

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Mortalität und perioperativer Verlauf leberteilresezierter Patienten mit
Risiko für Mangelernährung
nach dem Nutritional Risk Screening 2002**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Anouk Süß

aus Mainz

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	5
Abstrakt	6
Abstract	7
1 Einleitung	8
1.1 Was ist Mangelernährung?	8
1.1.1 Einteilung und Definition	8
1.1.2 Pathophysiologie	9
1.2 Relevanz von Mangelernährung bei hospitalisierten Patienten.....	10
1.2.1 Epidemiologie	10
1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	13
1.2.3 Folgen.....	15
1.2.4 Screening.....	17
1.2.5 Therapie.....	18
1.3 Mangelernährung bei Patienten mit Leberteilresektion	19
1.3.1 Lebererkrankungen und Mangelernährung	19
1.3.2 Die Leberteilresektion	20
1.3.3 Stand der Forschung zu Mangelernährung bei Leberteilresezierten.....	22
1.4 Fragestellung	23
2 Methoden	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Patientenkollektiv	24
2.3 Datenerhebung	26
2.3.1 Studienablauf.....	26
2.3.2 Nutritional Risk Screening 2002 und Gruppeneinteilung	27
2.3.3 Parameter und Zielgrößen	29
2.4 Statistische Auswertungsverfahren	32

3 Ergebnisse	35
3.1 Studienpopulation	35
3.2 Deskriptive und schließende Statistik	36
3.2.1 Präoperative Patientencharakteristika	36
3.2.2 Intraoperativer Verlauf	38
3.2.3 Stationärer Verlauf	39
3.2.4 Zielgrößen: Mortalität, Verweildauer und Komplikationen	40
3.3 Regressionsmodelle zur Untersuchung der Zielgrößen	42
3.3.1 Primäre Zielgröße: 1-Jahres-Mortalität	42
3.3.2 Sekundäre Zielgröße: Komplikationsschwere	44
3.3.3 Sekundäre Zielgröße: Krankenhausverweildauer	46
3.4 Ergebnisse nach nicht-parametrischem 1:1-Matching	47
4 Diskussion	51
4.1 Prävalenz von Mangelernährung	52
4.2 Perioperativer Verlauf	53
4.2.1 Präoperative Patientencharakteristika	53
4.2.2 Intraoperativer Verlauf	58
4.2.3 Stationärer Verlauf	60
4.3 Zielgrößen	62
4.3.1 Primäre Zielgröße: 1-Jahres-Mortalität	62
4.3.2 Sekundäre Zielgröße: Komplikationsschwere	67
4.3.3 Sekundäre Zielgröße: Krankenhausverweildauer	73
4.4 Methodenkritik und Limitationen der Arbeit	77
4.5 Schlussfolgerungen	80
5 Literaturverzeichnis	82
Eidesstattliche Versicherung	91
Curriculum Vitae	93
Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
AMG	Arzneimittelgesetz
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identifikation Test
BMI	Body Mass Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CKI	Charlson Komorbiditätsindex
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung / Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF	Case Report Form
CVK	Campus Virchow-Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen / Diagnosis Related Groups
FFP	Gefrorenes Frischplasma / Fresh Frozen Plasma
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand / Interquartile Range
ITS	Intensivstation
KHV	Krankenhausverweildauer
MNA	Mini Nutritional Assessment
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NRS 2002	Nutritional Risk Screening 2002
NRI	Nutritional Risk Index
NRS+	Nutritional Risk Screening-Gruppe mit Mangelernährungsrisiko
NRS-	Nutritional Risk Screening-Gruppe ohne Mangelernährungsrisiko
PDK	Periduralkatheter
POD	Postoperativer Tag / Postoperative Day
PHYDELIO	Studie zur perioperativen Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitiven Defizit
SD	Standardabweichung
SGA	Subjective Global Assessment
vs	Versus

Tabellenverzeichnis

Tabellennummer	Titel	Seite
Tabelle 1	Überblick über die Stoffwechselprozesse bei Hungerzustand und Stressreaktion	10
Tabelle 2	Studienüberblick über die verschiedenen Prävalenzen von Mangelernährung	11
Tabelle 3	Überblick und Einteilung von Risikofaktoren der Mangelernährung	13
Tabelle 4	Indikationen zur Leberteilresektion	20
Tabelle 5	Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie	25
Tabelle 6	Schweregradeinteilung der Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation	32
Tabelle 7	präoperative Patientencharakteristika im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit.	37
Tabelle 8	intraoperative Parameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit.	38
Tabelle 9	postoperative Parameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit.	40
Tabelle 10	Zielgrößen im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit.	41
Tabelle 11	univariate und multivariate Cox-Regression per Rückwärtselimination zur Untersuchung der 1-Jahres-Mortalität.	43
Tabelle 12	univariate und multivariate Regressionsanalyse per Rückwärtselimination zur Untersuchung der Komplikationsschwere.	45
Tabelle 13	univariate und multivariate Regressionsanalyse per Rückwärtselimination zur Untersuchung der Krankenhausverweildauer.	47
Tabelle 14	perioperative Parameter im Gruppenvergleich nach Matching.	48
Tabelle 15	Zielgrößen im Gruppenvergleich nach Matching.	49
Tabelle 16	Vergleichsstudien im Überblick	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsnummer	Titel	Seite
Abbildung 1	Begriffsschema nach der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel	8
Abbildung 2	Überblick über die Einflüsse der Mangelernährung	15
Abbildung 3	Zeitstrahl des Studienablaufs	26
Abbildung 4	Nutritional Risk Screening 2002 in deutscher Version	28
Abbildung 5	Selektion der Studienpatienten nach dem Consort-Flussdiagramm der PHYDELIO-Studie	35
Abbildung 6	Kaplan-Meier-Analyse im Gruppenvergleich	44
Abbildung 7	Kaplan-Meier-Analyse im Gruppenvergleich nach Matching	50
Abbildung 8	Triade	70

Abstrakt

Einleitung: Mangelernährung geht mit erhöhter Mortalität, Komplikationen und einer längeren Krankenhausverweildauer einher. An vielen Krankenhäusern fehlen automatisierte Screeningmethoden und eine unzureichende Therapie ist die Folge. Vor allem chirurgische Patienten mit gastrointestinalen und malignen Erkrankungen weisen ein erhöhtes Malnutrisionsrisiko auf, so zum Beispiel Patienten mit geplanter Leberteilresektion. Die Datenlage bezüglich Mangelernährung bei leberteilresezierten Patienten ist als unzureichend zu beurteilen.

Methoden: Es wurden retrospektiv die perioperativen Daten von 261 Patienten mit Leberteilresektionen erfasst. Die Patienten wurden anhand des NRS 2002 in Gruppen mit und ohne Mangelernährungsrisiko eingeteilt. Die Daten der Gruppen wurden deskriptiv im prä-, intra- und postoperativen Verlauf verglichen. Primär wurden die 1-Jahres-Mortalität und sekundär die Komplikationen und die Krankenhausverweildauer untersucht. Potentielle Risikofaktoren eines schlechteren Heilsverlaufs wurden durch multivariate Regressionsanalysen geprüft. Zusätzlich wurden zur Vermeidung von Störeffekten die Gruppen nach einem Matching verglichen.

Ergebnisse: 47,5% der Patienten wiesen nach NRS 2002 ein Risiko für Mangelernährung und Nachteile im stationären Verlauf auf: Hinsichtlich 1-Jahres-Mortalität und Krankenhausverweildauer ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede ($p=0,005$ bzw. $p=0,025$) zugunsten der Risikogruppe. Dieses Ergebnis konnte nach Anwendung des Matching-Verfahrens reproduziert werden. Auch in der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich das Risiko für Mangelernährung ($HR=1,839/ p=0,033$) neben Alter und Charlson Komorbiditätsindex als unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität. Dies galt in Tendenz auch für die Krankenhausverweildauer ($HR=1,178/ p=0,05$). Ein Zusammenhang zwischen Komplikationen und Mangelernährungsrisiko wurde nicht gefunden.

Schlussfolgerung: Das Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002 hat nachweislich einen negativen Einfluss auf den postoperativen Heilsverlauf und die 1-Jahres-Mortalität leberteilresezierter Patienten. Diese sollten bei Aufnahme standardisiert gescreent und bei Bedarf therapiert und reevaluiert werden. Die Indikation und der Zeitpunkt der Hemihepatektomie dieser Patienten sollten gut durchdacht werden. Prospektive und randomisierte Studien sind erstrebenswert.

Abstract

Introduction: Malnutrition is associated with higher mortality, complications and a prolonged hospital stay. In many hospitals there is a lack of standardised screening methods, which results in insufficient therapy. Especially surgical patients with abdominal und malignant diseases have a higher risk of malnourishment, e.g. patients with elected liver resection. The data available concerning malnutrition and liver resection is insufficient.

Methods: Perioperative data of 261 patients with liver resection was recorded in detail. Patients were divided in groups with or without risk for malnutrition based on NRS 2002. The groups were compared retrospectively concerning the pre-, intra- and postoperative course. Primarily, one-year mortality was evaluated as well as complications and length of hospital stay secondarily. Potential risk factors of worse outcome were tested through multivariate regression models. To avoid confounding effects a group comparison was made after applying a matching procedure.

Results: 47,5% of patients were at risk for malnutrition based on NRS 2002 and showed disadvantage during postoperative hospitalisation: the study of target values mortality and hospital length of stay revealed a significant difference between the groups ($p=0,005$ or $p=0,025$) at the expense of the group at risk. This result was reproducible in group comparison after applying the matching method. In multivariate regression analysis risk for malnutrition turned out to be an independent predictor for one-year mortality ($HR=1,839$ / $p=0,033$) as well as age and Charlson Comorbidity Index. The same tendency was seen in length of stay ($HR=1,178$ / $p=0,05$). However, there was no association between complications and risk for malnutrition.

Conclusion: Patients at risk for malnutrition based on NRS 2002 and undergoing liver resection were proven to have an association with worse outcome and higher 1-year-mortality. Those patients should be issued with a standardized screening at admission to receive therapy and reevaluation if required. Indication and time of liver resection should be considered carefully. Further prospective and randomized trials should be realized.

1 Einleitung

1.1 Was ist Mangelernährung?

1.1.1 Einteilung und Definition

Unter Malnutrition wird im wörtlichen Sinne die schlechte Ernährung oder Fehlernährung verstanden. Sie wird im Deutschen zumeist mit Mangelernährung gleichgesetzt.¹ Die Malnutrition ist einen Sammelbegriff für viele verschiedene Krankheitsentitäten der Ernährungsmedizin, wie z.B. Unterernährung, Sarkopenie, Kachexie, Anorexie oder das Refeeding-Syndrom.² Laut Weltgesundheitsorganisation zählen zur Malnutrition sowohl die Über- als auch die Unterernährung.³ Allerdings ist die ernährungsmedizinische Terminologie international als inkonsistent zu betrachten und global anerkannte Nomenklaturen existieren nicht.⁴ Deshalb wird sich nachfolgend an den Definitionen und Einteilungen (Abbildung 1) der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) orientiert.^{4,5}

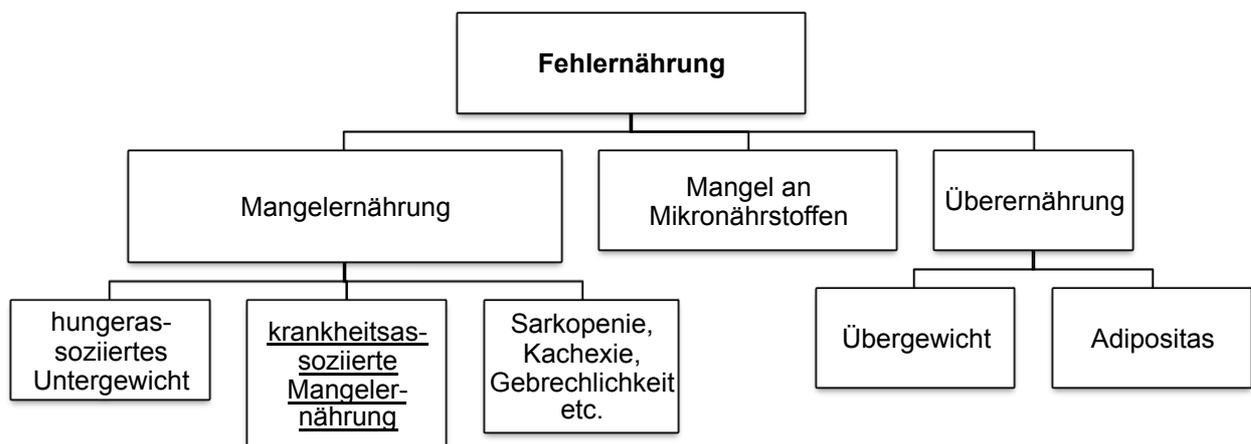


Abbildung 1: Begriffsschema nach der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel nach Cederholm et al.⁶

In dieser Arbeit ist die Mangelernährung erkrankter Patienten das zentrale Thema und wird im Folgenden als eine Form der Fehlernährung angesehen.

Sofern die Mangelernährung aufgrund von „*Hungern, Krankheit oder Alter entsteht*“⁶ (Übersetzung durch die Autorin), definiert die ESPEN diese Form als:

*„einen Zustand, der aus einem Mangel an Nahrungszufuhr oder -aufnahme entsteht, was zu einer veränderten Körperzusammensetzung (Verminderung von fettfreier Körpermasse) und Körperzellmasse führt und in einer reduzierten körperlichen sowie mentalen Funktion mit beeinträchtigtem klinischen Krankheitsergebnis resultiert“.*⁷

(Übersetzung durch die Autorin)

Eine Krankheitsprognose ist dieser Begriffserläuterung somit inhärent. Davon ist die kurzzeitige hungerassoziierte Fehlernährung laut oben genannter Gesellschaft abzugrenzen, da es sich bei dieser Form hauptsächlich um einen Fettdepotabbau aufgrund von reduzierter Kalorienzufuhr handelt.^{2,6}

1.1.2 Pathophysiologie

Der Organismus übersteht eine längere Hungerperiode, indem sich der reguläre Metabolismus von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen zugunsten des Katabolismus verschiebt: Hierbei adaptiert sich der Körper durch eine Reduktion des Insulinspiegels, das Metabolisieren der hepatischen Glykogenreserven, eine erhöhte Depotfettverbrennung sowie eine gesteigerte Ketonherstellung als Energiequelle für das Gehirn. Die Proteinkonzentration ist davon vorerst nicht beeinträchtigt.⁸ Zu gravierenderen Veränderungen des Metabolismus kommt es, wenn der Mensch speziellen Stresssituationen, wie z.B. Infektionen, Verletzungen, großen Operationen, chronischen Entzündungen oder einer malignen Tumorerkrankung ausgesetzt ist.^{9,10} Immunmodulatorische Zytokine wie Interleukin 1, Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor α verstärken unten beschriebene Vorgänge (Tabelle 1) und führen zudem zu Fieber, Appetitverlust, weiterem Fettmasseverlust und der Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber.^{10,11} Parallel dazu resultiert die Ausschüttung neuroendokriner Stresshormone in einer Insulinresistenz, Flüssigkeitsretention, einer stark gesteigerten Gluconeogenese und einem erhöhtem Proteinabbau mit konsekutivem Gesamtproteinverlust.^{12,13}

Vorgang	Hungern	Stressreaktion
Gluconeogenese	↑	↑↑↑
Glykolyse	↓	↑↑↑
Ketogenese und Fettoxidation	↑↑↑	↑
Lipolyse	↑↑↑	↑↑
Proteinsynthese	↓	↑↑
Proteolyse	↓	↑↑↑
Stoffwechselrate	↓	↑
Flüssigkeitsretention	↑	↑↑↑
Plasma-Albumin-Konzentration	=	↓↓

Tabelle 1: Überblick über die Stoffwechselprozesse bei Hungerzustand und Stressreaktion nach L. Sobotka und J.P. Desborough.^{8,12,13}

Hält ein Fehlverhältnis von Nahrungsaufnahme bzw. -verwertung und Nahrungsbedarf längere Zeit an und wird durch Stresssituationen wie z.B. eine Operation noch verstärkt, so betreibt der Organismus nicht nur den Abbau der Reserven, sondern auch den Abbau der Grundsubstanz.¹³ Protein wird zudem als Substrat vermehrt für den Wiederaufbau von geschädigtem Gewebe und Akute-Phase-Proteinen aufgewendet.^{12,14} Es kommt unter anderem zu Muskelschwund und ein Mangelernährungszustand mit konsekutivem Gewichtsverlust entsteht.

1.2 Relevanz von Mangelernährung bei hospitalisierten Patienten

1.2.1 Epidemiologie

Sowohl in Entwicklungsländern als auch in Industrienationen ist Mangelernährung von nicht zu unterschätzender Bedeutung, beachtet man Institutionen wie Krankenhäuser, vollstationäre Pflege oder Heimpflege.¹⁵⁻¹⁷

Die Prävalenz von Mangelernährung bei hospitalisierten Patienten variiert in Studien stark. Grund dafür ist der unterschiedliche Studienaufbau: Faktoren wie Definition und Diagnostik von Mangelernährung, Patientenpopulation und verwendete Screening-Tools mit teils verschiedenen Cut-Off-Punkten divergieren in den Untersuchungen deutlich.¹⁸⁻²⁰ Insgesamt ist das Vorkommen der Mangelernährung aber als hoch einzustufen: Laut einer Übersichtsarbeit von Corish und Kennedy¹⁸ aus dem Jahr 2000

liegt eine Mangelernährung bei etwa 20-60% der hospitalisierten Patienten der Inneren Medizin und der Chirurgie vor.

Tabelle 2 schafft einen für die hier vorliegende Arbeit sinnvollen Studienüberblick über die Mangelernährungsprävalenz bei Krankenhauspatienten und bestätigt die oben erwähnte Problematik der abweichenden Prävalenzen:

Autor, Jahr	Patienten-population	n	Screening Tool	Prä-valenz	Prävalenz bei speziellen Erkrankungen / Abteilungen	
Gheorghe et al., 2013 ²¹	Gastroenterologie, Rumänien	3198	NRS 2002	17%	Lebererkrankung	50%
			BMI	20%	GI-Tumor	31%
McWhirter & Pennington, 1994 ²²	Allgemeinmedizin, Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie, Pulmologie, Geriatrie, Schottland	500	BMI	40%	Lebererkrankung	39%
					GI-Tumor	27%
Meijers et al., 2009 ¹⁶	alle Fachrichtungen, Niederlande	8028	BMI + kg ↓ + Einfuhr ↓	24%	Allgemeinmedizin	46%
					GI-Erkrankung	37%
Olivares et al., 2014 ²³	alle Fachrichtungen, Spanien	537	SGA	20%	Tumorerkrankung	41%
					Chirurgie / Übrige	9/33%
					NRS 2002	21%
Russel et al., 2009 ¹⁷	alle Fachrichtungen, England	5089	MUST	28%	Chirurgie / Übrige	13/26%
					GI-Erkrankung	41%
Probst et al., 2019 ²⁴	Leberteilresektion, Deutschland	182	NRS 2002	14%	Tumorerkrankung	42%
					-	-
Schiesser et al., 2008 ²⁵	Abdominalchirurgie, Schweiz	608	NRS 2002	14%	Tumor-OP	40%
					Hepatobiliäre-OP	27%
Sorensen et al., 2008 ²⁶	Chirurgie, Innere, ITS, Onkologie, Geriatrie, Gastroenterologie, West- & Osteuropa, Mittlerer Osten	5051	NRS 2002	33%	Obere GI-OP	27%
					Große Bauch-OP	44%
Waitzberg et al., 2001 ²⁷	Alle Fachrichtungen, Brasilien	4000	SGA	48%	Tumorerkrankung	30%
					GI-Erkrankung	62%
Zacharias et al., 2017 ²⁸	Leberteilresektion, Frankreich	203	NRS 2002	66,5%	Tumorerkrankung	66%
					-	-

Tabelle 2: Studienüberblick über die verschiedenen Prävalenzen von Mangelernährung.^{16,17,21-28}

Abkürzungen: n - Anzahl, NRS 2002 - Nutritional Risk Screening 2002, GI - Gastrointestinal, BMI - Body Mass Index, kg ↓ - ungewollter Gewichtsverlust, Einfuhr ↓ - reduzierte Nahrungsaufnahme, SGA - Suggestive Global Assessment, MUST - Malnutrition Universal Screening Tool, OP - Operation, ITS - Intensivstation, Er. - Erkrankung.

Bei Betrachtung der Studienergebnisse wird ersichtlich, dass Patienten mit Tumor- und Lebererkrankungen sowie Patienten aus den Fachrichtungen Gastroenterologie und Chirurgie besonders hohe Prävalenzen aufweisen (Tabelle 2).

Trotzdem wird Mangelernährung in Krankenhäusern unterschätzt und unzureichend erfasst.^{22,27,29} Kondrup et al.²⁹ zeigten in einer Studie zu dieser Problematik, dass nur 60% von 750 Patienten aus drei dänischen Kliniken auf Mangelernährung getestet wurden. Von den detektierten Risikopatienten erhielten nur 47% einen Ernährungsplan und 30% der Betroffenen wurden diesbezüglich weiterverfolgt. Gründe für ein unzureichendes Screening sind ein fehlendes Bewusstsein für die Erkrankung sowie die uneinheitliche Definition von Mangelernährung. Damit einher geht eine Unsicherheit bei der Auswahl und Durchführung des passenden Mangelernährungs-Assessments. Zudem fehlen klinikinterne Leitfäden.²⁹⁻³¹ Wird im stationären Setting zu wenig gescreent, so wird die Erkrankung seltener erkannt und folglich weniger überwacht sowie reevaluiert. Eine unzureichende Therapie ist die Konsequenz.^{17,22,29,31,32}

In Studien zur Inzidenz der Mangelernährung im Krankenhaus wurde außerdem dargelegt, dass sich der Ernährungsstatus von bereits mangelernährten Patienten während des Krankenhausaufenthaltes weiter verschlechtern kann, speziell nach Operationen oder Sepsis.^{18,29,32} McWhirter und Pennington²² zeigten, dass über zwei Drittel der in ihrer Studie untersuchten mangelernährten und nicht mangelernährten Patienten im Krankenhaus weiterhin an Gewicht abnahmen.

