JM, Jelliffe DB: Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. Am J Clin Nutr. 1973, 26, S.912-15,
- 44 Frisancho AR: New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr. 1981, 34, S.2540-45,

- 45 Frisancho AR: Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1974, 27, S.1052-58,
- 46 Pirlich M, Plauth M, Lochs H: Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung. *Akt Ernähr Med.* 1999, 24, S.81-90,
- 47 Chumlea WC, Guo SS: Bioelectrical Impedance and Body Composition: Present Status and Future Directions. *Nutr Rev.* 1994, 52, S.123-31,
- 48 Fischer H, Lembcke B: Die Anwendung der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes. *Inn Med.* 1991, 18, S.13-16,
- 49 Segal KR, Burastero S, Chun A, et al: Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. *Am J Clin Nutr.* 1991, 54, S.26-29,
- 50 Pirlich M, Schütz T, Spachos T, et al: Bioelectrical Impedance Analysis Is a Useful Bedside Technique to Assess Malnutrition in Cirrhotic Patients With and Without Ascites. *Hepatology.* 2000, 32, S.1208-15,
- 51 Kotler DP, Burastero S, Wang J, et al: Prediction of body cell mass, fat-free mass and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr.* 1996, 64, S.489S-497S,
- 52 Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, et al: Utility of Standard Nutritional Parameters in Detecting Body Cell Mass Depletion in Patients With End-Stage Liver Disease. *Liver Transpl.* 2000, 6, S.575-81,
- 53 Gray GE, Meguid MM: The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Nutrition.* 1990, 6, S.225-28,
- 54 Bernstein LH, Leukhardt-Fairfield CJ, Pleban W, et al: Usefulness of Data on Albumin and Prealbumin concentrations in Determining Effectiveness of Nutritional Support. *Clin Chem.* 1989, 35, S.271-74,

- 55 Neyra NR, Hakim RM, Shyr Y, et al: Serum Transferrin and Serum Prealbumin Are Early Predictors of Serum Albumin in Chronic Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2000, *10*, S.184-90,
- 56 Lukaski HC: Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987, *46*, S.537-56,
- 57 Pirlich M, Selberg O, Böker K, et al: The Creatinine Approach to Estimate Skeletal Muscle Mass in Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 1996, *24*, S.1422-27,
- 58 Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al: Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD Study. *Kidney Int.* 2000, *57*, S.1688-1703,
- 59 Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al: Creatinine Production, Nutrition and Glomerular Filtration Rate Estimation. *J Am Soc Nephrol.* 2003, *14*, S.1000-5,
- 60 Mitch WE, Collier VU, Walser M: Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci.* 1980, *58*, S.327-35,
- 61 Virgili F, Maiani G, Zahoor ZH, et al: Relationship between fat-free mass and urinary excretion of creatinine and 3-methylhistidine in adult humans. *J Appl Physiol.* 1994, *76*, S.1946-50,
- 62 Hackl JM: Leitfaden künstliche Ernährung. München, Berlin, New York, Zuckerscherdt Verlag GmbH, 1999 S.117, ISBN 3-88603-664-2.
- 63 Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, et al: A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr.* 1988, *47*, S.357-65,
- 64 Desrosiers J, Bravo G, Hébert R, et al: Normative Data for Grip Strength of Elderly Men and Women. *Am J Occupational Therapy.* 1995, *49*, S.637-44,