Durch strukturelle Veränderungen in Kliniken wie Schulung, Einführungen von Screening-Bögen und Essensumstellung kann nach O'Flynn et al.³³ die Prävalenz von Mangelernährung im Krankenhaus reduziert werden.

Auch an der Charité - Universitätsmedizin Berlin existiert ein Ernährungsmanagement nach Expertenstandard, dessen pflegerische Verfahrensanweisung einen Standard für ein Screening, eine multiprofessionell geltende Verfahrensregelung sowie Fort- und Weiterbildungen festsetzt.³⁴ An der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführte Studien bestätigen mit Mangelernährungsprävalenzen von etwa 20% die Notwendigkeit solcher Standards.^{35,36}

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung von Mangelernährung ist multifaktoriell. Sie kann sich durch reduzierte Energiezufuhr, und -verwertung sowie erhöhten Energieverbrauch und -bedarf entwickeln. Im stationären Setting liegen diese Zustände mitunter parallel vor.¹⁸

Ursachen für die hohe Mangelernährungsprävalenz in Krankenhäusern sind die dort vermehrt vorliegenden Risikofaktoren in den Bereichen Patientenerkrankung, Patientenindividuum und Patientenumgebung (Tabelle 3).^{37,38}

Faktoren für ein erhöhtes Mangelernährungsrisiko	Erkrankung	<u>Erkrankungen mit erhöhtem Energiebedarf:</u> chronische Erkrankungen, entzündliche Erkrankungen (Sepsis), pulmonale Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Tumorerkrankungen, Wunden
		<u>Erkrankungen bzw. Zustände mit verringerter Energieaufnahme / -verwertung:</u> gastrointestinale Erkrankungen mit Maldigestion und Malabsorption, Ess- und Schluckstörungen, Geschmacks- und Geruchsstörungen, dentale Erkrankungen →davon vermehrt postoperativ im Krankenhaus: Nahrungskarenz, verzögerter Kostaufbau, Medikamentenunverträglichkeit, Inappetenz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz
		<u>Erkrankungen bzw. Zustände mit erhöhten Energieverlusten:</u> Drainagenanlage, Stoma-Anlage, Fisteln, Erbrechen, Diarrhö, Wunden
		<u>kognitive Erkrankungen:</u> Demenz, Depression, Delir
	Person	weibliches Geschlecht (fraglich) hohes Alter Polypharmazie (fraglich) Nikotin- und Alkoholkonsum
	Umgebung	<u>soziale Faktoren:</u> soziale Isolation, niedriger Bildungsstand, Armut, erschwerter Zugang zu Nahrung, Einschränkung in der Zubereitung
		<u>Krankenhaus:</u> langer, wiederholter Krankenhausaufenthalt, schlechte Essensqualität und Personalschulung

Tabelle 3: Überblick und Einteilung von Risikofaktoren der Mangelernährung nach C. Kubrak, J. Saunders und L. Sobotka.^{8,37,38}

Bezüglich der Erkrankung wurden gastrointestinale Krankheiten,^{15-17,39,40} vor allem Leber- und Pankreaserkrankungen,^{21,23,37} als Risikofaktoren für Mangelernährung ausgemacht. Diese können mit einer reduzierten Energieverwertung durch Verdauungsstörungen wie Maldigestion, Malabsorption, funktionalen und mechanischen Störungen einhergehen. Aufgrund eines erhöhten Energiebedarfs wurden als weitere Risikofaktoren maligne Erkrankungen,^{15,16,21,25,27,36,39,40} aber auch Wunden, metabolische, chronische, inflammatorische, infektiöse und pulmonale

Krankheiten nachgewiesen.^{15,16,21,27,41,42} Geruchs-, Geschmacks-, Ess- und Schluckstörungen sowie ein schlechter Zahnstatus reduzieren die Nahrungsaufnahme und erhöhen dadurch ebenfalls das Risiko für eine Mangelernährung.^{16,41,43} Gleiches gilt für die reduzierte Nahrungsaufnahme im Rahmen kognitiver Erkrankungen wie Depression, Demenz und Bewusstseinsstörungen.^{16,37,44,45}

Wird eine Erkrankung in der Klinik chirurgisch therapiert, ist das Risiko postoperativ aufgrund verminderter Nahrungsaufnahme erhöht: Nahrungskarenz, verzögerter Kostaufbau, Medikamentenunverträglichkeit, Inappetenz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Drainageneinlage und Schmerz können den Patienten im Krankenhaus und speziell nach einer Operation belasten.^{15,27,37,41,43} Laut einer Studie von Hiesmayr et al.⁴³ hatten mehr als 50% der Patienten im Krankenhaus eine deutlich reduzierte Nahrungsaufnahme und wiesen eine erhöhte Mortalität auf.

Es wurde zudem belegt, dass die Schwere der Krankheit mit einer höheren Mangelernährungswahrscheinlichkeit assoziiert ist.^{46,47} Auch eine steigende Anzahl an Komorbiditäten macht das Vorliegen einer Mangelernährung wahrscheinlicher.^{16,36,39} Eine enge Wechselwirkung besteht zwischen Mangelernährung und Erkrankung, wobei die Erkrankung eine Mangelernährung hervorrufen kann und umgekehrt die Mangelernährung eine Krankheit aggravieren kann.^{16,37,40}

Hinsichtlich der Patienteneigenschaften wurde gezeigt, dass Faktoren wie hohes Alter,^{15,17,23,27,30,36,39,42,48,49} weibliches Geschlecht^{16,17,21} sowie Nikotin-⁴⁴ oder Alkoholabusus³⁶ vermehrt mit einer Mangelernährung einhergehen. Über die Auswirkungen von Polypharmazie besteht in den Studien bisher noch Uneinigkeit.^{30,36,39,44} Auch das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für Mangelernährung wurde teilweise widerlegt.^{36,42,49}

Bezüglich des Patientenumfeldes wurde erwiesen, dass gerade bei älteren Patienten eine soziale Isolation sowie finanzielle Einschränkungen und ein niedriger Bildungsstand vermehrt mit Mangelernährung korrelieren.^{3,36} Auch die verminderte Selbstständigkeit durch Immobilität und die Abhängigkeit von Fremden beim Erlangen von Nahrung oder bei der Nahrungsaufnahme ist ein wichtiger Faktor.^{30,44,45,47} Speziell bezogen auf das Krankenhaus führen schlechte Essensqualität und -darbietung sowie unzureichende Schulung von Personal weiter zur Aggravation der Erkrankung.^{22,37,50} Auch ein langer Krankenhausaufenthalt bzw. mehrere aufeinanderfolgende Krankenhausaufenthalte erhöhen das Risiko der Mangelernährung.^{27,47}

1.2.3 Folgen

Mangelernährung nimmt einen negativen Einfluss auf den stationären Verlauf hospitalisierter Patienten, da sie mit Funktionseinschränkungen des Organismus einhergeht (Abbildung 2).³⁷

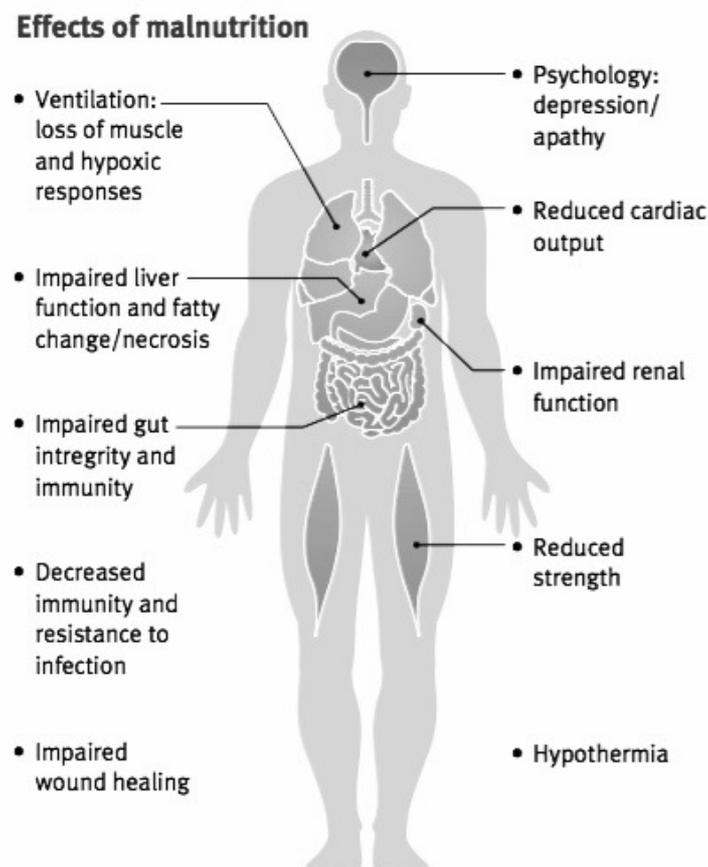


Abbildung 2: Überblick über die Einflüsse der Mangelernährung von Saunders et al.³⁷

Diese Einschränkungen kann man in zelluläre, physische und psychische einteilen.⁵¹ Auf zellulärer Ebene verschlechtern sich unter anderem die gastrointestinalen Funktionen. Die Schleimhaut atrophiert, pankreatische Verdauungsenzyme werden unzureichend produziert und Diarrhöen können entstehen.⁵² Die Leberfunktion ist durch Veränderungen in den Hepatozyten reduziert.³⁷ Die zellvermittelte Immunabwehr durch Phagozyten, Zytokine, Komplementsystem, Immunglobuline und Antikörper ist ebenfalls

eingeschränkt.⁵³ Auch die Thermoregulation ist bei Mangelernährten beeinträchtigt, das Risiko für Hypothermien erhöht sich.⁵⁴

Auf physischer Ebene schwinden die Muskelkraft und die Knochenmasse. Die Herz- und Atemmuskulatur sind ebenfalls betroffen. Pneumonien können die Folge sein.^{37,55,56}

Durch das geringere Schlagvolumen des Herzens wird die Perfusion der Niere eingeschränkt und es kann zu Wasser- und Salzretention mit Ödembildung kommen.³⁷

Psychisch treten vermehrt Depressionen auf, der Patient wird müde und apathisch, was zu Appetitlosigkeit führen kann.^{37,57}

Diese Funktionseinschränkungen legen die Vermutung nahe, dass das Vorliegen von Mangelernährung bei hospitalisierten Patienten mit einem negativen Heilsverlauf hinsichtlich Komplikationen, Krankenhausverweildauer (KHV) und Mortalität einhergeht. Studien belegen eine zwischen 10-44% höhere Komplikationsrate und zudem schwerwiegendere Komplikationen von mangelernährten im Vergleich zu nicht mangelernährten Patienten.^{25,26,40,58-60} Dabei sind insbesondere durch die reduzierte Immunfunktion hervorgerufene Infektionen und Wundheilungsstörungen zu nennen.^{46,53}

Kassin et al.⁶¹ zeigten zudem, dass in etwa 10% der Wiederaufnahmen ins Krankenhaus das Vorliegen von Mangelernährung ursächlich ist. Die Wiederaufnahmerate ist in einer Studie von Lim et al.⁶² verglichen mit nicht mangelernährten Patienten knapp doppelt so hoch.

Es wurde gezeigt, dass Mangelernährung unter anderem durch die komplikationsbehafteten Verläufe mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts von zwei bis sieben Tagen je nach Studie assoziiert ist.^{25-27,29,35,39,46-49,58-60,62-64}

Aus diesen Gründen steigen auch die Krankenhausausgaben. Laut einer Studie von Correia et al.⁵⁸ waren die Behandlungskosten bei mangelernährten Patienten aufgrund von erhöhten Komplikationsraten, Liegedauern und Mortalitäten bis zu 60% höher als bei nicht mangelernährten Patienten. Die Studien von Amaral et al.⁴⁷ und Lim et al.⁶⁰ berechnen um 20% bzw. 24% höhere Behandlungskosten. Bei Mangelernährten muss nicht nur die ursprüngliche Aufnahmeursache behandelt werden, auch die komplexeren Krankheitsverläufe müssen mit vermehrten medikamentösen, diagnostischen, materiellen und personellen Ressourcen aufgefangen werden.^{39,46,65}

Zusätzlich können Verluste entstehen, wenn die Erkrankung nicht gescreent, nach diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) codiert und abgerechnet wird. Die Einbußen in Krankenhäusern belaufen sich in Deutschland je nach Studie auf 360 bis 2000 Euro für jeden nicht DRG-gerecht erfassten, mangelernährten Patienten.^{35,60}

Betrachtet man alle Faktoren, so entstehen im deutschen Gesundheitssystem laut der Cepton-Studie⁶⁶ von 2007 durch Mangelernährung etwa neun Milliarden Euro zusätzliche Kosten pro Jahr. Die Krankenhäuser haben daran einen Anteil von ca. fünf Milliarden Euro. Diese monetären Schätzungen und Aufwendungen sind mit denen für Adipositas vergleichbar.⁶⁶

Die schwerwiegendste Folge von Mangelernährung kann die Mortalität sein. Es wurde vielfach untersucht und belegt, dass die Sterblichkeit bei Mangelernährten signifikant höher ist als bei nicht Mangelernährten.^{26,30,49,58,59,62,64,67} Auch wenn es noch andere signifikante Prädiktoren und Einflussfaktoren für das Versterben gibt, wurde Mangelernährung durch multivariate Analysen mehrfach als unabhängiger Risikofaktor identifiziert.^{58,59,62,67,68}

Zusammengefasst gleichen sich trotz der Heterogenität im Studienaufbau die Ergebnisse der krankenhausesbezogenen Malnutritionsforschung. Die aktuelle Studienlage spricht klar für eine Verbindung zwischen Mangelernährung und einem negativen Krankenhausverlauf.⁶⁵ Die Mangelernährung schränkt den Patienten ein, macht ihn immobiler, beeinträchtigt die körperliche wie die mentale Gesundheit und somit auch die Lebensqualität und die Prognose des Patienten.⁶⁸ Deshalb sind nicht nur aus finanzieller, sondern vielmehr aus ethischer Sicht ein adäquates Screening und eine entsprechende Behandlung erforderlich.

1.2.4 Screening

Ein Assessment der Mangelernährung im Klinikalltag ist sinnvoll und wünschenswert.²⁰ Ein Screening-Bogen sollte praktikabel und effizient in der Durchführung sein.⁶⁹ Messungen einzelner Parameter wie z.B. des Body Mass Index (BMI) zur Erfassung von Malnutrition haben sich in Untersuchungen als unzuverlässige Detektoren erwiesen.⁴⁸ Mittlerweile existieren laut einer Übersichtsarbeit von Green et al.⁷⁰ über 70 verschiedene Screening-Bögen, die sich zumeist aus Ernährungsanamnese, anthropometrischen Messungen oder laborchemischen Werten zusammensetzen. Für diverse Patientenpopulationen haben sich verschiedene Screening-Systeme durchgesetzt, so zum Beispiel das Mini Nutritional Assessment (MNA)⁷¹ für geriatrische Patienten, das Subjective Global Assessment (SGA)⁷² und das Malnutrition Universal Screening-Tool (MUST)⁷³ für allgemeiner gehaltene Patientengruppen im ambulanten

und stationären Bereich.^{38,69,74,75} Ein international anerkannter Goldstandard existiert nicht.^{38,69,75}

Für hospitalisierte Patienten hat sich das Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)⁷⁶ etabliert. Es ist ein von Jens Kondrup 2002 in Dänemark entwickeltes und validiertes Screening-Tool für Mangelernährung.⁷⁶ Es wurde von Tatjana Schütz von der Charité - Universitätsmedizin Berlin in die deutsche Sprache übersetzt und wird seit 2002 von der ESPEN für hospitalisierte Patienten empfohlen.^{69,75} Mit dem NRS 2002 (Abbildung 4, Punkt 2.3.2) wird das Risiko für Mangelernährung detektiert, nicht aber die Diagnose gestellt.⁶⁵ Ziel des Screenings ist es, die Patienten zu detektieren, welche von einer Zusatznahrung profitieren würden.⁷⁶

Der Score wird seit der Validierung und der ESPEN-Empfehlung vermehrt bei Krankenhauspatienten verwendet und wurde in Studien als zuverlässig und praktikabel beurteilt.^{38,42} Er ist auch für chirurgische³⁸ und geriatrische sowie onkologische Patienten⁷⁴ in Krankenhäusern zu empfehlen.

Sorensen et al.²⁶ zeigten, dass ein positiver Befund in den einzelnen Screening-Komponenten des NRS 2002 mit einem schlechteren Krankenhausverlauf assoziiert war. Gökcan et al.⁴⁸ wiesen das NRS 2002 Screening als Prädiktor für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt nach. Raslan et al.⁷⁷ demonstrierten, dass das NRS 2002 verglichen mit MNA und MUST einen negativen stationären Verlauf am besten vorhersagen kann.

Eine europaweite Studie von Schindler et al.⁷⁸ zum Assessment des Mangelernährungsrisikos in Krankenhäusern aus dem Jahr 2010 zeigte eine unzureichende, standardisierte Anwendung der vorhandenen Screening-Methoden, insbesondere in Deutschland.

1.2.5 Therapie

Auch wenn bei krankheitsassoziiertem Mangelernährung die Grunderkrankung nicht immer zu kurieren ist, lässt sich zumindest die Mangelernährung therapieren und negative Folgen können reduziert werden. Studien belegen, dass Komplikationen,⁷⁹⁻⁸³ Liegedauer^{81,83-85}, Kosten⁸⁴⁻⁸⁶ und Mortalität⁸² von mangelernährten und teilweise auch nicht mangelernährten Patienten⁸² durch Ernährungstherapien signifikant reduziert werden können.⁸⁷

Die Therapieformen lassen sich in orale Therapien, enterale Sondentherapien und parenterale (intravenöse) Therapien einteilen. Es gibt eine Vielzahl an Produktzusammensetzungen, deren Nahrungsbestandteile an die individuellen Bedürfnisse und Eigenschaften des Patienten angepasst werden können. Die positiven Ergebnisse der Studien gelten dabei überwiegend für die orale und enterale Therapie.^{76,80,87,88} Diese Behandlungen sind nach ESPEN-Empfehlung der parenteralen Therapie nach Möglichkeit vorzuziehen.⁸⁷ Es wird empfohlen, die parenterale Ernährung nur gezielt einzusetzen, da Therapienebenwirkungen wie Katheterinfektionen möglich sind.^{48,88,89}

Die Therapie muss zudem ausreichend und früh durchgeführt werden.^{84,87} Gerade bei abdominalchirurgischen Patienten sollte nach dem Eingriff im Sinne der Fast-Track-Chirurgie eine zügige orale Ernährung angestrebt werden.^{87,90} Auch eine präoperative Therapie kann bei schwerer Mangelernährung 10-14 Tage vor Operation empfohlen werden. Unnötig lange Nahrungskarenzen vor der Intervention gilt es zu vermeiden.^{79,81,87} So sind bei Patienten ohne Aspirationsgefahr bis zwei Stunden vor Anästhesie klare Flüssigkeit und bis sechs Stunden vor Anästhesie feste Nahrung evidenz-basiert erlaubt.⁸⁷ Eine perioperativ angewendete immunmodulierende Diät mit Inhaltsstoffen wie Arginin, Glutamin, Nukleotiden und Omega-3-Fettsäuren spielt bei abdominalchirurgischen Patienten eine besondere Rolle.⁷⁹ Diese Therapieform zeigte sich in einer Studie von Bozzetti et al.⁸⁰ der üblichen enteralen Therapie überlegen. Positive Effekte bezogen auf den Krankenhausverlauf gastrointestinal-chirurgischer Patienten konnten mehrfach nachgewiesen werden, sodass die immunmodulierende Diät in die chirurgische ESPEN-Leitlinie aufgenommen wurde.^{79-81,83,87}

Ein standardisiertes Ernährungsschema für die perioperative Ernährung in Krankenhäusern wird von Experten gefordert.^{89,90}

1.3 Mangelernährung bei Patienten mit Leberteilresektion

1.3.1 Lebererkrankungen und Mangelernährung

In der Literatur zu Leber und Nutrition zeigt sich, dass die Mangelernährung selbst als eine der Komplikationen bei Lebererkrankungen gilt.^{91,92} Die Prävalenz von Mangelernährung bei Patienten mit Lebererkrankungen ist besonders hoch.^{21,92} Dies gilt vor allem für Tumor-^{16,17,27,93,94} und Zirrhosepatienten.^{92,95} Bei letzteren steigt die Prävalenz der Mangelernährung mit dem Grad der Zirrhose an^{92,95} und ist laut Alberino

et al.⁹⁶ ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben von Leberzirrhosepatienten. Cheung et al.⁹⁷ zählen in einer Literaturübersicht folgende Gründe für eine Mangelernährung bei eingeschränkter Leberfunktion durch fortgeschrittene Lebererkrankung auf: Hypermetabolismus, Malabsorption, erhöhte Verstoffwechslung von Makronährstoffen, Inappetenz (u.a. durch Aszites) und Mangel an Mikronährstoffen. Zudem können Tumorprogression und auch onkologische Therapieansätze wie Chemotherapien Einfluss auf die Leberfunktion und den Gewichtsverlauf nehmen.^{94,98}

1.3.2 Die Leberteilresektion

Eine Leberteilresektion ist ein großer abdominalchirurgischer Eingriff, bei dem Segmente der Leber entnommen werden.⁹⁹ Sie zählt zu den Major-Operationen der Chirurgie.¹⁰⁰ Sie selbst kann je nach Anzahl der entnommenen Segmente nochmals in Major- bzw. Minor-Resektionen unterteilt werden, hierfür existieren unterschiedliche Definitionen.¹⁰¹ In Spezialzentren können heute aufgrund der Regenerationsfähigkeit des Organs bei guter Leberfunktion bis zu 75% der Leber reseziert werden.¹⁰² Die Indikationen zur Leberteilresektion lassen sich in primär und sekundär maligne versus benigne Erkrankungen einteilen (Tabelle 4).