- 65 Müller MJ, Selberg O, Lautz HU, et al: Tumorkachexie: Pathophysiologische Grundlagen und ernährungsmedizinische Aufgabe. Akt Ernähr Med. 1991, 16, S.1-6,
- 66 Rantanen T, Harris T, Leveille SG, et al: Muscle Strength and Body Mass Index as Long-Term Predictors of Mortality in Initially Healthy Men. J Gerontol Med Sci. 2000, 3, S.M168-M173,
- 67 Roepstorff C, Steffensen CH, Masen M, et al: Gender differences in substrate utilization during submaximal exercise in endurance-trained subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002, 282, S.E435-E447,
- 68 Lennmarken C, Sandstedt S, Schenck HV, et al: The Effect of Starvation on Skeletal Muscle Function in Man. Clin Nutr. 1986, 5, S.99-103,
- 69 Cotright RN, Chandler MP, Lemon PWR, et al: Daily exercise reduces fat, protein and body mass in male but not in female rats. Physiol Behav. 1997, 62, S.105-11,
- 70 Deon TM, Sharoff C, Chipkin SR, et al: Regulation of exercise carbohydrate metabolism by estrogen and progesterone in women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002, 283, S.E1046-E1055,
- 71 Blaak E: Gender differences in fat metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2001, 4, S.499-502,
- 72 McLoughlin DM, Wassif WS, Morton J, et al: Metabolic Abnormalities Associated With Skeletal Myopathy in Severe Anorexia Nervosa. Nutrition. 2000, 16, S.192-96,
- 73 Jeschke MG, Barrow RE, Mlcak RP, et al: Endogenous Anabolic Hormones and Hypermetabolism Effect of Trauma and Gender Differences. Ann Surg. 2005, 241, S.759-68,
- 74 Geary N, Asarian L, Sheahan J, et al: Estradiol-mediated increases in the anorexia induced by intraperitoneal injection of bacterial lipopolysaccharide in female rats. Physiol Behav. 2004, 82, S.251-61,

- 75 Williamson PS, Browning JD, MacDonald RS: Megestrol acetate increases short-term food intake in zinc-deficient rats. *Physiol Behav.* 2002, *75*, S.323-330,
- 76 Butera PC, Doerflinger AL, Roberto F: Cyclic Estradiol Treatment Enhances the Effects of Interleukin 1 $\beta$  on Food Intake in Female Rats. *Brain Behav Immun.* 2002, *16*, S.275-81,
- 77 Varma M, Chai JK, Meguid MM, et al: Gender differences in tumor-induced anorectic feeding pattern in Fischer-344 rats. *Physiol Behav.* 2001, *74*, S.29-35,
- 78 Child SC, Soares MJ, Reid M, et al: Urea kinetics varies in Jamaican women and men in relation to adiposity, lean body mass and protein intake. *Eur J Clin Nutr.* 1975, *51*, S.107-15,
- 79 Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK: Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1986, *29*, S.734-42,
- 80 Romera G, Figueras J, Rodriguez-Miguel JM, et al: Energy intake, metabolic balance and growth in preterm infants fed formulas with different nonprotein energy supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004, *38*, S.407-13,
- 81 Ficcadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al: Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* 2005, *20*, S.1976-80,
- 82 Ukyab TT, Vaz M: The characteristics and determinants of maximal expiratory pressure in young, healthy, indian males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1999, *43*, S.435-42,
- 83 Bourdel-Marchasson I, Joseph PA, Dehail P, et al: Functional and metabolic early changes in calf muscle occurring during nutritional repletion in malnourished elderly patients. *Am J Clin Nutr.* 2001, *73*, S.832-38,

- 84 Tzamaloukas AH, Oreopoulos DG, Murata GH, et al: The relationship between nutrition indices and age in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis receiving similar small solute clearance. *Inter Uro Nephrol.* 2001, *32*, S.449-58,
- 85 Plauth M, Schütz ET: Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardio.* 2002, *85*, S.83-87,
- 86 Bannerman E, Ghosh S: The prognostic value of the corrected arm-muscle area. *Clin Nutr.* 2000, *19*, S.70-71,
- 87 Schöni MH, Casaulta-Aebischer C: Nutrition and lung function in cystic fibrosis patients: review. *Clin Nutr.* 2000, *19*, S.79-85,
- 88 Windsor JA, Hill GL: Grip strength: a measure of the proportion of protein loss in surgical patients. *Br J Surg.* 1988, *75*, S.880-82,
- 89 Russell D, Leiter LA, Whitwell J, et al: Skeletal muscle function during hypocaloric diets and fasting: a comparison with standard nutritional assessment parameters. *Am J Clin Nutr.* 1983, *37*, S.133-38,
- 90 Finn PJ, Plank LD, Clark MA, et al: Assessment of Involuntary Muscle Function in Patients After Critical Injury or Severe Sepsis. *JPEN.* 1996, *20*, S.332-37,
- 91 Pieterse S, Manandhar M, Ismail S: The association between nutritional status and handgrip strength in older Rwandan refugees. *Eur J Clin Nutr.* 2002, *56*, S.933-39,
- 92 Klidjian AM, Foster KJ, Kammerling RM, et al: Relationship of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. *Br Med J.* 1980, *281*, S.899-901,
- 93 Hanning RM, Blimkie CJR, Bar-Or O, et al: Relationship among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference?. *Am J Clin Nutr.* 1993, *57*, S.580-7,