maligne Erkrankungen	benigne Erkrankungen
<i>primär:</i>	Leberhämangiom
Hepatozelluläres Karzinom	Fokal-noduläre Hyperplasie
Gallengangskarzinom	Leberzelladenom
Sarkom	Zystische Leber-/Gallengangserkrankung
Hepatoblastom	Leber-/Gallengangssklerose
<i>sekundär:</i>	Leberlebendspende
Metastasen extrahepatischer Karzinome (v.a. Kolonkarzinom)	rezidivierende Infektionen aufgrund von Leber-/Gallengangserkrankung

Tabelle 4: Indikationen zur Leberteilresektion nach Herz et al.¹⁰²

Mit etwa 60% sind kolorektale Metastasen die häufigste Ursache für den Eingriff.^{102,103} Die zweithäufigste Indikation ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC).¹⁰⁴ Es entsteht in 70-95% in Folge einer Leberzirrhose.^{102,105,106} Dies schränkt die Operabilität ein, da sich

die Gefahr eines postoperativen Leberversagens bei vorgeschädigtem Leberparenchym erhöht.^{104,107} Eine Zirrhose ab Stadium B nach dem Child-Pugh-Score¹⁰⁸ war früher eine Kontraindikation für die Resektion.¹⁰⁷ Spezialisierte Zentren operieren mittlerweile aber aufgrund verbesserter anästhesiologischer und chirurgischer Möglichkeiten auch Patienten im Stadium B.^{102,104} Insgesamt wird jedoch nur bei etwa 20% der Patienten mit HCC eine Resektion durchgeführt.¹⁰²

Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (CCC) zählt zusammen mit dem HCC zu der häufigsten primären Lebertumorentität. Das Leberparenchym ist bei diesen Patienten für gewöhnlich nicht in der Funktion beeinträchtigt.¹⁰² Benigne Erkrankungen hingegen sind nur in etwa 10% der Fälle Grund für den chirurgischen Eingriff.¹⁰³

Lebertumore sowie das entstandene Gewebs-Trauma durch eine große und lange Operation wie die Leberteilresektion verstärken die Ausschüttung von stressbedingten Zytokinen und Hormonen, welche eine katabole Stoffwechsellage begünstigen können (siehe Punkt 1.1.2).^{9-11,109} Tumorbedingt und speziell im postoperativen Verlauf nach abdominaler Operation kann eine Mangelernährung während des Krankenhausaufenthaltes durch verzögerten Kostaufbau, postoperative Übelkeit und Erbrechen, ungewohnte Essgewohnheiten und Schwäche entstehen bzw. sich verschlechtern.^{98,109}

Ist die Leber nicht bereits vor einer Operation durch eine Grunderkrankung funktionell beeinträchtigt, so kann dies nach der Leberteilresektion der Fall sein. Die Leber ist ein zentrales Organ für den Ernährungsstoffwechsel.^{94,110} Postoperativ besteht eine reduzierte Kapazität zur Synthese von (Akute-Phase-)Proteinen, immunologischen Faktoren und zum Abbau von Metaboliten.^{92,110,111} Es werden nach dem Eingriff vermehrt Substrate zur Leberregeneration benötigt.^{110,112}

Diese Faktoren können zu einem schlechteren Heilsverlauf führen. Dieser variiert bezogen auf Komplikationen und Versterben nach Leberteilresektion in den Untersuchungen je nach Operations-Indikation. Die Morbidität liegt bei etwa 20-56%.^{103,113-116} Die 30-Tage-Mortalität bei etwa 3-6%^{113,115-117} und die 1-Jahres-Mortalität bei 11-23%.^{115,117,118} Laut Studien beeinflussen das Ausmaß der hepatischen Resektion,^{103,113-115} das Alter,¹¹⁵ der Ernährungsstatus und die Leberfunktion¹¹³ Morbidität und Mortalität signifikant. Verglichen mit anderen gastrointestinalen Operationen ist die Komplikationsrate bei hepatobiliären Eingriffen nach einer Studie von Schiesser et al.²⁵ am höchsten. Kassin et al.⁶¹ zeigen, dass die

Wiederaufnahmerate bei Patienten mit Pankreatektomie, Kolektomie und Leberteilresektion im Vergleich mit anderen chirurgischen Eingriffen höher ist. Eine adäquate Ernährungstherapie ist nach den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin nach Leberoperation empfohlen.^{92,111} Studien zeigen, dass speziell bei Leberteilresektionen von HCC-Patienten eine perioperative enterale und/oder parenterale Therapie das Ergebnis der Patienten hinsichtlich Morbidität und Mortalität signifikant verbessern.^{119,120}

Das NRS 2002 sollte zur Detektion eines Mangelernährungsrisikos bei onkologischen^{74,93} und chirurgischen^{38,74} Patienten angewendet werden. Die deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfiehlt es auch für Patienten mit hepatologischer Erkrankung.⁹²

1.3.3 Stand der Forschung zu Mangelernährung bei Leberteilresezierten

Am Beispiel eines Patienten mit Indikation zu einer Leberteilresektion lässt sich die Relevanz einer zusätzlich bestehenden Mangelernährung aufzeigen. Denn diese Patienten sind

- a) überwiegend Tumorpatienten mit
- b) gastrointestinaler bzw. abdomineller Hauptdiagnose, an denen
- c) eine Major-Operation vollzogen wird.

Obwohl anzunehmen ist, dass Patienten mit Leberteilresektion ein erhöhtes Mangelernährungsrisiko aufweisen, wurden die Auswirkungen der Malnutrition speziell bei diesem Patientenkollektiv bisher nur unzureichend untersucht.

In der Literatur findet sich die Studie von Bo et al.¹²¹ aus dem Jahr 2015, die Mangelernährung und deren Folgen bei leberteilresezierten Patienten untersucht. Diese prüfte den Nutritional Risk Index¹²² (NRI) als Vorhersageinstrument für das postoperative Überleben nach 620 Leberteilresektionen von Patienten mit primärem, malignen Lebertumor. Hier zeigte sich, dass nicht mangelernährte Patienten eine signifikant höhere Überlebensrate nach einem Jahr, drei und fünf Jahren aufwiesen und ein hoher Wert des NRI als unabhängiger Faktor signifikant mit einem längeren Überleben assoziiert war.

In einer neueren Studie aus Frankreich belegten Zacharias et al.²⁸, dass das Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002 und ein erhöhter ASA-Score (nach der ASA-Klassifikation der „American Society of Anesthesiologists“¹²³) bei 203

Leberteilresektionspatienten ein Prädiktor für die 90-Tages-Mortalität war. Es wurden nur Patienten mit maligner Erkrankung eingeschlossen.

Aloia et al.¹³ untersuchten retrospektiv das Outcome von 2313 Hemihepatektomien. Hierbei wurden in einer multivariaten Analyse Ernährungsstatus (definiert durch Albuminwert), Leberfunktion sowie Resektionsausmaß als Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität identifiziert.

Probst et al.²⁴ veröffentlichten 2019 eine am Universitätsklinikum Heidelberg und einem Stadt Krankenhaus in Karlsruhe durchgeführte prospektive Studie zum Thema Mangelernährungs-Screenings und Leberteilresektion. Hier wurde der prädiktive Wert von 12 verschiedenen Ernährungs-Screenings (unter anderem NRS 2002) auf die Morbidität und Krankenhausmortalität bei 182 Patienten mit diagnoseunabhängiger Leberteilresektion geprüft. Die Untersuchung ergab, dass bei keiner der Screeningmethoden eine Assoziation zu den Endpunkten nachzuweisen war.

Eine veröffentlichte Untersuchung bezüglich der 1-Jahres-Mortalität und des perioperativen Verlaufs diagnoseunabhängig leberteilresezierter Patienten mit Risiko für Mangelernährung nach dem NRS 2002 existiert nach aktuellem Kenntnisstand nicht.

1.4 Fragestellung

Ein Mangelernährungsrisiko beeinflusst die Mortalität, die Komplikationen und die Krankenhausverweildauer im Allgemeinen. Eine hohe Prävalenz eines Mangelernährungsrisikos bei Patienten mit Leberteilresektion ist anzunehmen. Die Auswirkungen sind für Patienten mit diagnoseunabhängiger Leberteilresektion nicht untersucht. Ziel dieser Arbeit ist daher die Klärung folgender Fragestellungen:

Primäre Fragestellung:

Besteht ein Unterschied in der **1-Jahres-Mortalität** zwischen Patienten mit und ohne Mangelernährungsrisiko nach dem NRS 2002 bei Patienten mit diagnoseunabhängiger Leberteilresektion?

Sekundäre Fragestellung:

Unterscheiden sich die Patienten mit und ohne Mangelernährungsrisiko bezüglich **Komplikationsschwere** und **Krankenhausverweildauer**?

Sonstige Ursachen für einen schlechteren Heilsverlauf in diesem Patientenkollektiv werden dazu vollständiger Weise geprüft und der perioperative Verlauf dargestellt.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

PHYDELIO-Studie

Die Untersuchungen zu dieser Arbeit erfolgten aus dem vollständigen Datensatz der PHYDELIO-Studie, welche die „perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitivem Defizit“¹²⁴ erforschte. Diese von der Ethikkommission des Landes Berlin und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigte Arzneimittelprüfung der Phase IV wurde prospektiv, randomisiert, placebo-kontrolliert, zweiarmig sowie doppel-blind angelegt. Die Durchführung der PHYDELIO-Studie erfolgte unizentrisch und uninational in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum (CVK).¹²⁴

Vorliegende Studie

Die anhand des PHYDELIO-Studiendesigns entstandene Kohorte wurde in der hier vorliegenden Arbeit retrospektiv hinsichtlich oben genannter Fragestellung analysiert. Es handelt sich somit um eine sekundäre Untersuchung einer posthoc entwickelten Fragestellung, wobei die verwendeten Daten und Zielgrößen a priori durch die PHYDELIO-Studie festgelegt wurden. Die unter Punkt 2.2 und Punkt 2.3 beschriebene Methodik überschneidet sich somit überwiegend mit der Methodik der PHYDELIO-Studie, wenn im Folgenden nicht separat voneinander aufgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

PHYDELIO-Studie

Von August 2009 bis März 2016 wurden Patienten in die PHYDELIO-Studie eingeschlossen. Gescreent wurden diagnoseunabhängig alle stationären Patienten mit elektiver Leberteilresektion (offen oder laparoskopisch) an der Charité CVK. Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie können Tabelle 5 entnommen werden.

Vorliegende Studie

In die hier vorliegende sekundäre Untersuchung eingeschlossen wurden alle Patienten der PHYDELIO-Studie, bei denen das NRS 2002 als Screeningparameter im Rahmen

der Studie erhoben wurde.

Basierend auf den Ergebnissen des NRS 2002 (Abbildung 4) wurde das Patientenkollektiv anschließend in zwei Gruppen eingeteilt.

Einschlusskriterien	
geplante Leberteilresektion	
Alter \geq 18 Jahre	
durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung laut Arzneimittelgesetz (AMG) [§40 (1) 3b]	
keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem AMG einen Monat vor Studieneinschluss sowie während der gesamten Studienteilnahme	
Ausschlusskriterien	
organisatorische Einschränkungen	Analphabetismus und fehlende Kenntnisse der deutschen Sprache, fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung, Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4), Mitarbeiter der Charité, Operationsbeginn nicht zwischen 7 und 13 Uhr
anästhesiologisch- chirurgische Einschränkungen bzw. Unverträglichkeiten	ASA-Klassifikation $>$ IV (nach der ASA-Klassifikation der „American Society of Anesthesiologists“), bekannte Allergien/Überempfindlichkeiten auf eine der arzneilich wirksamen oder sonstigen Bestandteile bzw. auf eine der möglichen Produktionsrückstände des genannten Prüfpräparates, Intoxikationen durch irreversibel wirkende Cholinesterasehemmer, positive Anamnese eines Depolarisationsblocks nach Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans bzw. nach Narkoseinduktion mit einem depolarisierenden Muskelrelaxans aufgetretener Depolarisationsblock, Wedge-Resektion
neurologisch- psychiatrische Erkrankungen bzw. Behandlungen	Dystrophia myotonica, geschlossene Schädelhirntraumata in Verbindung mit einer stationären Behandlung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss, Mini Mental State Examination \leq 23, Morbus Parkinson, regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka (einschließlich Schlafmittel und Benzodiazepine), Therapie mit Cholinestern (Bethanechol), Vagusstimulation bei Epilepsie, Zustand nach Vagotomie
kardiale Erkrankungen bzw. Behandlungen	koronare Herzerkrankung nach der Canadian Cardiovascular Society Stadium IV oder Vorliegen einer Interventionsindikation bei koronarer Herzerkrankung, kreislaufwirksame Bradykardien, frequenzkorrigiertes QT-Intervall $>$ 456 Millisekunden, regelmäßige Einnahme von Amiodaron, symptomatische Herzrhythmusstörungen
sonstige Erkrankungen bzw. Behandlungen	Acquired Immune Deficiency Syndrome, Asthma bronchiale, Colitis Ulcerosa, Gangrän, neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage, relevant eingeschränktes Seh- und Hörvermögen, rheumatoide Vorerkrankung unter einer Anti-Tumornekrosefaktor- α -Therapie und/oder hoch dosierte Kortikoid-Therapie (Prednisolon/Tag $>$ 7,5mg), symptomatische Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und den ableitenden Harnwegen
Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest bei Frauen im Rahmen des Screenings, die nicht mindestens zwei Jahre postmenopausal oder chirurgisch steril sind, sowie Stillzeit	

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie nach dem Prüfplan.¹²⁴

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Studienablauf

Die Datenerfassung erfolgte durch Prüfarzte und Doktoranden der PHYDELIO-Studie gemäß Studienprotokoll. Alle prä-, intra- und postoperativ erhobenen Parameter wurden in Case Report Forms (CRF) schriftlich dokumentiert und abschließend in einer Datenbank digitalisiert. Ergänzt wurden diese Daten durch Befunde aus Patientenkurven und -akten sowie aus den an der Charité CVK verwendeten Patientendatenmanagementsystemen. Ausgewählte Laborwerte wurden nach festgelegtem Blutentnahmeschema (präoperativ, Tag der Operation, postoperativer Tag 7 [POD]) ebenfalls perioperativ erfasst und digitalisiert. Präoperativ wurden am Einschlusstag unter anderem Patienteneigenschaften, Dauermedikationen, Grunderkrankungen, diagnostische, physische und psychische Befunde, anästhesiologische und präoperative Risikoscores sowie das NRS 2002 vom Prüfarzt überprüft und dokumentiert. Intraoperativ wurden sämtliche Operationsdaten, hämodynamische Parameter, Medikamentenapplikationen, Volumen- sowie Transfusionsgaben, Blutgasanalyse-Ergebnisse und Blutverluste erfasst. Postoperativ wurden die Patienten nach standardisiertem Schema auf Intensivstation bzw. Normalstation bis zum siebten postoperativen Tag zunächst zweimal täglich und anschließend alle drei Tage einmal täglich bis maximal zum 30. postoperativen Tag visitiert. Im postoperativen CRF wurden Angaben zum körperlichen, kognitiven, diagnostischen und therapeutischen Verlauf erhoben. Von Operationsbeginn bis zum siebten postoperativen Tag wurden Komplikationen und unerwünschte Ereignisse ("Adverse Events") dokumentiert. Eine Follow-Up-Untersuchung wurde nach drei Monaten und nach einem Jahr postoperativ durchgeführt.

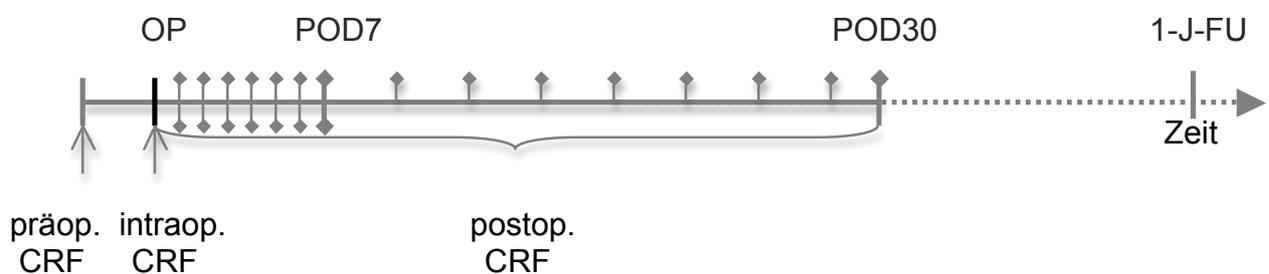


Abbildung 3: Zeitstrahl des Studienablaufs. *Erläuterungen:* Symbol '♦' entspricht Visitenzeitpunkten. Pfeile und Klammer markieren Erhebungszeitpunkte/-räume der CRFs. *Abkürzungen:* OP - Operation, POD - postoperativer Tag, 1-J-FU - 1-Jahres-Follow-Up, CRF - Case Report Form.

2.3.2 Nutritional Risk Screening 2002 und Gruppeneinteilung

Auswertung und Aufbau des Screening-Bogens

Am Einschlusstag wurde durch die Studienärzte bei allen eingeschlossenen Patienten das NRS 2002 angewandt und die Gesamtpunktzahl ermittelt. Das Ergebnis des Tests hatte keinen Einfluss auf etwaige Ernährungstherapien auf chirurgischen Stationen. Diese wurden studienunabhängig von den Stationsärzten festgelegt. Der Screening-Bogen bestand aus einem Vor- und einem Hauptscreening (Abbildung 4). Wurde mindestens eine Frage aus dem Vorscreening bejaht, schloss sich das Hauptscreening bezogen auf Störung des Ernährungszustands und Krankheitsschwere an. Aus diesem wurden alle Punkte addiert und gegebenenfalls ein Punkt für ein Alter ≥ 70 Jahre hinzugefügt.

Besonderheiten bei der Evaluation

Zur möglichst einheitlichen Erfassung der Daten bei einem mehrköpfigen Studien-Team wurde das Screening orientierend an einer Lösungsskizze des Universitätsspitals Basel durchgeführt.¹²⁵ Demnach wurde im Vorscreening nur ein ungewollter Gewichtsverlust als solcher anerkannt. Eine schwere Erkrankung im Vorscreening lag, neben der subjektiven ärztlichen Einschätzung, bei Erfüllung folgender Kriterien vor: Fieber und Erhöhung des C-reaktiven Proteins zusammen mit großen Ulcera und Dekubiti, chronisch venöse Insuffizienz, schwere Pneumonie, schwere entzündliche Darmerkrankung, postoperative Niereninsuffizienz, Chemotherapie, Ileus oder wiederholte chirurgische Eingriffe.¹²⁵ Informationen für Vor- und Hauptscreening bezüglich Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust wurden in der mündlichen Patientenanamnese erhoben. Der BMI-Wert lag bereits durch die präoperative Datenerhebung vor (Punkt 2.3.3).

Der im Hauptscreening beschriebene reduzierte Allgemeinzustand des Patienten wurde von Kondrup et al. initial nicht genau definiert.⁷⁶ In schriftlicher Rücksprache mit Dr. Tatjana Schütz, der Entwicklerin und Übersetzerin des deutschen Bogens, wurde das Kriterium in der PHYDELIO-Studie als dann zutreffend definiert, wenn der Patient z.B. abgeschlagen, müde, schwach oder weniger belastbar wirkte. Bezüglich der Krankheitsschwere erhielten alle Patienten des Hauptscreenings aufgrund der bevorstehenden Leberteilresektion mindestens die Zuteilung „mäßig“.⁷⁶

**Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus
Nutritional Risk Screening (NRS 2002)**

Empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)

Vorscreening:

Ist der Body Mass Index (BMI) < 20,5 kg/m ² ?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
War die Nahrungsaufnahme in der vergangenen Woche vermindert?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ist der Patient schwer erkrankt? (z.B. Intensivtherapie)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
→ Wird <u>eine</u> dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet, wird mit dem Hauptscreening fortgefahren		
→ Werden alle Fragen mit „Nein“ beantwortet, wird der Patient wöchentlich neu gescreent		
→ Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um dem assoziierten Risiko vorzubeugen.		