- 94 Jeejeebhoy KN: Bulk or Bounce- The Object of Nutritional Support. JPEN. 1988, 12, S.539-49,
- 95 Webb AR, Newman LA, Taylor M, et al: Hand Grip Dynamometry as a Predictor of Postoperative Complications Reappraisal Using Age Standardized Grip Strengths. JPEN. 1989, 13, S.30-33,
- 96 Vaz M, Thangam S, Trabhu A, et al: Maximal voluntary contraction as a functional indicator of adult chronic undernutrition. Br J Nutr. 1996, 76, S.9-15,
- 97 Schroeder D, Gillanders L, Mahr K, et al: Effects of Immediate Postoperative Enteral Nutrition on Body Composition, Muscle Function, and Wound Healing. JPEN. 1991, 15, S.376-83,
- 98 Russell D, Prendergast PJ, Darby PL: A comparison between muscle function and body composition in anorexia nervosa: the effect of refeeding. Am J Clin Nutr. 1983, 38, S.229-37,
- 99 Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, et al: A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/ insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. J Clin Endocrinol Metab. 2000, 85, S.183-92,

## 7 Danksagung

In besonderem Maße danke ich den folgenden Personen, ohne die diese Arbeit nie hätte entstehen können: Prof. Dr. H. Lochs, PD Dr. J. Ockenga, Dr. M. Pirlich, Dr. B. Schmidt, Kristina Normann, Sylvia Gastell.

Des weiteren bedanke ich mich recht herzlich beim Ärzte- und Pflegepersonal der Station 141 sowie der Station 144, hier insbesondere den Ärzten, die mir bei der Suche nach geeigneten Patienten stets behilflich waren und die mich mit der Mitentnahme der für diese Studie erforderlichen Blutröhrchen entlasteten und damit den Patienten oft zusätzliche Blutentnahmen ersparten, was mir sehr wichtig war.

Insbesondere danke ich für die permanente seelische und moralische Unterstützung meinen Eltern, meinen lieben Freunden sowie meiner Schwester. Für eine solche Unterstützung danke ich zudem zu tiefst Renate Zarkonsky, die mich zudem bei der Auswertung der Ernährungsprotokolle Hilfe zukommen ließ, und Kristina Normann, die mir mit ihrem fachlichen Wissen stets zur Seite stand und mir so eine große Unterstützung war.



## **8 Lebenslauf**

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

### **Publikationsliste**

Gastell S, Bracke N, Ockenga J, et al: Muskelfunktionstest in der Diagnostik der Katabolie bei Lebererkrankungen. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2003,

Bracke N, Gastell S, Ockenga J, et al: Evaluation von Muskelfunktionstests zur Diagnostik einer Katabolie bei gastroenterologischen Patienten. Aktuel Ernaehr. 2003, 28, S. 201,

Bracke N: Evaluation von Muskelfunktionstest zur Diagnostik einer Katabolie bei gastroenterologischen Patienten. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2003,

Bracke N: Evaluation Of Muscel Function To Diagnose Catabolism. Clinical Nutrition. 2003, 22, S.12,

Bracke N, Gastell S, Pirlich M: Gender Differences In Urea Production Rate In Response To Illness Related Metabolic Stress. Clinical Nutrition, 2006, S.170,

## **9 Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Nicole Bracke, erkläre an Eides statt, dass ich die hier vorliegende Dissertationsschrift selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Brandenburg, den 15.05.2007

Nicole Bracke