Hauptscreening:

Störung des Ernährungszustandes	Punkte	Krankheitsschwere	Punkte
Keine	0	Keine	0
Mild Gewichtsverlust > 5% / 3 Monaten (> 15% / 3 Mo.) oder Nahrungszufuhr < 50-75% des Bedarfs in der vergangenen Woche	1	Mild z.B. Schenkelhalsfraktur, chronische Erkrankungen besonders mit Komplikationen: Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Hämodialyse, Diabetes, Krebsleiden	1
Mäßig Gewichtsverlust > 5% / 2 Monaten oder BMI 18,5-20,5 kg/m ² UND reduzierter Allgemeinzustand (AZ) oder Nahrungszufuhr 20-60% des Bedarfs in der vergangenen Woche	2	Mäßig z.B. große Bauchchirurgie, Schlaganfall, schwere Pneumonie, hämatologische Krebserkrankung	2
Schwer Gewichtsverlust > 5% / 1 Monat (> 15% / 3 Mo.) oder BMI < 18,5 kg/m ² und reduzierter AZ oder Nahrungszufuhr 0-25% des Bedarfs in der vergangenen Woche	3	Schwer z.B. Kopfverletzung, Knochenmarktransplantation, intensivpflichtige Patienten (Acute Physiology And Chronic Health Score II > 10)	3

+

≥ 3 Punkte	Ernährungsrisiko liegt vor, Erstellung eines Ernährungsplans
< 3 Punkte	Wöchentlich wiederholtes Screening. Wenn für Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um das assoziierte Risiko zu vermeiden

Abbildung 4: Nutritional Risk Screening 2002 in deutscher Version. Übersetzt und bearbeitet von Dr. Tatjana Schütz, Dr. Luzia Valentina und Prof. Dr. Mathias Plauth.^{75,76} Abzurufen auf der Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin.¹²⁶

Gruppeneinteilung in vorliegender Studie

Im Validierungs-Paper des NRS 2002 konnten Patienten mit einer Punktzahl ≥ 3 im Vergleich zu der Patientengruppe mit < 3 Punkten signifikant von oraler und enteraler Ernährungstherapie in Bezug auf ihr Outcome profitieren. Im Umkehrschluss liegt nach dem Screening-Tool ein Ernährungsrisiko ab ≥ 3 Punkten vor (Abbildung 4).⁷⁶

In dieser Untersuchung sollten Patienten ohne versus Patienten mit Mangelernährungsrisiko bzw. mit Mangelernährung nach NRS 2002 miteinander verglichen werden. Dafür wurde der in Abbildung 4 verwendete Cut-Off-Wert übernommen. Terminologisch wird in dieser Arbeit ab ≥ 3 Punkten von einem "Risiko für Mangelernährung" gesprochen, welches dem "Ernährungsrisiko" ab ≥ 3 Punkten in Abbildung 4 entspricht. Zwischen einem Risiko für Mangelernährung und einer vorliegenden Mangelernährung wird dabei gruppentechnisch nicht weiter differenziert, auch wenn Mangelernährte in dieser Gruppe theoretisch impliziert sind. Das NRS 2002 legte dafür keinen weiteren Cut-Off-Wert zur Unterteilung fest. Beide sind somit in einer Gruppe zusammengefasst: Patienten mit Werten ≥ 3 Punkten und bestehendem Risiko für Mangelernährung bzw. vorliegender Mangelernährung wurden in dieser Arbeit der Gruppe 'NRS+' zugeteilt, im Folgenden zwecks Simplifizierung zumeist "Risikogruppe" o.ä. genannt. Patienten mit Werten < 3 Punkten im NRS 2002 und demnach ohne Risiko für Mangelernährung wurden der Gruppe 'NRS-' zugeordnet.

2.3.3 Parameter und Zielgrößen

Präoperative Parameter

Die Patientencharakteristika zu Geschlecht, Alter, Lebererkrankung, Grunderkrankungen und geplanter Operation sowie die Anamnesedaten der Patienten wurden aus dem Patientendatenmanagementsystem erfasst.

Zu den benignen Lebererkrankungen wurden in dieser Untersuchung Caroli-Syndrom, Angiomyolipom der Leber, fokale noduläre Hyperplasie, Leberhämangiom, -adenom, -zyste, -zystadenom, -abszess, -sklerose, Choledochuszyste, sklerosierende Cholangitis, Gallengangstenose und Leberlebenspende gezählt. Zu den malignen Erkrankungen zählten Gallengangstumore mit CCC, Klatskin-Tumore, Gallenblasen- und übrigen extrahepatischen Gallengangstumore sowie Leberzelltumore und Lebermetastasen ungeachtet ihrer Primärlokalisation. Anzumerken ist, dass die

präoperativ gestellte Aufnahmediagnose von der histologisch gesicherten, postoperativen Diagnose abweichen konnte.

Das präoperative Patientengewicht (Messung ohne Schuhe in leichter Bekleidung) und die Größe wurden durch das Pflegepersonal am stationären Aufnahmetag gemessen und die Werte der Patientenkurve entnommen. Der BMI-Wert wurde daraus rechnerisch ermittelt: $\text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2$. Ein BMI ≥ 30 wurde als Adipositas kategorisiert.

ASA-Wert¹²³ und Charlson Komorbiditätsindex¹²⁷ wurden im Rahmen der präoperativen anästhesiologischen Visite durch die Prüfärzte erfasst. Für die Alkohol- und Nikotinanamnese wurden der Alcohol Use Identification Test¹²⁸ (AUDIT; Cut-Off-Werte für Frauen und Männer bei fünf bzw. acht Punkten nach Neumann et al.¹²⁹) und der Fragebogen nach Fagerström¹³⁰ verwendet. In dieser Untersuchung wurden als Nikotinkonsumenten die Patienten festgehalten, welche sich selbst im Bogen zu den aktiven Rauchern zählten.

Chemotherapien im Zeitraum von sechs Monaten bis 28 Tage vor der Operation wurden erfasst (siehe Ausschlusskriterien).

Die Blutentnahmen zur Ermittlung des Albuminwerts (Normbereich 35,0-52,0g/l) und der International Normalized Ratio (INR) fanden am Tag vor oder am Morgen der Operation statt und wurden vom Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH analysiert. Als Hypalbuminämie wurde ein Wert unter 35g/l definiert.

Intraoperative Parameter

Die Einteilung nach Größe der Operation wurde anhand des chirurgischen Operationen- und Prozedurenschlüssels codiert und in dieser retrospektiven Untersuchung in drei Gruppen nach Resektionsausmaß eingeteilt (erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie versus Hemihepatektomie rechts oder links versus Resektion von \leq zwei Segmenten). Als Operationszeit wurde die Zeitdauer von Hautschnitt zu Hautnaht dokumentiert. Der geschätzte Blutverlust ergab sich aus der Differenz von Absaugmenge und Spülflüssigkeitsmenge.

Alle verabreichten anästhesiologischen Medikamente sowie Transfusionen, Volumenapplikationen und Katecholamin-Laufraten wurden viertelstündlich in Art, Dauer, Laufrate und Menge im CRF erfasst. Die höchste Noradrenalin-Laufrate ist die höchste erfasste Laufrate der gesamten Operation.

Postoperative Parameter

Während des stationären Verlaufs wurden der Kostaufbau und das Wiedereinsetzen der gastrointestinalen Funktionen durch direkte tägliche Patientenbefragung, Befragung des Pflegepersonals bei Bewusstseins Einschränkungen oder anhand der schriftlichen Dokumentation ermittelt. Zur flüssigen Nahrung zählten hierbei Suppe und Joghurt. Die Gabe, Menge und Dauer der parenteralen oder enteralen Ernährung sowie der Humanalbumingaben waren dem Patientendatenmanagementsystem auf der Intensivstation oder der Patientenkurve auf peripherer Station zu entnehmen und wurden bis zur Entlassung erhoben.

In der vorliegenden Studie wurde die enterale Ernährung mit der oralen Ernährung zusammengefasst und der parenteralen Ernährung gegenübergestellt. Zur Gruppe der Patienten mit parenteraler Ernährung zählten Patienten, welche zeitgleich zur intravenösen Ernährung auch enterale Ernährung über die Magensonde erhielten.

Die Patienten erhielten postoperativ von der allgemeinchirurgischen Station ein studienunabhängiges, standardisiert angesetztes Ernährungsschema. Schema I (Elektrolytlösung, nicht als parenterale Ernährung gewertet) startete an POD 1 und wurde in Fällen mit verzögertem Kostaufbau um Schema II (parenterale Ernährung mit Nutriflex Lipid Peri Emulsion zur Infusion) an POD 2 und gegebenenfalls Schema III (parenterale Ernährung mit z.B. Olimel Emulsion zur Infusion) in den Folgetagen ergänzt. Schema II und III wurden als parenterale Ernährung gewertet.

Der postoperative Aszites wurde durch körperliche Untersuchungen, hohe Verluste über Easy-Flow-Drainagen und diagnostische Befunde bis zur Entlassung ermittelt.

Die postoperativen Albuminwerte stammten aus den im Rahmen der PHYDELIO-Studie organisierten Blutentnahmen vom Abend des Operationstages und vom Morgen des 7. POD.

Das postoperative Gewicht wurde am Entlassungstag aus dem Patientendatenmanagementsystem oder den Stationskurven entnommen. Eine relevante Gewichtsabnahme wurde in dieser retrospektiven Studie als Unterschied von $\geq 5\%$ zum Ausgangsgewicht definiert.

postoperative Zielgrößen

Durch die per Telefon- und Postkontakt organisierten Follow-Up-Untersuchungen wurden letzte Kontaktzeitpunkte mit dem Studienpersonal, das 1-Jahres-Überleben sowie gegebenenfalls das Versterben mit Datum festgehalten. Es wurden die

Krankenhausmortalität (Versterben im Krankenhaus während des stationären Aufenthaltes), die 90-Tages-Mortalität und die 1-Jahres-Mortalität erhoben. Die genauen Intensivstations- (ITS-), Krankenhausverweildauern und die Entlassungen innerhalb von 30 Tagen postoperativ wurden durch Visiten, die Patientendatenmanagementsysteme und Patientenkurven ermittelt. Gezählt wurden die Stunden bzw. Tage nach der Operation. Komplikationen wurden bis einschließlich POD 7 erhoben. Die Schwere der Komplikationen wurde nach der Klassifikation von Clavien und Dindo et al.¹³¹ in die Grade 1-5 eingeteilt (Tabelle 6). Die Inzidenz, die Komplikationen pro Patient und der höchste Schweregrad wurden festgehalten.

Grad	Definition
1	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit besonderer pharmakologischer, chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Interventionen. Als erlaubte Medikamentengruppen und Therapien hierbei gelten: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Dieser Grad impliziert auch am Bett eröffnete Wundinfektionen.
2	Erforderliche Therapieregime mit von Komplikationsgrad I abweichenden Medikamenten, Bluttransfusionen und totaler parenteraler Ernährung.
3	Erforderliche chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen sowohl mit als auch ohne Allgemeinanästhesie.
4	Lebensbedrohliche Komplikationen (inklusive Komplikationen des zentralen Nervensystems), die einen Intensivstationsaufenthalt erforderlich machen. Dazu zählen Dysfunktionen einzelner Organe (inklusive Dialyse) und das Multiorganversagen.
5	Tod des Patienten.

Tabelle 6: Schweregradeinteilung der Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.¹³¹ In der Literatur wird häufig in Minor- (Grad ≤ 2) und Major-Komplikationen (Grad > 2) eingeteilt.¹³²

2.4 Statistische Auswertungsverfahren

Die im Folgenden beschriebenen statistischen Vorgehensweisen sind Teil sekundärer Analysen, da die Datensatzauswertung der PHYDELIO-Studie als primäre Analyse angesehen wird. Alle p-Werte sind somit lediglich im Rahmen der sekundären Untersuchung zu interpretieren.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistik-Programms IBM SPSS Statistics, Version 23 (Copyright IBM Corporation and its licensors 1989, 2015) und dem Statistik-Programm R Studio, Version 1.1.383 (Copyright 2009-2017 R Studio,

Incorporated) durchgeführt. In beratender Funktion unterstützten Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux und Herr Dr. Konrad Neumann vom Biometrischen Institut der Charité - Universitätsmedizin Berlin die statistischen Berechnungen.

Die untersuchten perioperativen Parameter wurden zunächst deskriptiv ausgewertet und im Gruppenvergleich (kein Mangelernährungsrisiko versus Mangelernährungsrisiko, siehe Punkt 2.3.2) und der Gesamtheit festgehalten. Metrische Werte wurden als Median mit 25. und 75. Perzentile (Median [IQR]) angegeben. Nominale und ordinale Daten wurden in Anzahl mit prozentualem Patientenanteil wiedergegeben (n [%]).

Zur schließenden Statistik des Gruppenvergleichs wurde bei metrischen Variablen der exakte Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Mit dem exakten Test auf linearen Trend wurden ordinale Variablen verglichen. Mit dem exakten Chi-Quadrat-Test wurde der Zusammenhang von kategorialen Parametern im Gruppenvergleich geprüft. Es wurde stets zweiseitig getestet und als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner 0,05 angesehen.

Zur genaueren Untersuchung und Adjustierung von Störgrößen schlossen sich univariate und multivariate binär logistische Regressionsanalysen der sekundären Zielgrößen an. Dafür wurden die Ziel-Variablen anhand des Medians kategorisiert. Die primäre Zielgröße 1-Jahres-Mortalität wurde mittels Cox-Regression geprüft. Zusätzlich wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt, deren p-Wert mittels Log-Rank-Test ermittelt wurde.

In die univariaten Regressionsanalysen wurden Parameter eingeschlossen, die als klinisch relevant in Bezug auf die Zielgrößen eingestuft wurden oder die signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich gezeigt hatten. Variablen mit signifikantem Ergebnis in den univariaten Regressionsrechnungen wurden in die multivariaten Regressionsrechnungen einbezogen. Diese wurden mittels schrittweiser Vorwärtsselektion und Rückwärtselimination ausgeführt, wovon nur letztere tabellarisch dargestellt wurde.

Alle Regressionen wurden zusätzlich mit den Einzelkomponenten des NRS 2002 Alter \geq 70 Jahre, Ernährungsstörung und Erkrankungsschwere anstelle des gesamten NRS 2002 durchgeführt, um eine bessere Vergleichbarkeit zur Literatur herzustellen und Rückschlüsse auf den Einfluss der einzelnen Komponenten ziehen zu können. Diese Rechnungen wurden nicht tabellarisch festgehalten.

Zusätzlich wurde ein nicht-parametrisches Matching-Verfahren unter Verwendung des R Studio Pakets "Matchit"¹³³ zur Reduktion potenzieller Störeffekte durchgeführt. Dafür wurde nach der Empfehlung von Austin et al.¹³⁴ der Caliper-Wert von 0,2 gewählt. Die Variablen Alter und ASA-Wert wurden dabei aufgrund von Literaturempfehlung¹³⁵⁻¹³⁸ und statistisch signifikanten Unterschieden in der schließenden Statistik als Matching-Variablen verwendet. Durch das 1:1-Matching innerhalb der untersuchten Gruppen verringerte sich die Grundgesamtheit der Population.

Mit der verringerten Patientenanzahl nach Matching wurde eine erneute deskriptive Auswertung durchgeführt, wobei die oben beschriebenen, statistisch schließenden Methoden angewandt wurden. Ebenso erfolgte eine Kaplan-Meier-Analyse.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

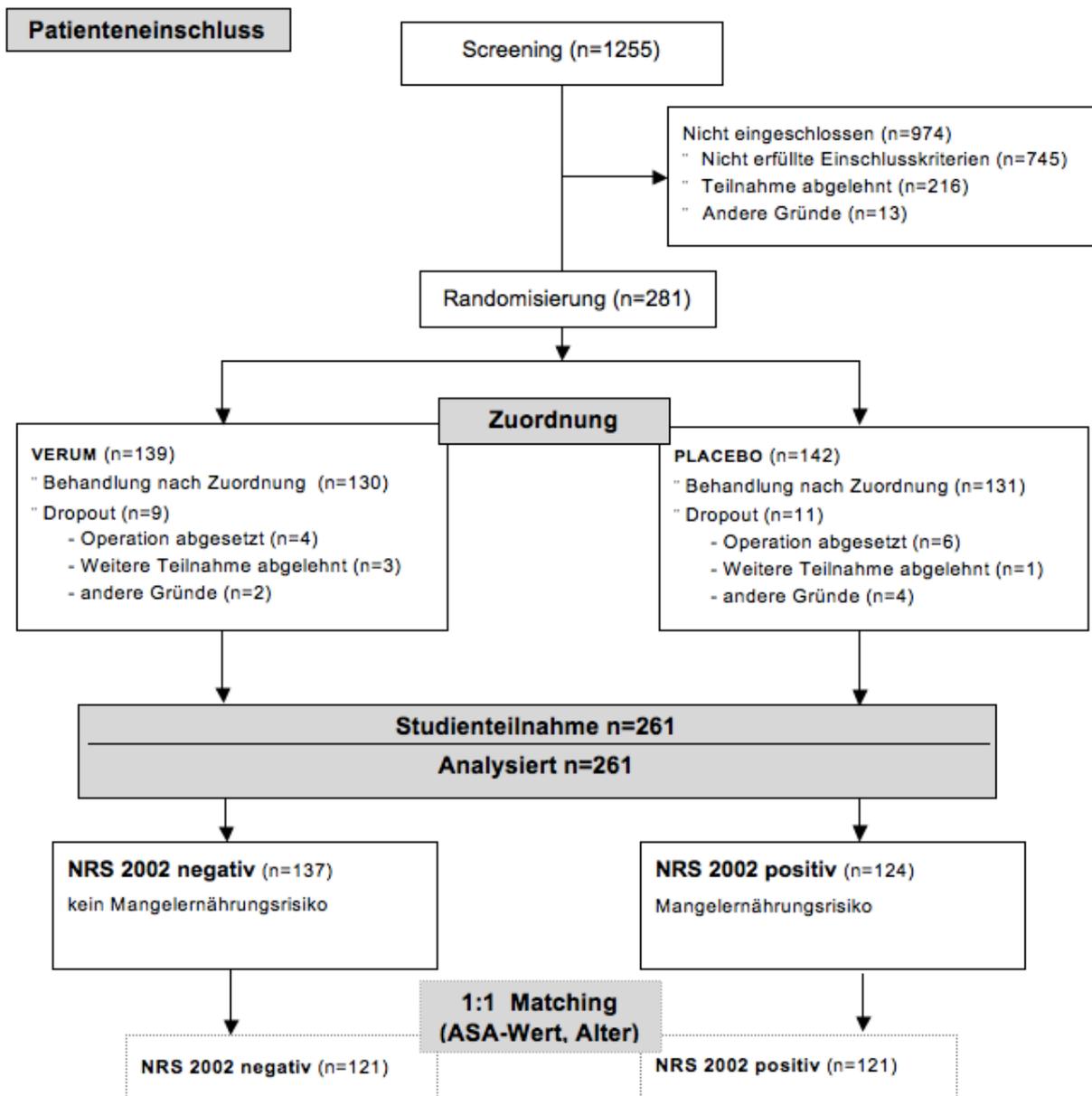


Abbildung 5: Selektion der Studienpatienten nach dem Consort-Flussdiagramm der PHYDELIO-Studie. *Abkürzungen:* NRS 2002 - Nutritional Risk Screening 2002, ASA - Score der American Society of Anesthesiologists.

Von 281 im oben genannten Zeitraum eingeschlossenen Patienten wurden 20 als Drop-Outs (Operation abgesetzt, weitere Teilnahme abgelehnt, nicht erfüllte Einschlusskriterien) von der Primärstudie ausgeschlossen. Für die hier vorliegende Untersuchung konnten die Daten von allen an der Hauptstudie partizipierenden Patienten (n=261) verwendet werden. Entsprechend der oben beschriebenen Gruppeneinteilung zählen in diesem Patientenkollektiv 137 Patienten (52,5%) zur Gruppe ohne und 124 Patienten (47,5%) zur Gruppe mit Mangelernährungsrisiko. Nach 1:1-Matching waren es 121 Patienten pro Gruppe.

3.2 Deskriptive und schließende Statistik

3.2.1 Präoperative Patientencharakteristika

Präoperativ wiesen 41,9% der Frauen und 58,1% der Männer ein Mangelernährungsrisiko (NRS+) auf. Im Vergleich zur Nicht-Risikogruppe (NRS-) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Gleiches galt für die Untersuchung der Körpergröße. Die Risikogruppe unterschied sich erwartungsgemäß hinsichtlich Gewicht, BMI und Alter signifikant von der Vergleichsgruppe. Diese Variablen waren direkte oder indirekte Bestandteile des Screening-Bogens (Abbildung 4). Patienten der Gruppe 'NRS+' waren im Median drei Kilogramm leichter und drei Jahre älter und wiesen einen über 1 kg/m² niedrigeren BMI auf als die Gruppe 'NRS-'.

Bei den präoperativen Risikoscores ASA¹²³ und Charlson Komorbiditätsindex¹²⁷ (CKI) ergab nur die Testung des ersteren einen signifikanten Unterschied zum Nachteil der Risikogruppe. Der Gruppenvergleich bezüglich Lebererkrankungen zeigte keine relevante Divergenz. Auch das Vorkommen von Grunderkrankungen inklusive des Aszitesvorkommens erwies sich in beiden Gruppen als annähernd gleich verteilt. Die Gruppenuntersuchung hinsichtlich Nikotin- und Alkoholabusus zeigte zwar unterschiedliche Verteilungen mit geringerem Risiko für Alkoholabusus, aber vermehrten Nikotinabusus in der Gruppe 'NRS+'. Ein signifikantes Niveau wurde dennoch nicht erreicht.

Jedoch zeigte sich ein relevanter Unterschied bezüglich der präoperativen Chemotherapie zwischen den beiden Gruppen (p=<0,001) mit höherem Vorkommen von Chemotherapien in der Nicht-Risikogruppe. Eine Hypalbuminämie trat vermehrt in der Risikogruppe auf (p=0,031).

Patientencharakteristika / präoperative Parameter			NRS - n=137 (52,5%)	NRS + n=124 (47,5%)	p-Wert	gesamt n=261 (100%)
Geschlecht	weiblich	n (%)	57 (41,6%)	52 (41,9%)	>0,999 ^a	109 (41,8%)
	männlich	n (%)	80 (58,4%)	72 (58,1%)		152 (58,2%)
Alter [Jahre]	Median (IQR)		59 (51-67)	62 (54-71)	0,024^b	60 (51-69)
Gewicht [kg]	Median (IQR)		78,0 (69,0-89,0)	75,0 (63,5-83,3)	0,007^b	77,0 (66,0-86,0)
Körpergröße [cm]	Median (IQR)		173 (167-180)	170 (165-180)	0,359 ^b	172 (166-180)
BMI [kg/m ²]	Median (IQR)		25,6 (23,9-28,7)	24,3 (21,8-27,7)	0,003^b	25,0 (22,9-28,4)
ASA-Wert	1	n (%)	15 (10,9%)	6 (4,8%)	0,014^c	21 (8,0%)
	2	n (%)	99 (72,3%)	84 (67,7%)		183 (70,1%)
	3	n (%)	23 (16,8%)	34 (27,4%)		57 (21,8%)
Charlson Komorbiditätsindex [Punkte]	Median (IQR)		6 (2-6)	6 (2-6)	0,398 ^b	6 (2-6)
Lebererkrankung [n=256]*		n (%)			0,120 ^a	
• benigne Erkrankung			26 (19,3%)	14 (11,6%)		40 (15,6%)
• maligne Erkrankung			109 (80,7%)	107 (88,4%)		216 (84,4%)
Grunderkrankungen		n (%)				
• arterielle Hypertonie			54 (39,4%)	54 (43,5%)	0,531 ^a	108 (41,4%)
• KHK			8 (5,8%)	8 (6,5%)	>0,999 ^a	16 (6,1%)
• COPD			4 (2,9%)	9 (7,3%)	0,154 ^a	13 (5,0%)
• Diabetes mellitus			18 (13,1%)	18 (14,5%)	0,858 ^a	36 (13,8%)
• Adipositas			26 (19,0%)	20 (16,1%)	0,626 ^a	46 (17,6%)
• Aszites			8 (5,8%)	5 (4,0%)	0,578 ^a	13 (5,0%)
Hypalbuminämie <35 g/l [n=170]*		n (%)	17 (17,7%)	24 (32,4%)	0,031^a	41 (24,1%)
Risiko für Alkoholkrankung**		n (%)	11 (8,0%)	5 (4,0%)	0,205 ^a	16 (6,1%)
aktiver Nikotinabusus**		n (%)	21 (15,3%)	31 (25,0%)	0,062 ^a	52 (19,9%)
Chemotherapie		n (%)	40 (29,2%)	13 (10,5%)	<0,001^a	53 (20,3%)

Tabelle 7: präoperative Patientencharakteristika im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit. *Statistische Testverfahren:* ^a exakter Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b exakter Mann-Whitney-U-Test, ^c Test auf linearen Trend. *Erläuterungen:* * Von n=261 Patienten wurden präoperativ 256 Patienten einer Diagnose zugeordnet. Von n=261 Patienten wurden präoperativ bei 170 Patienten Albuminwerte erfasst. ** Erfassung des Alkoholabusus und des Nikotinabusus nach dem Audit-Score¹²⁸ bzw. Fagerström-Test.¹³⁰ *Abkürzungen:* BMI - Body Mass Index, ASA - American Society of Anesthesiologists, KHK - Koronare Herzerkrankung, COPD - Chronic obstructive pulmonary disease.

3.2.2 Intraoperativer Verlauf

intraoperative Parameter		NRS - n=137 (52,5%)	NRS + n=124 (47,5%)	p-Wert	gesamt n=261 (100%)
Studienmedikament	n (%)	64 (46,7%)	66 (53,2%)	0,322 ^a	130 (49,8%)
Resektionsausmaß	n (%)			0,060 ^a	
• ≤ 2 Segmente		42 (30,7%)	24 (19,4%)		66 (25,3%)
• Hemihepatektomie		54 (39,4%)	49 (39,5%)		103 (39,5%)
• erweiterte Hemihepatektomie/ Trisektorektomie		41 (29,9%)	51 (41,1%)		92 (35,2%)
OP-Dauer [min]	Median (IQR)	255 (200-335)	273 (214-357)	0,243 ^b	262 (205-350)
Narkotikum	n (%)			0,712 ^a	
• Desfluran		108 (78,8%)	98 (79,0%)		206 (78,9%)
• Sevofluran		24 (17,5%)	19 (15,3%)		43 (16,5%)
• Propofol		5 (3,6%)	7 (5,6%)		12 (4,6%)
Muskelrelaxans	n (%)				
• Cisatracurium		37 (27,0%)	41 (33,1%)	0,343 ^a	78 (29,9%)
• Rocuronium		105 (76,6%)	85 (68,5%)	0,164 ^a	190 (72,8%)
Analgesie	n (%)				
• Fentanyl		137 (100%)	124 (100%)	>0,999 ^a	261 (100%)
• Remifentanyl		95 (69,3%)	101 (81,5%)	0,031^a	196 (75,1%)
• Ketamin		57 (41,6%)	68 (54,8%)	0,036^a	125 (47,9%)
Periduralkatheter	n (%)	42 (30,7%)	14 (11,3%)	<0,001^a	56 (21,5%)
INR-Wert prä- operativ [n=257]*	Median (IQR)	1,02 (0,96-1,06)	1,03 (0,97-1,08)	0,085 ^b	1,02 (0,97-1,07)
höchste NA-Rate [µg/kg/min] [n=258]*	Median (IQR)	0,13 (0,08-0,23)	0,14 (0,08-0,23)	0,547 ^b	0,14 (0,08-0,23)
geschätzter Blutverlust [ml] [n=235]*	Median (IQR)	525 (300-1000)	600 (300-900)	0,943 ^b	600 (300-900)
Jonosteril absolut [l]	Median (IQR)	3,10 (2,20-3,95)	2,70 (2,15-3,80)	0,382 ^b	3,0 (2,20-3,80)
Gelafundin-Gabe	n (%)	35 (25,5%)	28 (22,6%)	0,664 ^a	63 (24,1%)
FFP-Gabe	n (%)	77 (56,2%)	84 (67,7%)	0,058 ^a	161 (61,7%)
EK-Gabe	n (%)	20 (14,6%)	27 (21,8%)	0,148 ^a	47 (18,0%)

Tabelle 8: intraoperative Parameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit. *Statistische Testverfahren:* ^a exakter Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b exakter Mann-Whitney-U-Test. *Erläuterung:* Die mit * markierten Parameter wichen von der Grundgesamtheit von n=261 Patienten ab. *Abkürzung:* OP - Operation, INR - International Normalized Ratio, NA - Noradrenalin, FFP - Fresh Frozen Plasma, EK - Erythrozytenkonzentrat.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich des Ausmaßes der Leberoperation und der Operationsdauer nachgewiesen werden, auch wenn die Tendenz zu größeren Resektionen in der Gruppe 'NRS+' ging und die Risikopatienten im Median 18 Minuten länger operiert wurden.

Bezüglich der Narkotika und Muskelrelaxantien konnten ebenfalls keine relevanten Unterschiede im Gruppenvergleich gefunden werden. Bei der Analgesie wurde bei Risikopatienten signifikant häufiger Remifentanyl ($p=0,031$) und Ketamin ($p=0,036$) eingesetzt. Dieselbe Patientengruppe erhielt auch signifikant seltener ($p=<0,001$) einen Periduralkatheter (PDK). Der präoperative International Normalized Ratio-Wert der beiden Gruppen unterschied sich nicht.

Hinsichtlich der Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin, den Volumen- und Transfusionstherapien und des geschätzten Blutverlustes ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch erhielten in der Risikogruppe 67% der Patienten Fresh Frozen Plasma (FFP) im Vergleich zur Nicht-Risikogruppe mit 56% ($p=0,058$).

3.2.3 Stationärer Verlauf

Während des postoperativen stationären Verlaufs zeigten sich bei den Risikopatienten ein signifikant verzögerter Kostaufbau und ein späteres Einsetzen von Stuhlgang verglichen mit Nicht-Risikopatienten. Risikopatienten erhielten zudem häufiger parenterale Ernährung und weniger häufig enterale/orale Ernährung als Patienten der Gruppe 'NRS-' ($p=0,018$). Auch in der Länge der parenteralen Ernährungstherapie unterschieden sich beide Gruppen mit einem p-Wert von 0,006 signifikant mit längerer Behandlungsdauer in der Risikogruppe. Das Auftreten von Aszites war in der Risikogruppe verdoppelt im Vergleich zur Nicht-Risikogruppe ($p=0,007$). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Humanalbumin-Gaben, die vermehrt in der Risikogruppe verabreicht wurden. Laborchemisch zeigten sich hingegen nur geringfügige prozentuale Unterschiede bei der Untersuchung der Hypalbuminämie postoperativ, sowohl direkt als auch sieben Tage nach Operation. Allerdings nahm diesbezüglich die Anzahl der Messungen im Zeitverlauf ab. Aszites und die Humanalbumingaben wurden im Gegensatz zu den Laborparametern bis zur Entlassung erfasst.

Ebenfalls verloren Risikopatienten verglichen mit der Gruppe 'NRS-' während des Krankenhausaufenthaltes häufiger an Gewicht ($\geq 5\%$ des präoperativen Gewichts).

postoperative Parameter/ stationärer Verlauf		NRS - n=137 (52,5%)	NRS + n=124 (47,5%)	p-Wert	gesamt n=261 (100%)
erstmalig Stuhlgang [Tage] [n=257]*	Median (IQR)	4 (3-4)	4 (3-5)	0,001^b	4 (3-5)
erstmalig oral Flüssigkeit [Tage] [n=258]*	Median (IQR)	1 (0-1)	1 (0-1)**	0,006^b	1 (0-1)
erste flüssige Nahrung [Tage] [n=250]*	Median (IQR)	1 (1-2)	2 (1-4)	<0,001^b	2 (1-3)
erste feste Nahrung [Tage] [n=252]*	Median (IQR)	3 (2-4)	4 (2-6)	0,005^b	3 (2-5)
parenterale Ernährung [Tage]	Median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-3)	0,006^b	0 (0-2)
Ernährungsart	n (%)				
• oral oder enteral		100 (73,0%)	73 (58,9%)	0,018^a	173 (66,3%)
• parenteral***		37 (27,0%)	51 (41,1%)		88 (33,7%)
Aszites postoperativ	n (%)	14 (10,2%)	28 (22,6%)	0,007^a	42 (16,1%)
Hypalbuminämie POD 0 [<35 g/l] [n=162]*	n (%)	56 (59,6%)	46 (67,6%)	0,326 ^a	102 (63,0%)
Hypalbuminämie POD 7 [<35 g/l] [n=23]*	n (%)	11 (84,6%)	10 (100,0%)	0,486 ^a	21 (91,3%)
Humanalbumintherapie	n (%)	34 (24,8%)	51 (41,1%)	0,006^a	85 (32,6%)
Gewichtsabnahme ≥ 5% POD Entlassung [n=114]*	n (%)	8 (12,5%)	15 (30,0%)	0,033^a	23 (20,2%)

Tabelle 9: postoperative Parameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit. *Statistische Testverfahren:* ^a exakter Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b exakter Mann-Whitney-U-Test. *Erläuterungen:* Die mit * markierten Parameter wichen von der Grundgesamtheit von n=261 Patienten ab. ** Ergebnis zulasten der Risikogruppe. *** Unter "parenteral" wurden auch Patienten zusammengefasst, die zeitgleich parenterale und enterale Ernährung erhielten. *Abkürzungen:* POD - postoperativer Tag.

3.2.4 Zielgrößen: Mortalität, Verweildauer und Komplikationen

Prüfte man die sekundäre Zielgröße Komplikationen nach den je höchsten Graden der Clavien-Dindo-Klassifikation¹³¹, ergab sich kein statistisch relevanter Unterschied im Gruppenvergleich (p=0,393). Auch die Inzidenz und die Anzahl von Komplikationen zeigten in beiden Gruppen ähnliche Verteilungsmuster.

Die Patienten beider Gruppen verbrachten im Median 23 Stunden auf der Intensivstation und zeigten somit keinen Unterschied in der Liegedauer. Die sekundäre

Zielgröße Krankenhausverweildauer war allerdings in der Risikogruppe um 4 Tage und somit signifikant länger als in der Vergleichsgruppe (p=0,025).

Kein statistisch relevanter Unterschied zeigte sich hingegen bei der Untersuchung der Entlassung innerhalb von 30 Tagen (p=0,189).

Bei der Testung der primären Zielgröße 1-Jahres-Mortalität konnte dafür ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden (p=0,005). In der Nicht-Risikogruppe verstarben 21 Patienten (17,6%), in der Risikogruppe 35 (34,3%) bei einer 1-Jahres-Follow-Up Rate von 84,7%.

postoperative Zielgrößen		NRS - n=137 (52,5%)	NRS + n=124 (47,5%)	p-Wert	gesamt n=261 (100%)	
höchste Komplikations- schwere nach Clavien-Dindo- Klassifikation*	0	n (%)	13 (9,5%)	0,393 ^c	20 (7,7%)	
	1	n (%)	44 (32,1%)		38 (30,6%)	82 (31,4%)
	2	n (%)	45 (32,8%)		43 (34,7%)	88 (33,7%)
	3	n (%)	27 (19,7%)		31 (25,0%)	58 (22,2%)
	4	n (%)	8 (5,8%)		5 (4,0%)	13 (5,0%)
Komplikationsinzidenz		n (%)	124 (90,5%)	117 (94,4%)	0,257 ^a	241 (92,3%)
Anzahl an Komplikationen	Median (IQR)		3 (1-4)	3 (1-4)	0,611 ^b	3 (1-4)
ITS-Verweildauer [Stunden]	Median (IQR)		23 (20-60)	23 (20-66)	0,923 ^b	23 (20-64)
Krankenhaus- verweildauer [Tage]	Median (IQR)		11 (9-18)	15 (9-25)	0,025^b	12 (9-21)
Entlassung innerhalb von 30 Tagen postoperativ	n (%)		118 (86,1%)	99 (79,8%)	0,189 ^a	217 (83,1%)
Krankenhausmortalität	n (%)		5 (3,6%)	4 (3,2%)	>0,999 ^a	9 (3,4%)
90-Tages-Mortalität [n=253** / 97%***]	n (%)		7 (5,2%)	9 (7,6%)	0,606 ^a	16 (6,3%)
1-Jahres-Mortalität [n=221** / 84,7%***]	n (%)		21 (17,6%)	35 (34,3%)	0,005^a	56 (25,3%)

Tabelle 10: Zielgrößen im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit. *Statistische Testverfahren:* ^a exakter Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b exakter Mann-Whitney-U-Test, ^c Test auf linearen Trend. *Erläuterungen:* * Einteilung der Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.¹³¹ Komplikationen wurden bis zum siebten postoperativen Tag erfasst. Die mit ** markierten Parameter wichen von der Grundgesamtheit von n=261 Patienten ab. *** Follow-Up-Rate. *Abkürzung:* ITS - Intensivstation.

3.3 Regressionsmodelle zur Untersuchung der Zielgrößen

3.3.1 Primäre Zielgröße: 1-Jahres-Mortalität

Cox-Regression

In der univariaten Analyse erwiesen sich ein Mangelernährungsrisiko, ein hohes Alter, ein männliches Geschlecht, eine hohe CKI-Punktzahl, eine vorliegende maligne Erkrankung, ein arterieller Hypertonus, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie das Fehlen eines PDK als positive Prädiktoren für das 1-Jahres-Versterben. Ebenso stellte sich eine Komplikationsschwere über dem Median der Schweregrade (entspricht Major-Komplikationen, siehe Punkt 3.3.2) als positiver Prädiktor heraus.

Nicht in **Tabelle 11** aufgeführt, aber mit nachgewiesenem Einfluss in der univariaten Analyse fanden sich die Parameter präoperative Hypalbuminämie, kumulativer Blutverlust, Erythrozytenkonzentrat-Gabe, postoperativer Aszites, ITS- und Krankenhausverweildauer und die Anzahl der Komplikationen. Um inhaltliche Dopplungen und gegenseitige Beeinflussungen zu vermeiden, wurden diese trotz univariatem Einfluss nicht in die multivariate Regression einbezogen: intraoperativer Blutverlust, Blutkonserven-Gaben und postoperativer Aszites, wurden nach Studienprotokoll als Komplikationen festgehalten und daher nicht zusätzlich in die multivariate Analyse integriert. Die Hypalbuminämie wurde aufgrund vieler fehlender Werte (n=91) nicht in die Regression einbezogen. ITS- und Krankenhausverweildauer, sowie Anzahl der Komplikationen waren nicht unabhängig voneinander zu betrachten, sodass stellvertretend nur die Komplikationsschwere einbezogen wurde.

Ebenfalls getestet, aber ohne univariaten Einfluss auf die Mortalität zeigten sich: Gewicht, ASA-Wert, sonstige Grunderkrankungen, präoperativer Aszites, Alkohol- und Nikotinabusus, präoperative Chemotherapie, Gabe des Studienmedikaments, Resektionsausmaß, Operationsdauer, anästhesiologische Medikation, Jonosteril-, Gelafundin- und FFP-Gaben, verzögerter Kostaufbau, postoperativer Gewichtsverlust sowie postoperative Hypalbuminämie und Komplikationsinzidenz.

In der multivariaten Analyse blieben nur folgende Faktoren einflussrelevant: Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002, Alter und Charlson Komorbiditätsindex. Übrige Faktoren wurden durch das ausgewählte Regressionsverfahren eliminiert.

Vorwärts- und Rückwärtsrechnung erbrachten die exakt gleichen Ergebnisse.

Variable	univariat		multivariat	
	Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert	Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Mangelernährungsrisiko 'NRS-' vs. 'NRS+'	2,035 (1,184-3,497)	0,010	1,839 (1,052-3,216)	0,033
Alter [Jahre]	1,044 (1,019-1,070)	0,001	1,039 (1,012-1,067)	0,005
Geschlecht weiblich vs. männlich	1,788 (1,011-3,162)	0,046	E	E
Charlson Komorbiditätsindex [Punkte]	1,285 (1,123-1,471)	<0,001	1,240 (1,083-1,420)	0,002
Lebererkrankung* benigne vs. maligne	10,673 (1,475-77,20)	0,019	E	E
arterielle Hypertonie nein vs. ja	1,902 (1,120-3,230)	0,017	E	E
COPD nein vs. ja	2,612 (1,119-6,096)	0,026	E	E
PDK nein vs. ja	0,313 (0,125-0,785)	0,013	E	E
Komplikationsschwere nach höchstem Clavien-Dindo-Grad ≤ 2 vs. > 2	1,741 (1,013-2,990)	0,045	E	E

Tabelle 11: univariate und multivariate Cox-Regression per Rückwärtselimination zur Untersuchung der 1-Jahres-Mortalität. *Erläuterungen:* * Von n=261 Patienten konnten präoperativ 256 einer Diagnose zugeordnet werden. Bei mit "versus" gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die Referenzkategorie stets die erst genannte. *Abkürzungen:* KI - Konfidenzintervall, vs. - versus, COPD - Chronic obstructive pulmonary disease, PDK - Periduralkatheter, E - Eliminierte Variable.

Nicht tabellarisch aufgeführt wurden die univariate sowie multivariate Regressionsanalyse, in denen die Einzelkomponenten Alter ≥ 70 , Ernährungsstörung und Erkrankungsschwere anstelle des gesamten NRS 2002 Screening-Ergebnisses (Abbildung 4) untersucht wurden. Hierin zeigte sich ein univariater Einfluss von Alter ≥ 70 ($p=0,001$), Ernährungsstörung ($p=0,016$) und Erkrankungsschwere ($p=0,049$). Im multivariaten Modell fanden sich nur noch ein signifikanter Einfluss von Alter ≥ 70 ($p=0,043$) und Charlson Komorbiditätsindex ($p=0,023$), nicht aber von den Komponenten Ernährungsstörung oder Krankheitsschwere.

Ergänzung durch Kaplan-Meier-Analyse:

In der Kaplan-Meier-Analyse (**Abbildung 6**) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der 1-Jahres-Überlebensrate der Patienten ($p=0,009$). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit Mangelernährungsrisiko bzw. Mangelernährung bei 69,5% (SD $\pm 0,43$) und bei Patienten ohne Mangelernährungsrisiko bei 84,0% (SD $\pm 0,32$).

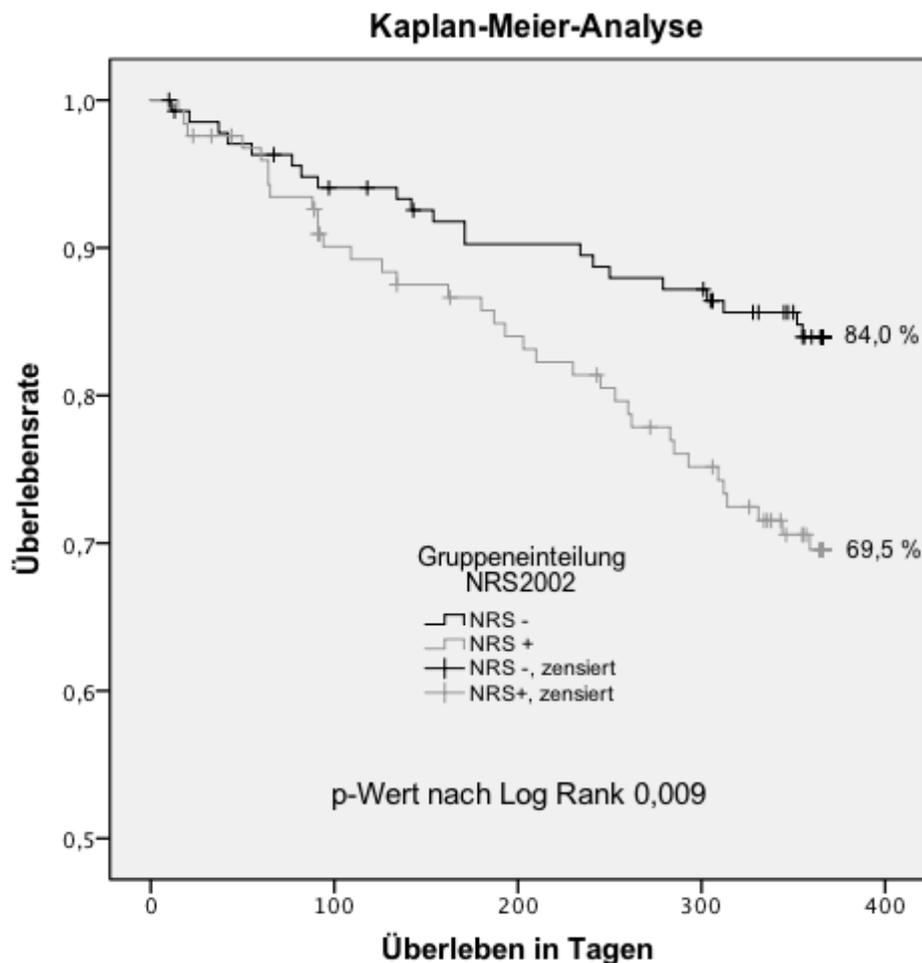


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse im Gruppenvergleich. *Statistisches Testverfahren:* Log Rank. 40 von 261 Patienten (15,3%) konnten über ein Jahr nicht weiterverfolgt werden. *Abkürzungen:* NRS - Nutritional Risk Screening 2002, "NRS-" - Gruppe ohne Risiko für Mangelernährung, "NRS+" - Gruppe mit Risiko für Mangelernährung.

3.3.2 Sekundäre Zielgröße: Komplikationsschwere

In den ersten sieben Tagen nach der Operation wies die Gesamtheit der Patienten im Median eine Komplikationsschwere zweiten Grades nach Clavien-Dindo-

Klassifikation¹³¹ auf. Diese Zielvariable wurde anhand des Medians in die Kategorien Grad ≤ 2 und Grad > 2 dichotomisiert. Dieser Cut-Off-Wert entsprach gleichzeitig der in der Literatur häufig verwendeten Einteilung in Minor- und Major-Komplikationen anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation¹³². Bei der univariaten Regressionsanalyse erwiesen sich ein großes Resektionsausmaß, eine lange Operationsdauer und eine hohe Noradrenalin-Rate als positive Einflussfaktoren bezüglich der Komplikationsschwere. In der multivariaten Analyse waren nur noch die lange Operationsdauer und die hohe Noradrenalin-Rate ausschlaggebend. Vorwärts- und Rückwärtsrechnung erbrachten die exakt gleichen Ergebnisse.

In die univariate Analyse einbezogen, aber nicht signifikant waren folgende Parameter: Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002, Geschlecht, Alter, präoperatives Gewicht, BMI-, ASA- sowie CKI-Wert, Lebererkrankung, Grunderkrankungen, präoperativer Aszites, Alkohol- und Nikotinabusus, präoperative Chemotherapie, Studienmedikament-Gabe, sonstige anästhesiologische Medikation, PDK-Anlage und postoperative Hypalbuminämie. Univariat signifikant, aber nicht in die multivariate Analyse einbezogen wurden präoperative Hypalbuminämie (aufgrund fehlender Werte) sowie Blutverlust, Transfusionen und postoperativer Aszites (da bereits als Komplikationen erfasst). In Hinblick auf Komplikationsschwere ergab die Testung der einzelnen Komponenten des NRS 2002 keine Signifikanzen.

Variable	univariat		multivariat	
	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Mangelernährungsrisiko 'NRS-' vs. 'NRS+'	1,192 (0,691-2,058)	0,528	E	E
Resektionsausmaß	1,489 (1,033-2,146)	0,033	E	E
OP-Dauer [min]	1,005 (1,002-1,008)	<0,001	1,005 (1,002-1,007)	0,002
höchste NA-Rate [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	45,367 (5,008-411,0)	0,001	22,239 (2,420-204,34)	0,006

Tabelle 12: univariate und multivariate Regressionsanalyse per Rückwärtselimination zur Untersuchung der Komplikationsschwere. *Erläuterungen:* Bei mit "versus" gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die Referenzkategorie stets die erst genannte. *Abkürzungen:* KI - Konfidenzintervall, vs. - versus, OP - Operation, NA - Noradrenalin, E - Eliminierte Variable.

3.3.3 Sekundäre Zielgröße: Krankenhausverweildauer

Bei der Untersuchung der Krankenhausverweildauer wurde ebenfalls anhand des Medians in ≤ 12 Tage versus > 12 Tage kategorisiert. In univariater Regression waren das Mangelernährungsrisiko, ein hohes Alter, die Malignität, ein großes Resektionsausmaß, eine lange Operation und schwere Komplikationen positive Prädiktoren für eine längere Krankenhausverweildauer. In multivariater Analyse blieben als Prädiktoren die Malignität, ein großes Resektionsausmaß, eine lange Operation und schwere Komplikationen erhalten. Mit einem knapp nicht signifikanten p-Wert von 0,05 ist der Einfluss des Mangelernährungsrisikos nicht eindeutig nachzuweisen.

Univariat signifikant, aber nicht aufgeführt waren: präoperative Hypalbuminämie (aufgrund fehlender Werte), geschätzter Blutverlust, erhöhte Flüssigkeitsgabe und Transfusionen intraoperativ, postoperativer Aszites und Komplikationsanzahl (da bereits als Komplikationen erfasst). Gänzlich ohne Einfluss zeigten sich die Variablen: Geschlecht, Gewicht, BMI-Wert, ASA- und CKI-Wert, Grunderkrankungen, präoperativer Aszites, Alkohol- und Nikotinabusus, präoperative Chemotherapie, Studienmedikament, anästhesiologische Medikation.

In der Testung der Einzelkomponenten des NRS 2002 zeigte die univariate Analyse Signifikanzen bei allen drei Komponenten. In der multivariaten Testung wurden aber alle bis auf das Alter ≥ 70 ($p=0,079$) eliminiert.

Vorwärtsselektion und Rückwärtselimination brachten im multivariaten Regressionsmodell exakt identische Ergebnisse.

Variable	univariat		multivariat	
	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Mangelernährungsrisiko 'NRS-' vs. 'NRS+'	1,819 (1,113-2,947)	0,017	1,178 (1,000-1,389)	0,050
Alter [Jahre]	1,034 (1,013-1,056)	0,002	1,026 (0,998-1,055)	0,072
Lebererkrankung* benigne vs. maligne	3,922 (1,782-8,631)	0,001	2,997 (1,082-8,298)	0,035
Resektionsausmaß	3,065 (2,125-4,420)	<0,001	1,980 (1,244-3,150)	0,004
OP-Dauer [min]	1,009 (1,006-1,012)	<0,001	1,006 (1,002-1,010)	0,001
Komplikationsschwere nach höchstem Clavien-Dindo-Grad ≤ 2 vs. > 2	7,824 (4,003-15,293)	<0,001	8,285 (3,732-18,392)	<0,001

Tabelle 13: univariate und multivariate Regressionsanalyse per Rückwärtselimination zur Untersuchung der Krankenhausverweildauer. *Erläuterungen:* Bei mit "versus" gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die Referenzkategorie stets die erst genannte. *Abkürzungen:* KI - Konfidenzintervall, vs. - versus, OP - Operation, E - Eliminierte Variable.

3.4 Ergebnisse nach nicht-parametrischem 1:1-Matching

Zur Verringerung von potenziellen Störgrößen auf die Hauptaussage der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der Signifikanzen in Punkt 3.2.1 ein Matching für ASA-Wert und Alter (indirekt auch zwei von drei Komponenten des NRS 2002) angewandt. So konnten in den Ergebnissen nach Matching auch mittelbar Rückschlüsse auf die Bedeutung der dritten, nicht adjustierten Komponente Ernährungsstörung gezogen werden, deren Ergebnisse in der folgenden Diskussion mitberücksichtigt werden.

Durch das Matching nach ASA-Wert und Alter entstanden zwei reduzierte Gruppen zu je n=121 gematchten Patienten. Die 121 Paare wiesen hinsichtlich ASA-Wert und Alter im Schnitt eine Abweichung von 0,11 Punkten bzw. 6,6 Jahren auf. Beide Variablen zeigten sich dementsprechend in der Auswertung nach Matching nicht mehr signifikant unterschiedlich. Weiterhin differierten das Gewicht, der BMI, die Art der Ernährung sowie die Dauer der parenteralen Ernährung. Auch waren die relevanten Unterschiede hinsichtlich postoperativem Aszites und dem Gewichtsverlust bei Entlassung beständig verglichen mit der Analyse vor Matching.

perioperativer Verlauf			NRS - n=121 (50%)	NRS + n=121 (50%)	p-Wert	p-Wert ohne Matching
Geschlecht	weiblich	n (%)	48 (39,7%)	51 (42,1%)	0,794 ^a	>0,999 ^a
	männlich	n (%)	73 (60,3%)	70 (57,9%)		
Alter [Jahre]	Median (IQR)		61 (52-67)	62 (54-71)	0,150 ^b	0,024^b
Gewicht [kg]	Median (IQR)		78 (69-90)	75 (64-83)	0,007^b	0,007^b
Körpergröße [cm]	Median (IQR)		173 (167-180)	170 (165-180)	0,452 ^b	0,359 ^b
BMI [kg/m ²]	Median (IQR)		25,8 (24,0-29,2)	24,3 (22,2-27,7)	0,002^b	0,003^b
Charlson Komorbiditäts- index [Punkte]	Median (IQR)		6 (2 - 6)	6 (2 - 6)	0,817 ^b	0,412 ^b
ASA-Wert	1	n (%)	6 (5,0%)	5 (4,1%)	0,192 ^c	0,014^c
	2	n (%)	92 (76,0%)	83 (68,6%)		
	3	n (%)	23 (19,0%)	33 (27,3%)		
Lebererkrankung		n (%)			0,355 ^a	0,120 ^a
• benigne Erkrankung			20 (16,5%)	14 (11,6%)		
• maligne Erkrankung			101 (83,5%)	107 (88,4%)		
Hypalbuminämie <35 g/l [n=157]*		n (%)	16 (18,8%)	23 (31,9%)	0,066 ^a	0,047^a
Resektionsausmaß		n (%)				
• ≤ 2 Segmente			35 (28,9%)	24 (19,8%)	0,144 ^a	0,060 ^a
• Hemihepatektomie			48 (39,7%)	46 (38,0%)		
• erweiterte Hemihepatektomie/ Trisektorektomie			38 (31,4%)	51 (42,1%)		
OP-Dauer [min]	Median (IQR)		260 (203 - 336)	270 (212 - 356)	0,447 ^b	0,243 ^b
parenterale Ernährung [Tage]	Median (IQR)		0 (0-1)	0 (0-3)	0,002^b	0,006^b
Ernährungsart		n (%)			0,010^a	0,018^a
• oral oder enteral			90 (74,4%)	70 (57,9%)		
• parenteral*			31 (25,6%)	51 (42,1%)		
Aszites postoperativ		n (%)	12 (9,9%)	28 (23,1%)	0,009^a	0,007^a
Gewichtsabnahme ≥ 5% POD Entlassung [n=109]*		n (%)	7 (11,7%)	15 (30,6%)	0,017^a	0,033^a

Tabelle 14: perioperative Parameter im Gruppenvergleich nach Matching. *Statistische Testverfahren:* ^a exakter Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b exakter Mann-Whitney-U-Test, ^c Test auf linearen Trend. *Erläuterungen:* Die mit * markierten Parameter wichen von der Grundgesamtheit von n=242 Patienten ab. ** Unter "parenteral" wurden auch Patienten zusammengefasst, die zeitgleich parenterale und enterale Ernährung erhielten. *Abkürzungen:* siehe Punkt 3.2.

Hinsichtlich der Zielgrößen zeigte sich weiterhin ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Krankenhausverweildauer ($p=0,022$) und der 1-Jahres-Mortalität ($p=0,018$).

postoperative Zielgrößen		NRS - n=121 (50%)	NRS + n=121 (50%)	p-Wert	p-Wert ohne Matching	
höchste Komplikations- schwere nach Clavien-Dindo- Klassifikation*	0	n (%)	11 (9,1%)	7 (5,8%)	0,372 ^c	0,393 ^c
	1	n (%)	39 (32,2%)	36 (29,8%)		
	2	n (%)	41 (33,9%)	42 (34,7%)		
	3	n (%)	23 (19,0%)	31 (25,6%)		
	4	n (%)	7 (5,8%)	5 (4,1%)		
Komplikationsinzidenz		n (%)	110 (90,9%)	114 (94,2%)	0,463 ^a	0,257 ^a
Anzahl an Komplikationen	Median (IQR)		3 (1-4)	3 (1-4)	0,932 ^b	0,611 ^b
ITS-Verweildauer [Stunden]	Median (IQR)		23 (20 - 58)	23 (20 - 65)	0,840 ^b	0,923 ^b
Krankenhaus- verweildauer [Tage]	Median (IQR)		11 (9-15)	14 (9-25)	0,022^b	0,025^b
Entlassung innerhalb 30 Tagen postoperativ		n (%)	16 (13,2%)	25 (20,7%)	0,170 ^a	0,189 ^a
Krankenhausmortalität		n (%)	5 (4,1%)	4 (3,3%)	>0,999 ^a	>0,999 ^a
90-Tages-Mortalität [n=235** / 97%***]		n (%)	7 (5,9%)	9 (7,8%)	0,613 ^a	0,606 ^a
1-Jahres-Mortalität [n=206** / 85,1%***]		n (%)	20 (18,7%)	33 (33,3%)	0,018^a	0,005^a

Tabelle 15: Zielgrößen im Gruppenvergleich nach Matching. *Statistische Testverfahren:* ^a exakter Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b exakter Mann-Whitney-U-Test, ^c Test auf linearen Trend. *Erläuterungen:* * Einteilung der Komplikationen nach Clavien-Dindo¹³¹. Komplikationen wurden bis zum siebten postoperativen Tag erfasst. Komplikationen wurden bis zum siebten postoperativen Tag erfasst. Die mit ** markierten Parameter wichen von der Grundgesamtheit von n=242 Patienten ab. *** Follow-Up-Rate. *Abkürzung:* ITS - Intensivstation.

Nach Matching zeigte sich weiter ein signifikanter Unterschied im 1-Jahres-Überleben zwischen Patienten mit und ohne Mangelernährungsrisiko (70,5% vs. 82,8%, $p=0,033$).

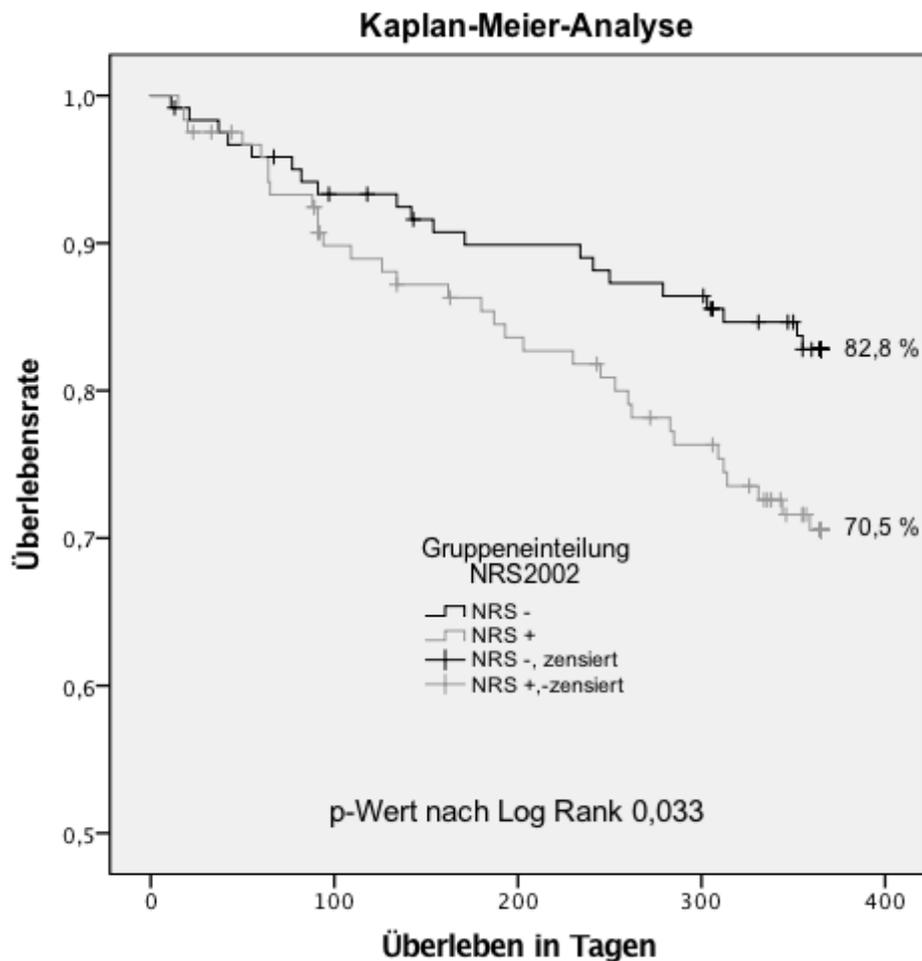


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse im Gruppenvergleich nach Matching. *Statistisches Testverfahren:* Log Rank. 36 von 242 (14,9%) Patienten konnten über ein Jahr nicht weiterverfolgt werden. *Abkürzungen:* NRS - Nutritional Risk Screening 2002, "NRS-" - Gruppe ohne Risiko für Mangelernährung, "NRS+" - Gruppe mit Risiko für Mangelernährung.

4 Diskussion

Obwohl ein negativer Einfluss eines Mangelernährungsrisikos auf den postoperativen Verlauf leberteilresezierter Patienten anzunehmen ist, wurde dieser Zusammenhang nicht ausreichend untersucht. Mit der hohen Prävalenz der durch das NRS 2002 detektierten Patienten bestätigte sich in dieser Arbeit der Verdacht, dass Patienten mit Leberteilresektion zu einer Risikoklientel für Mangelernährung gehören.

Zentrales Ergebnis der hier vorliegenden Untersuchung war, dass ein Risiko für Mangelernährung nach NRS 2002 einen negativen Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität der Studienteilnehmer hatte. Auch zwischen einer längeren Krankenhausverweildauer und dem Mangelernährungsrisiko zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang. Keine Assoziation zeigte sich zwischen dem Vorkommen von Komplikationen bis sieben Tage postoperativ und dem Mangelernährungsrisiko.

Im Folgenden findet sich ein Überblick über die in der Diskussion häufig zum Vergleich verwendeten Studien mit Informationen zum Studiendesign.

Autor, Jahr	Patientenpopulation, Region	n	Screening Tool	Studiendesign
Bo et al., 2015 ¹²¹	Leberteilresektionspatienten mit malignem Primärtumor, <i>China</i>	620	NRI	Längsschnittstudie, prospektiv, unizentrisch, uninationale
Probst et al., 2019 ²⁴	diagnoseunabhängige Leberteilresektionspatienten, <i>Deutschland</i>	182	u.a. NRS 2002	prospektive Beobachtungsstudie, bizenitrisch, uninationale
Schiesser et al., 2008 ²⁵	Abdominalchirurgie, <i>Schweiz</i>	608	NRS 2002	prospektive Beobachtungsstudie, unizentrisch, uninationale
Sorensen et al., 2008 ²⁶	Chirurgie, Innere, ITS, Onkologie, Geriatrie, Gastroenterologie, <i>West- & Osteuropa, Mittlerer Osten</i>	5051	NRS 2002	prospektive Kohortenstudie, randomisiert, multizentrisch, internationale
Thomas et al., 2016 ⁶⁰	Chirurgie, <i>Deutschland</i>	1244	NRS 2002	prospektive Kohortenstudie, unizentrisch, uninationale
Zacharias et al., 2017 ²⁸	Leberteilresektionspatienten mit malignem Tumor, <i>Frankreich</i>	203	NRS 2002	retrospektive Kohortenstudie, unizentrisch, uninationale

Tabelle 16: Vergleichsstudien im Überblick.^{24-26,28,60,121} *Abkürzungen:* n - Anzahl, ITS - Intensivstation, NRS / NRI - Nutritional Risk Screening / Index.

4.1 Prävalenz von Mangelernährung

In dieser Untersuchung detektierte das NRS 2002 präoperativ bei etwa der Hälfte der Patienten mit geplanter Leberteilresektion ein Risiko für eine Mangelernährung. Andere in Tabelle 2 dargestellte Studien zur Prävalenz von Malnutrition in Krankenhäusern wiesen europaweit unter Verwendung des gleichen Screening-Tools niedrigere Zahlen von 14-33% im allgemeinen Patientenkollektiv bei Krankenhausaufnahme auf.^{21,23,25,26}

Bei Betrachtung spezifischer Subgruppen innerhalb der Studien fanden sich allerdings überwiegend höhere Prävalenzen.

So detektierte das NRS 2002 in der Studie von Gheorghe et al.²¹ 50% der Leberzirrhosepatienten auf gastroenterologischen Stationen in Rumänien als Risikopatienten.

Schiesser et al.²⁵ (Tabelle 16) wiesen mit dem gleichen Screening-Tool eine Prävalenz von 40% präoperativ bei Tumorpatienten auf abdominalchirurgischen Stationen nach.

In der großangelegten Untersuchung von Sorensen et al.²⁶ (Tabelle 16) zeigten 44% der Patienten mit großem abdominalchirurgischen Eingriff und 43% der Patienten mit Erkrankungen der Leber und des Pankreas ein Mangelernährungsrisiko.

Speziell zum Vergleich von Leberteilresektionspatienten mit Mangelernährungsrisiko nach dem NRS 2002 bietet sich ein Vergleich mit Zacharias et al.²⁸ (Tabelle 16) an. Sie schlossen 203 Leberteilresezierte mit maligner Operationsindikation ein und stellten eine Prävalenz von 66,5% fest.

Dem gegenüber steht die Studie von Probst et al.²⁴, in der bei 182 diagnoseunabhängigen Leberteilresektionen Prävalenzen von 12 verschiedenen Mangelernährungsscreenings erhoben wurden. In der Studie lagen alle Prävalenzen der 12 untersuchten Mangelernährungstests unterhalb der bei Studienplanung erwarteten Prävalenz von circa 60%. Die mittels NRS 2002 ermittelte Mangelernährungsprävalenz lag bei 13,8%, was einen Unterschied zu den übrigen abdominalchirurgischen Studien darstellt. Als mögliche Erklärung dieses Ergebnisses interpretierten die Autoren, dass keines der getesteten Screenings für Leberteilresektionspatienten geeignet ist. Zudem wurde argumentiert, dass bei Screenings mit mehr als zwei Auswertungskategorien zwecks Simplifizierung nur die Patienten mit der höchsten Risikokategorie zur Risikogruppe gezählt wurden. Die der niedrigeren Kategorien wurden zur Nichtrisikogruppe zusammengefasst, was niedrigere Prävalenzen begünstigt. Da das NRS 2002 aber ohnehin nur zwei

Auswertungskategorien beinhaltet, kann spekuliert werden, dass die unterschiedliche Auslegung der Kriterien des Fragebogens ("Ist der Patient schwer erkrankt?", reduzierter Allgemeinzustand, siehe Abbildung 4) zu den divergenten Prozentzahlen geführt haben könnte.

Insgesamt stimmen die Studienergebnisse der oben genannten Subgruppen aber mit der in dieser Arbeit ermittelten Prävalenz von 47,5% tendenziell überein. Die Vermutung, dass bei chirurgischen (Tumor)-Patienten mit Lebererkrankung ein hohes Mangelernährungsrisiko besteht, bestätigt sich.

4.2 Perioperativer Verlauf

Im Folgenden soll auf einzelne Parameter des perioperativen Verlaufs näher eingegangen werden. Diese wurden bereits in der verwendeten Literatur im Zusammenhang mit Mangelernährung erwähnt und als erörterungswürdig angesehen.

4.2.1 Präoperative Patientencharakteristika

Geschlecht

Der prozentuale Anteil der Männer mit Risiko für Mangelernährung lag in dieser Untersuchung 16% über dem der Frauen. Insgesamt nahmen ca. 16% mehr Männer an der Studie teil. Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Der Risikofaktor Geschlecht wird in der Literatur in Bezug auf Mangelernährung viel diskutiert und die Studienergebnisse divergieren stark.

Fang et al.⁴² wiesen bei 2550 Krankenhauspatienten verschiedenster Fachrichtungen in China ein signifikant höheres Aufkommen von Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002 bei männlichen Patienten unter 70 Jahren nach, fanden aber keinen Geschlechtsunterschied bei Patienten ≥ 70 Jahren.

Thomas et al.⁶⁰ (Tabelle 16) legten ebenfalls einen Geschlechtsunterschied in Bezug auf ein Mangelernährungsrisiko nach dem NRS 2002 zum Nachteil des männlichen Geschlechts dar. Russel et al.¹⁷ wendeten das MUST bei knapp 6000 Patienten verschiedener medizinischer Institutionen inklusive Pflegeheimen in England an und stellten eine höhere Prävalenz von Mangelernährung bei älteren Frauen im Vergleich zu Männern fest.

Gleiches, altersunabhängiges Resultat zeigten auch die Untersuchungen von Pirlich et al.³⁹ per SGA-Erhebung bei 1886 Krankenhauspatienten verschiedener Fachrichtungen in Deutschland. In multivariater Analyse fand sich das Geschlecht allerdings nicht mehr als Risikofaktor. Bei anderen Autoren zeigten sich keinerlei Geschlechtsunterschiede bei sowohl allgemeinmedizinischen als auch gastroenterologischen Institutionen unter Verwendung des SGA-Bogens.^{35,49}

Diese divergierenden Ergebnisse lassen vermuten, dass Geschlechtsunterschiede bei Mangelernährung am ehesten alters-, institutions-, studien- und krankheitsabhängig zu betrachten sind und somit keine generalisierte Aussage getroffen werden kann.

Alter

Anders verhält es sich mit dem Parameter Alter. In zahlreichen Untersuchungen zeigten sich reproduzierbar signifikante Altersunterschiede beim Vergleich mangelernährter und nicht mangelernährter Patienten.

Im NRS 2002 erhielten die Patienten einen Punkt für ein Alter ≥ 70 Jahren. Erwartungsgemäß unterschieden sich die Patienten im Gruppenvergleich in dieser Arbeit signifikant hinsichtlich dieses Parameters. Das Ergebnis war kongruent mit denen von Fang et al.⁴², Thomas et al.⁶⁰, Zacharias et al.²⁸, Amaral et al.⁴⁷ und Gökcan et al.⁴⁸, die ebenfalls das NRS 2002 bei Aufnahme ihrer Studienpopulationen erhoben. Auch unter Verwendung anderer Screening-Bögen zeigte sich stets ein relevanter Altersunterschied zwischen den Gruppen.^{27,36,39,49} In multivariaten Untersuchungen von Risikofaktoren für Mangelernährung war das Alter im Gegensatz zum Geschlecht weiterhin ein unabhängiger Risikofaktor.^{36,39}

Gewicht

Auch bezogen auf den BMI und das Gewicht ergab sich ein zu erwartender signifikanter Unterschied, da der Screening-Bogen beide Variablen beinhaltet. Selbst nach Anwendung des Matchings zeigte sich dieses Ergebnis konstant. Allerdings fragt das NRS 2002 nicht explizit nach Ödemen oder Aszites, was bei Leberpatienten ein relevanter Faktor ist und zu falsch negativen Ergebnissen bei der Erhebung führen kann. In dieser Untersuchung unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der Adipositas (BMI ≥ 30) und des präoperativen Aszitesvorkommens sowie der übrigen Grunderkrankungen jedoch nicht.

Zusammenfassend unterschieden sich die Gruppen auch in dieser Untersuchung erwartungsgemäß in den Screening-Komponenten Alter, Gewicht und BMI. Von diesen Parametern wird eine Assoziation zu einem erhöhten Risiko für Mangelernährung angenommen, sie wurden deshalb von Kondrup et al.⁷⁶ in das Screening-Tool eingearbeitet.

Die gleichen Gruppendifferenzen hinsichtlich BMI und Gewicht finden sich auch in anderen Studien, die das NRS 2002 anwandten.^{21,47}

Erkrankungsschwere

Gleiches gilt auch für den signifikanten Unterschied in der Erkrankungsschwere nach ASA-Wert, da das NRS 2002 zu einer weiteren Komponente aus der Erfassung der Erkrankungsschwere besteht. Diese ist zwar nicht mit dem ASA-Score identisch, aber prinzipiell ähnlich.

Amaral et al.⁴⁷ erwähnten in ihrer Studie ebenfalls die Erkrankungsschwere, die bei Risikopatienten nach NRS 2002 in zwei portugiesischen Krankenhäusern vierfach höher war als bei der Referenzgruppe. In dem Paper wird nicht die verwendete Methode der Schweregradeinteilung erwähnt.

Edington et al.⁴⁶ wiesen bei 850 Krankenhauspatienten aller Fachbereiche ebenfalls einen schlechteren Gesundheitszustand (ermittelt durch subjektive Befragereinschätzung) bei Mangelernährten (ermittelt durch anthropometrische Messung und Gewichtsverlauf) nach.

Letztendlich basieren alle Erhebungen der Erkrankungsschwere auf der Subjektivität der Durchführenden und sind nur eingeschränkt vergleichbar.

Zacharias et al.²⁸ zählten in ihrer Studie 34% der Leberteilresezierten mit einem ASA-Wert ≥ 3 . In der hier vorliegenden Arbeit finden sich dagegen nur 22%, was an den strengeren Ausschlusskriterien (Ausschluss ASA-Klassifikation $> IV$, Tabelle 5) liegen könnte. Der CKI-Wert lag allerdings bei beiden Studienpopulationen im Mittel bei sechs Punkten und könnte somit das durchschnittliche Morbiditätsrisiko von Patienten mit sowohl rein malignen als auch diagnoseunabhängigen Leberteilresektionen ungeachtet eines Mangelernährungsrisikos reflektieren.

Malignität

Maligne Erkrankungen und Mangelernährung stehen in einem wechselseitigen Verhältnis zueinander. Sowohl Thomas et al.²⁸, Gheorghe et al.²¹, Schiesser et al.²⁵,

Russel et al.¹⁷ als auch Pirlich et al.³⁹ belegten in ihren überwiegend das NRS 2002 verwendenden Studien, dass das Mangelernährungsrisiko mit malignen Erkrankungen assoziiert bzw. eine maligne Erkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für ein Mangelernährungsrisiko war.

In vorliegender Untersuchung konnte allerdings kein relevanter Gruppenunterschied zwischen benignen und malignen Erkrankungen festgestellt werden. Gründe dafür könnten folgende sein: An der Charité CVK wurden viele Leberpathologien inflammatorischer Genese operiert, bei denen ebenfalls ein höheres Risiko für Mangelernährung anzunehmen ist. Zudem wurden in dieser Arbeit alle Arten von malignen Lebererkrankungen (primär hepatisch und cholangiär sowie sekundär) zusammengefasst. Es fanden sich bei genauerer Betrachtung deutlich mehr Patienten mit Metastasen und somit engmaschiger medizinischer Betreuung in der Gruppe 'NRS-' und mehr Patienten mit neu diagnostizierten, primären Leber- und Gallengangstumoren mit tendenziell schlechterer Prognose in der Gruppe 'NRS+'. Diese einzelnen Zuteilungen sind aus Gründen der Übersicht weiter oben nicht tabellarisch dargestellt, aber zur Interpretation einiger Ergebnisse von Belang. So erklärt die Verteilung der Subgruppen den signifikanten Unterschied bezüglich der präoperativen Chemotherapie (Punkt 3.2.1). Dieser ist den Patienten mit (häufig kolorektalen) Metastasen zuzuschreiben, welche sich überwiegend in der Nicht-Risikogruppe befinden.

Bei Zacharias et al.²⁸ wurden insgesamt 33% der Patientenpopulation mit einer präoperativen Chemotherapie festgehalten im Gegensatz zu den 20% dieser Studie. Ursächlich dafür dürfte der Einschluss rein maligne erkrankter Patienten in oben genannte Studie sein, während in vorliegender Studie zusätzlich Patienten mit benigner Erkrankung eingeschlossen wurden und Patienten mit einer Chemotherapie innerhalb der letzten 28 Tage vor Operation ausgeschlossen wurden.

Nikotin- und Alkoholabusus

In vorliegender Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen Nikotin- oder Alkoholabusus und einem Mangelernährungsrisiko.

Pirlich et al.³⁶ untersuchten in einer weiteren Studie soziale Risikofaktoren für Mangelernährung nach SGA an zwei Berliner Krankenhäusern und fanden ebenfalls keine Assoziation zwischen Rauchen und Mangelernährung. Dafür belegten sie bei nicht Mangelernährten einen geringen bzw. moderaten Alkoholkonsum, während Mangelernährte signifikant häufiger hohe Mengen Alkohol tranken.

Van Bokhorst-de van der Schueren et al.⁴⁴ wiesen hingegen in ihrer Untersuchung niederländischer, geriatrischer Ambulanz-Patienten mit Mangelernährung nach MNA nach, dass diese häufiger rauchten, aber weniger Alkohol zu sich nahmen.

Beide Autorenguppen verwendeten allerdings weder den AUDIT-Score noch das NRS 2002. Die Resultate sind daher nur eingeschränkt vergleichbar.

Hypalbuminämie

Zuletzt fiel in den präoperativen Charakteristika ein relevanter Unterschied der Hypalbuminämie zum Nachteil der Risikogruppe auf. Insgesamt wiesen 24% aller Patienten mit Leberteilresektion präoperativ einen erniedrigten Albuminwert auf. Eine Hypalbuminämie lag bei 18% der Patienten der Nicht-Risikogruppe und 32% der Patienten der Risikogruppe vor.

Zacharias et al.²⁸ maßen bei 11,8%, Probst et al.²⁴ bei 13,2% ihrer Patienten einen Albuminwert unter 35g/l. Mangelernährte und nicht Mangelernährte wurden hier nicht verglichen. Diese Divergenz könnte auf ein höheres Aufkommen von Zirrhosepatienten mit HCC und präoperativer Hypalbuminämie an der Charité CVK zurückzuführen sein. Allerdings wurde das Vorkommen von Leberzirrhose in vorliegender Arbeit nur indirekt im Rahmen des CKI (ein Punkt für je leichte bzw. mäßige bis schwere Lebererkrankung) als eine Komorbidität erhoben und nicht als eigener Parameter erfasst. Eine Klassifikation nach Child-Pugh-Kriterien wurde nicht durchgeführt.

Shum et al.³⁰ legten bei 120 geriatrischen Patienten in Hongkong nach Erhebung des chinesischen MNA ebenfalls einen Unterschied dar. Der Albuminwert der Risikopatienten lag im Schnitt bei 28g/l gegenüber 36g/l bei der Referenzgruppe. Auch sank der Albuminwert tendenziell mit Zunahme des Alters. Interessanterweise zeigt sich in hier vorliegender Analyse nach Adjustierung durch Matching nach Alter und ASA-Wert kein signifikantes Ergebnis mehr. Eine Aggravierung der präoperativen Hypalbuminämie älterer Risikopatienten ist anzunehmen.

Der Zusammenhang von Albuminwert und Mangelernährung wird in der Literatur viel diskutiert und der Albuminwert ist auch Komponente mancher Screeningsysteme.¹²²

Bo et al.¹²¹ schlussfolgerten aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass der präoperative Albuminwert relevant für die Detektion von Mangelernährung bei Patienten mit maligner Indikation für Leberteilresektionen sei.

Fang et al.⁴² empfahlen, den Wert nicht mit Mangelernährung gleichzusetzen. Pathophysiologisch besteht allerdings ein Zusammenhang zwischen Hypalbuminämie

und Malnutrition (Tabelle 1) und auch die vorliegenden Ergebnisse unterstützen diese Annahme.^{12,13}

4.2.2 Intraoperativer Verlauf

Anästhesiologische Parameter

Hinsichtlich der anästhesiologischen Medikation ergaben sich wenige relevante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die einzigen signifikanten Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich der Ketamin- und Remifentanil-Gaben, welche retrospektiv vermehrt Patienten mit Mangelernährungsrisiko verabreicht wurden. Dies lässt sich am ehesten durch den signifikant niedrigeren Einsatz von PDKs bei Patienten der Gruppe 'NRS+' erklären. Die Gruppe 'NRS-' erhielt ihre Schmerzmedikation vermehrt über den PDK und dementsprechend weniger Ketamin und Remifentanil intravenös zur Analgesie. Zu vermuten ist, dass die Gruppe 'NRS-' sich aufgrund ihres geringeren Risikoprofils (jünger, geringere Krankheitsschwere, tendenziell geringeres Resektionsausmaß) besser für eine PDK-Anlage eignete, auch wenn sich die Gruppen im präoperativen INR-Wert nicht unterschieden. Nach Matching zeigte sich zumindest bezüglich der Remifentanil-Gabe kein signifikanter Gruppenunterschied mehr (unter 3.4 nicht tabellarisch aufgeführt).

Chirurgische Parameter

Gruppenvergleiche bezüglich des Ernährungsstatus bei intraoperativ erhobenen Parametern wurden in der Vergleichsliteratur nicht gezogen. In vorliegender Studie wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich Resektionsausmaß und Operationsdauer gefunden. Im Folgenden werden nur allgemeine Ergebnisse von Leberteilresektionsstudien gegenübergestellt.

Das Resektionsausmaß teilte sich bei Zacharias et al.²⁸ (Tabelle 16) in 32% Major-Resektionen (≥ 3 Segmente) und 68% Minor-Resektionen (≤ 2 Segmente) auf. Die durchschnittliche Operationszeit lag im Median bei 235 Minuten, der Gesamtblutverlust lag im Median bei 400ml. 29% der Patienten erhielten intraoperative Transfusionen von Blutprodukten. Intraoperative Gruppenunterschiede hinsichtlich der Mangelernährung wurden trotz Erhebung des NRS 2002 nicht erfasst.

Bei Probst et al.²⁴ lagen 45% Major-Resektionen (≥ 3 Segmente) und 55% Minor-Resektionen (≤ 2 Segmente) vor. Weitere chirurgische Parameter waren zwar Co-

Variablen in der Regression, wurden aber in der Veröffentlichung nicht genauer numerisch dargestellt.

Aloia et al.¹¹³ untersuchten ebenfalls retrospektiv von 2005 bis 2007 Leberteilresezierte in den USA. Dort dauerte die Operation bei 2313 untersuchten Patienten im Median 232 Minuten und 27% der Patienten erhielten Bluttransfusionen. Etwa analog zur oben genannten Studie erhielten 58% eine Minor-Resektion (partielle Resektion) und 42% eine größere Resektion (rechte oder linke Hemihepatektomie und größer).

Auch die zum Vergleich von Leberteilresektionen herangezogene Studie von Tzeng et al.¹³⁹ zeigte eine niedrigere Operationszeit von 220 Minuten im Median und ein Überwiegen der Durchführung von Minor-Resektionen (partielle Resektionen).

Jarnagin et al.¹⁰³ untersuchten über zehn Jahre (1991-2001) 1803 Leberteilresezierte eines New Yorker Krankenhauses, bei denen insgesamt die Major-Resektionen überwogen (≥ 3 Segmente: $n=1114$, ≤ 2 Segmente: $n=689$) und die Operationsdauer im Median 253 Minuten betrug.

In der hier vorliegenden Analyse erhielten nur 25% eine Resektion mit ≤ 2 Segmenten und 75% eine Major-Operation. Dies erklärt auch die im Median längere Operationszeit von 262 Minuten und den höheren Gesamtblutverlust von 600ml verglichen mit der oben erwähnten Literatur. In 18% der Leberteilresektionen erfolgte eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Die Unterschiede zu den oben genannten Studien können auf die im Durchschnitt größeren Eingriffe an einem spezialisierten Universitätsklinikum (Charité CVK) verglichen mit teilweise kleineren, städtischen Krankenhäusern zurückzuführen sein. Zudem liegen einige der Studienehebungen länger zurück. Durch verbesserte Operationstechniken sind aktuell größere Resektionen möglich.

In vorliegender Analyse ging die Tendenz hin zu größeren Resektionen in der Risikogruppe. Auch für die spätere Interpretation der Zielgrößen ist an dieser Stelle anzumerken, dass das Resektionsausmaß nicht mit dem eigentlichen Operationsausmaß gleichzusetzen ist. Begleitende operative Prozeduren an beispielsweise Pankreas, Darm oder Vena Cava wurden zwar durchgeführt, aber in dieser Studie nicht separat erfasst. Sie beeinflussten aber Faktoren wie Operationslänge, Blutverlust und Operationstrauma. Von allen Leberteilresektionsstudien bezogen nur Jarnagin et al.¹⁰³ diesen Faktor in ihre Analysen mit ein.

4.2.3 Stationärer Verlauf

Ernährung und Gewicht

Der Kostaufbau der Gesamtpopulation der vorliegenden Studie (im Median Flüssigkeit an POD 1, feste Nahrung an POD 3) war mit dem von Zacharias et al.²⁸ nach Leberteileresektion vergleichbar (Flüssigkeit an POD 1, feste Nahrung an POD 4).

Zwischen Patienten mit und ohne Mangelernährungsrisiko unterschieden sich in der vorliegenden Studie der Kostaufbau und der weitere stationäre Verlauf signifikant zum Nachteil der Risikogruppe. Auch nach Matching für Alter und ASA-Score waren diese signifikanten Ergebnisse reproduzierbar. Sonstige Studien zum Vergleich des postoperativen Kostaufbaus Mangelernährter und nicht Mangelernährter fanden sich nicht.

Als Ursache der eigenen Ergebnisse kann eine bessere Darmmotilität durch Sympathikolyse bei Patienten mit PDK (vermehrt in der Gruppe 'NRS-') diskutiert werden. Zudem kann lediglich spekuliert werden, dass das tendenziell größere Resektionsausmaß und die tendenziell längere Operationszeit in der Gruppe 'NRS+' zu verzögerter Darmmotilität, verzögerter Mobilisation, stärkeren Schmerzen sowie höherer kumulativer Medikamentendosis mit Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen und damit zum verzögerten Kostaufbau geführt haben könnten.

Patienten mit Mangelernährungsrisiko erhielten häufiger postoperativ eine parenterale Ernährung. Auch Probst et al.²⁴ konnten anhand ihrer Leberteileresektionspatienten nachweisen, dass die Risikogruppe des NRS 2002 signifikant häufiger künstliche Ernährung (enteral und parenteral) erhielt als die Nichtrisikogruppe.

Ein Grund für das Ergebnis vorliegender Studie kann einerseits der verzögerte Kostaufbau sein, andererseits das potentielle Auftreten von Komplikationen nach POD 7, welche nicht erfasst wurden. Die Ernährungsform wurde hingegen bis zum Entlassungstag bzw. Versterben erhoben.

Patienten der Gruppe 'NRS+' zeigten signifikant häufiger eine weitere Gewichtsabnahme bis zur Krankenhausentlassung. Kondrup et al.²⁹ untersuchten die Inzidenz von Mangelernährung nach NRS 2002 von 750 Krankenhauspatienten. Sie stellten fest, dass etwa 75% der Risikopatienten mit einem Aufenthalt von über einer Woche nur unzureichend Nahrung (weniger als 75% des Bedarfs) aufnahmen. Etwa 17% der Risiko-Patienten wiesen einen Gewichtsverlust > 5% verglichen mit dem

Aufnahmegewicht während des Krankenhausaufenthaltes auf. Ein Vergleich mit nicht Risikopatienten wurde nicht gezogen.

Auch McWhirter und Pennington²² fanden in ihrer Studie zur Mangelernährungsinzidenz von 500 Patienten eines schottischen Krankenhauses heraus, dass 75% der mangelernährten Patienten während des Aufenthaltes weiter an Gewicht verloren und dagegen nur 39% der nicht Mangelernährten.

In vorliegender Studie waren es 30% (NRS+) mit einem Gewichtsverlust von > 5% des Ausgangsgewichts verglichen mit 12,5% (NRS-). Ein weiterer Gewichtsverlust von Risikopatienten ist somit allen Studien gemein.

Albumin und Aszites

Patienten mit Mangelernährungsrisiko wiesen postoperativ signifikant häufiger Aszites auf und erhielten signifikant häufiger Humanalbumingaben. Laborchemisch zeigte sich kein Gruppenunterschied hinsichtlich der Hypalbuminämie. Allerdings wurde diese im Rahmen der Studie nur bis zum POD 7 erhoben und die Aussagekraft ist aufgrund vieler fehlender Werte stark eingeschränkt. Postoperative Aszitesinzidenz und Humanalbumingaben wurden hingegen vollständig und bis zur Entlassung erfasst. Chan et al.¹⁴⁰ untersuchten hierzu 651 HCC-Patienten retrospektiv nach Leberteileresektion. Das gesamte Aszites-Vorkommen postoperativ lag bei 25,5% im Gegensatz zu den hier vorliegenden 16%. Bei einer reinen HCC-Population ist allerdings ein höheres Zirrhosevorkommen als in vorliegender Untersuchung anzunehmen. Chan et al.¹⁴⁰ belegten, dass unter anderem Albuminwert, Resektionsausmaß und Leberzirrhose unabhängige Risikofaktoren für die Aszitesinzidenz waren. In vorliegender Analyse wurde die Leberzirrhose nicht explizit erfasst und kann somit nicht in direkten Zusammenhang mit Albumin und Aszites gesetzt werden.

Ein Aszites kann einen Gewichtsverlust bei Risikopatienten verbergen, sodass der Anteil der Patienten mit Gewichtsabnahme höher als errechnet sein könnte.

4.3 Zielgrößen

In jeder Studie zum behandelten Thema ist es eine Herausforderung die Auswirkungen von Mangelernährung von den Auswirkungen einer Erkrankung oder Patienteneigenschaften wie dem Alter zu differenzieren. Beide können sowohl Ursache als auch Aggravation voneinander bedeuten. Zudem bestimmen etliche weitere Faktoren den kurz- und langfristigen postoperativen Verlauf.

Das NRS 2002 detektiert außerdem nur das Risiko für eine Mangelernährung, indem es die Risikofaktoren hohes Alter, schwere Erkrankung und Ernährungsstörung zusammenfasst.

Das NRS 2002 detektiert hingegen nicht das Vorliegen einer Mangelernährung, auch wenn Mangelernährte in der Risikogruppe impliziert sind.

4.3.1 Primäre Zielgröße: 1-Jahres-Mortalität

In dieser Arbeit konnte hinsichtlich der primären Zielgröße auch nach Adjustierung von Störgrößen ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Mangelernährungsrisiko und einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität festgestellt werden (Punkte 3.2.4, 3.3.1 und 3.4). Neben dem Risiko für Mangelernährung wurden zudem noch das Alter und der Charlson Komorbiditätsindex mittels Cox-Regression als unabhängige, prädiktive Faktoren für das Versterben ermittelt.

In der Untersuchung der Einzelkomponenten des NRS 2002 war in multivariater Analyse nur noch das Alter ≥ 70 ein Prädiktor für das Versterben. Die Komponenten Ernährungsstörung und Krankheitsschwere zeigten keinen Einfluss mehr (Punkt 3.3.1). Nach Adjustierung mittels Matching nach Alter (Punkt 3.4) zeigte sich der Einfluss des Mangelernährungsrisikos allerdings auch weiterhin relevant für das 1-Jahres-Versterben, sodass beide schwer voneinander zu separierende Faktoren auch unabhängig voneinander eine Relevanz für die 1-Jahres-Mortalität zu haben scheinen. Krankenhausmortalität und 90-Tages-Mortalität unterschieden sich in univariater Analyse zwischen den Gruppen nicht und wurden nicht weiter untersucht.

Studien zu Mangelernährung, Leberteilresektion und Mortalität

Bo. et al.¹²¹ (Tabelle 16) zeigten in ihrer Studie an 620 chinesischen Leberteilresektionspatienten mit Primärtumor der Leber, dass Patienten ohne Mangelernährungsrisiko nach NRI eine höhere Überlebensrate aufwiesen. Ihre Cox-Analyse berechnete die Mangelernährung als unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität. Die Mortalitätswahrscheinlichkeit stieg zudem mit der Schwere der Mangelernährung. Von der Autorengruppe ermittelte univariate Einflussgrößen auf die Mortalität waren Lymphozytenanzahl, Tumorgröße und -anzahl, Aszites, Rezidiv, Child-Pugh-Grad und Alpha-1-Fetoprotein sowie die NRI-Kategorie, nicht aber Alter oder Geschlecht. In multivariater Analyse zeigten sich neben der NRI-Kategorie auch Lymphozytenzahl, Tumoranzahl und -ausmaß als Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben. Im Gegensatz zu hier vorliegender Untersuchung wurden allerdings nur maligne erkrankte Patienten eingeschlossen. Dies könnte auch die 1-Jahres-Überlebensrate der Gesamtpopulation von 49% gegenüber den knapp 75% der PHYDELIO-Studie erklären. Die in der Regression verwendeten Parameter hatten rein hepatologische bzw. onkologische Schwerpunkte und unterschieden sich somit von den allgemeiner gefassten Parametern der hier vorliegenden Analyse. Zudem wurde von der chinesischen Arbeitsgruppe der rein aus Albuminwert und Gewichtsverlauf ermittelte NRI zum Screening verwendet. Die Verwendung des NRS 2002 wurde von den Autoren zwar in Erwägung gezogen, aber wegen subjektiver Parametererhebung nicht angewandt. Des Weiteren wurde nur das Gesamtüberleben mittels Cox-Regression (Follow-Up bis fünf Jahre nach Operation) untersucht, nicht die 1-Jahres-Überlebensrate, sodass ein Vergleich nur eingeschränkt möglich ist. Dennoch sprechen die Ergebnisse beider Studien für den Einfluss des Ernährungsstatus auf die Mortalität. Die Arbeitsgruppe von Zacharias et al.²⁸ (Tabelle 16) untersuchte das 90-Tages-Überleben 203 leberteilresezierter Patienten mit Tumor und fand ASA-Wert ≥ 3 , NRS-Score ≥ 4 , Albumin-Wert $< 35\text{g/l}$, Major-Hemihepatektomie und Bluttransfusion als univariate Einflussgrößen. Als unabhängige Risikofaktoren für das Versterben zeigten sich nur noch ein hoher ASA-Wert und ein hoher NRS-Score. Die übrigen Parameter wurden durch das auch in dieser Arbeit angewandte, schrittweise Regressionsverfahren eliminiert. Einen direkten Vergleich bezüglich Patienten mit und ohne Mangelernährungsrisiko zog die Autorengruppe nicht. Mit 5,9% ist die 90-Tages-Mortalität der Gesamtpopulation aber gut mit den hier erhobenen 6,3% vergleichbar, auch wenn an der Charité CVK komplexere Resektionen durchgeführt wurden. Das 1-

Jahres-Überleben wurde von den Verfassern nicht untersucht. Auch wurden ASA-Score und NRS 2002 anhand ihres Medians dichotomisiert (NRS 2002 Cut-Off-Wert ≥ 4) und somit stärker betroffene Patienten dieser Merkmale in die univariate Analyse einbezogen. In vorliegender Untersuchung zeigte sich ein Einfluss des NRS 2002 (Cut-Off-Wert ≥ 3) auf die Mortalität in univariater und multivariater Untersuchung über ein Jahr. Die 90-Tages-Mortalität und die Krankenhausmortalität unterschieden sich in univariater Testung nicht und wurden daher nicht in multivariaten Modellen geprüft. Ein Vergleich beider Studien ist daher auch hier nur eingeschränkt möglich.

Die Amerikaner Aloia et al.¹¹³ erforschten in ihrer retrospektiven Untersuchung zum Heilsverlauf 2313 diagnoseunabhängige Leberteilresektionen aus ihrer nationalen chirurgischen Datenbank. Die 1-Jahres-Mortalität wurde hierbei nicht untersucht und das NRS 2002 nicht als Screening-Tool verwendet. Insgesamt konnte unter anderem aber ein niedriger Albuminwert als Risikofaktor für eine per Algorithmen errechnete Morbidität, nicht aber für die 30-Tages-Mortalität nachgewiesen werden. Ein erniedrigter Albuminwert wurde von den Verfassern mit einem schlechten Ernährungsstatus gleichgesetzt. Ein direkter Vergleich der Studien erscheint daher nicht sinnvoll.

Probst et al.²⁴ erfassten die Krankenhausmortalität der 182 Leberteilresezierten nur indirekt, indem sie diese als höchste Komplikationsstufe nach Clavien-Dindo¹³¹ (Grad V) in ihre Berechnungen bezüglich der Mangelernährungsscreenings mit einfließen ließen (siehe 4.3.2). Die Krankenhausmortalität ähnelte mit 2,75% der Krankenhausmortalität der vorliegenden Arbeit (3,4%). Eine 1-Jahres-Mortalität wurde von den Autoren nicht untersucht.

Die übrigen Autoren, die zu Leberteilresektionen und Mortalität forschten, bezogen keine Mangelernährungs-Assessments in ihre uni- und multivariaten Analysen ein, sodass in diesen Studien letztendlich keine Aussage über den Einfluss der Malnutrition auf die Mortalität bei Leberteilresezierten getroffen werden kann. Dennoch wird im Folgenden eine Auswahl dieser Studien aufgeführt, um sonstige Ursachen der Mortalität darzulegen und mit den hier vorliegenden Ergebnissen zu vergleichen.

Studien zu Leberteilresektionen und Mortalität

Farid et al.¹¹⁵ untersuchten die Komplikationen und das langfristige Überleben von 705 Patienten mit Hemihepatektomie aufgrund kolorektaler Metastasen. 60% aller Patienten überlebten das erste postoperative Jahr. In vorliegender Studie waren es 75%. Als

unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtversterben fanden die Autoren die Tumoranzahl, eine entzündliche Reaktion auf den Tumor und das Auftreten von Komplikationen. In hiesiger Analyse hatten die Komplikationen im Gegensatz dazu nur in univariater Testung Einfluss auf das Versterben, die anderen Faktoren wurden in vorliegender Studie nicht erhoben.

Jarnagin et al.¹⁰³ werteten 1803 diagnoseunabhängige Leberteilresektionen eines New Yorker Krankenhauses retrospektiv aus und erhielten als unabhängige Faktoren für das operationsassoziierte Krankenhaus-Versterben (bis 30 Tage postoperativ) Resektionsausmaß, Blutverlust, präoperativen Bilirubinwert und Thrombozytenzahl, Alter sowie begleitenden Eingriff zusätzlich zur Resektion. Auch die vorliegende Arbeit zeigte multivariat einen Einfluss von Alter und univariat einen Einfluss von Blutverlust und Transfusionen, auch wenn diese nicht in die multivariate Analyse einbezogen wurden und das Versterben über ein Jahr betrachtet wurde.

Tzeng et al.¹³⁹ begutachteten unabhängige Risikofaktoren für die operationsassoziierte Mortalität (30 Tage und erweitert bei längerem Aufenthalt) bei 7621 älteren Patienten mit diagnoseunabhängiger Leberteilresektion landesweit in den USA. Albumin unter 40g/l, intraoperative Transfusionen, und eine Operationszeit > 240 min stellten sich als unabhängige Faktoren für das perioperative Versterben heraus. In univariater Testung zeigten sich als Risikofaktoren unter anderem noch ein präoperativer Gewichtsverlust > 10%, das Resektionsausmaß und schwere Komplikationen, jedoch nicht die Malignität, wie in der hier vorliegenden Studie. Insgesamt verstarben 2% der Patienten innerhalb des untersuchten Zeitraums. In vorliegender Studie lag die Krankenhausmortalität mit 3,4% in einem ähnlichen Bereich.

Huang et al.¹³⁶ untersuchten 335 Leberteilresektionspatienten (davon ca. 20% Major-Resektionen) mit HCC an einer chinesischen Universitätsklinik primär auf den Faktor Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre). 83% aller Patienten dieser Studie überlebten das erste postoperative Jahr verglichen mit 75% in vorliegender Studie (75% Major-Resektionen). Einfluss nehmend auf die 5-Jahres-Überlebensrate der älteren Patienten zeigten sich in univariater Testung das Tumorstaging, die Invasion des Tumors in Nachbarorgane und der Alpha-1-Fetoproteinwert, in multivariater Regression nur das Tumorstaging.

Wei et al.¹¹⁶ untersuchten ebenfalls 155 Leberteilresektionspatienten mit HCC bis 30 Tage nach Operation und fanden perioperative Transfusionen und Komorbiditäten als Einflussgrößen auf das kurzfristige Versterben (Mortalitätsrate 5,8%).

Chan et al.¹⁴⁰ wiesen bei Leberteilresektionspatienten mit HCC den postoperativen Aszites als unabhängigen Risikofaktor für die 1-Jahres-Mortalität (kumulatives Überleben 81,6%) nach, welcher auch in der univariaten Analyse der vorliegenden Arbeit als Einflussfaktor gefunden wurde.

Bei Gegenüberstellung der vorliegenden mit anderen Studien unterschieden sich die untersuchten Zeiträume der Studien. Dies schränkte die Vergleichbarkeit ein. Betrachtet man die in den chirurgischen Studien häufig untersuchte perioperative Mortalität, so finden sich auch mehr operationsbezogene Parameter wie Blutprodukte und postoperative Komplikationen bzw. wurden diese in die Regressionsmodelle einbezogen. Betrachtet man die langfristige Mortalität, sind zumeist prognostische Faktoren wie Tumoreigenschaften und Komorbiditäten ausschlaggebend. Der Faktor Mangelernährung wurde ebenso wie der Charlson Komorbiditätsindex in den chirurgischen Studien überwiegend nicht erhoben und somit nicht analysiert. Andererseits wurden in der PHYDELIO-Studie Faktoren wie Schnitttrand, Tumorgröße, -rezidiv, -anzahl sowie -staging nicht erhoben und konnten folglich nicht in die Regressionsmodelle einbezogen werden. Zudem wiesen 16% der Population auch benigne Lebererkrankungen auf, während oben genannte Studien überwiegend Patienten mit malignen Erkrankungen untersuchten. Die Studien sind somit nicht optimal vergleichbar, da sich die Patientenklientelen unterschieden.

Studien zu Mangelernährung und Mortalität

Die meisten Studien zu Mangelernährung und Mortalität wurden an nicht chirurgischen Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Mangelernährung auf die Zielgröße sind relativ konform. Zudem zeigten sich in den Studien weitere relevante Risikofaktoren für das Versterben.

Lim et al.⁶² untersuchten per SGA 818 Patienten eines Krankenhauses in Singapur und wiesen eine signifikant erhöhte 1-Jahres-Mortalität bei Mangelernährten verglichen mit nicht Mangelernährten nach, sowohl mit als auch ohne adjustierte Störgrößen (Geschlecht, Alter, Abstammung). Dieses Ergebnis setzte sich in der Untersuchung der 2- und 3-Jahres-Mortalität fort. Auch in der vorgelegten Untersuchung zeigten sich mit und ohne Adjustierung (Matching nach Alter, ASA) die signifikanten Mortalitätsunterschiede (Punkte 3.2.4, 3.4).

Middleton et al.⁴⁹ untersuchten ebenfalls per SGA die Mortalität mangelernährter Patienten diverser Fachrichtungen in Australien. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität. Knapp 30% der Mangelernährten verstarben innerhalb eines Jahres verglichen mit 10% der nicht Mangelernährten. In vorliegender Studie war das Verhältnis 34% zu 18%. In der Cox-Regression der australischen Studie stellten sich schlussendlich Alter und Ernährungsstatus als unabhängige Prädiktoren für das Versterben heraus, analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Correia et al.⁵⁸ wiesen bei 709 Patienten aus 25 brasilianischen Krankenhäusern einen multivariaten Einfluss von Malignität, Mangelernährung, Alter und chirurgischem Eingriff auf die Krankenhausmortalität nach. Diese Ergebnisse deckten sich somit teilweise mit denen der vorliegenden Studie (Alter und Mangelernährung bei chirurgischen Patienten).

Auch andere, groß angelegte Studien wiesen in univariaten Analysen mittels schließender Statistik signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Mortalität und der Malnutrition nach NRS 2002 in Krankenhäusern nach.^{26,47}

In Zusammenschau der Ergebnisse der hier durchgeführten sekundären Analyse und der oben genannten Literatur ist ein Einfluss des Mangelernährungsrisikos auf die Mortalität chirurgischer und nicht chirurgischer Patienten als wahrscheinlich anzusehen.

4.3.2 Sekundäre Zielgröße: Komplikationsschwere

Studien zur Komplikationsschwere

In vorliegender Studie konnte ein Mangelernährungsrisiko nicht als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Major-Komplikationen (> Grad 2) innerhalb der erhobenen ersten sieben postoperativen Tage ausgemacht werden, dafür aber eine lange Operationsdauer und eine hohe Noradrenalin-Laufrate (Punkt 3.3.2). Auch die einzelnen Schweregrade, die Inzidenz und die Anzahl von Komplikationen zeigten zwischen den Gruppen in univariater Testung keine Unterschiede (Punkt 3.2.4) und wurden nicht mittels multivariater Analyse untersucht.

Probst et al.²⁴ untersuchten als primären Endpunkt anhand 12 verschiedener Ernährungsscores den Zusammenhang von Mangelernährungsrisiko und postoperativen Komplikationen bei leberteilresezierten Patienten. In dieser Studie wurde ebenfalls eine Einteilung in Major-Komplikationen (> Grad 2) und Minor-

Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation¹³¹ angewandt. Die 12 Ernährungsscores sowie diverse Co-Variablen (Alter, intraoperativer Blutverlust und Operationsdauer) flossen in die multivariate Regressionsanalyse ein. Als Ergebnis konnte keiner der Ernährungsscores das Auftreten von Major-Komplikationen vorhersagen. Die Operationslänge war der einzige zu ermittelnde, unabhängige Einflussfaktor auf den primären Endpunkt. Es liegt somit eine Kongruenz der Studienergebnisse verglichen mit der hier vorliegenden Analyse vor, in der ebenfalls kein Zusammenhang des NRS 2002, wohl aber ein Einfluss der Operationszeit auf die Komplikationen festgestellt werden konnte. Anzumerken ist allerdings, dass in der Studie von Probst et al. die Komplikationen bis zum Entlassungszeitpunkt (bzw. POD 30) festgehalten wurden und dass der Clavien-Dindo Grad V (Mortalität) zu den Major-Komplikationen mitgezählt wurde, während die Mortalität in hier vorliegender Arbeit separat untersucht wurde.

Zacharias et al.²⁸ (Tabelle 16) erhoben postoperative Komplikationen bis zum POD 90 und teilten diese ebenfalls anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation¹³¹ ein. Mit einer 59%-igen Komplikationsinzidenz wiesen die Patienten trotz der deutlich längeren Erhebungsphase ein geringeres Vorkommen als in der vorliegenden Studie (92% [Clavien-Dindo > Grad 0]) auf. Dies kann an oben aufgeführten Operations- und Institutionsunterschieden liegen. Bei beiden Studien überwogen sowohl insgesamt, als auch innerhalb der Gruppen die Minor-Komplikationen. Übereinstimmende Ergebnisse zeigten sich auch in einer univariaten Analyse der einzelnen Schweregrade, welche ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich aufwies. Die Autorengruppe fand zwar keine Assoziation zwischen dem Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002 und den Schweregraden der Komplikationen, das Mangelernährungsrisiko war aber häufiger mit dem septischen Schock assoziiert, der wiederum in einer hohen Sterberate resultierte (41,6%).

Tzeng et al.¹³⁹ analysierten 7621 diagnoseunabhängige Hemihepatektomien in den USA zur Untersuchung des Faktors Alter. Patienten ≥ 75 Jahre mit COPD, intraoperativen Transfusionen, einer Operationszeit > 240 min und einem begleitenden abdominalchirurgischen Eingriff zusätzlich zur Resektion hatten in der multivariaten Analyse ein höheres Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen. Mit vorliegender Studie gemein ist somit nur der Faktor einer langen Operationszeit. Allerdings verwendete die Autorengruppe nicht die Einteilung nach Clavien-Dindo¹³¹. Schwere Komplikationen entsprachen laut Verfassern aber in etwa den Clavien-Dindo-Graden 3-

4. Verglichen mit der jüngeren Studienpopulation entwickelten ältere Patienten häufiger Major-Komplikationen. Diese führten wiederum in der Gruppe mit älteren Patienten häufiger zum Tod. Ein größeres Resektionsausmaß resultierte zudem in einer höheren Inzidenz von Komplikationen bei älteren Patienten.

Schiesser et al.²⁵ (Tabelle 16) untersuchten ebenfalls die Inzidenz und die Schwere der Komplikationen nach abdominalchirurgischer Operation bis zur Entlassung anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation.¹³¹ Die Komplikationsinzidenz der Gesamtpopulation lag bei 19% und die Minor-Komplikationen überwogen auch hier. In der durch das NRS 2002 detektierten Risikogruppe fanden sich eine signifikant höhere Inzidenz und eine erhöhte Schwere von Komplikationen. Auch in der multivariaten Regressionsanalyse zur Inzidenz von Komplikationen zeigten sich sowohl das NRS 2002 und die Malignität als auch die zwei NRS-Komponenten Ernährungsstörung und Krankheitsschwere, nicht aber ein Alter ≥ 70 als Prädiktoren. Operationsbezogene Parameter wie in vorliegender Studie wurden nicht in die Berechnungen einbezogen.

Bozzetti et al.⁸⁰ testeten bei 1410 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren und abdominalchirurgischer Operation den Ernährungseffekt auf postoperative Komplikationen bis 30 Tage nach Entlassung. Als Major-Komplikationen definierten sie Tod, Re-Operation und erforderlichen ITS-Aufenthalt, alle übrigen Vorkommnisse wurden als Minor-Komplikationen gewertet. Diese Einteilung ähnelt der Clavien-Dindo-Klassifikation¹³¹ (Tabelle 6) bzw. der daran angelehnten Einteilung in Minor- und Major-Komplikationen¹³². Die Minor-Komplikationen überwogen auch hier deutlich (31,6% Minor-Komplikationen vs. 7,2% Major-Komplikationen). In multivariater Testung zeigten sich folgende prädiktive Faktoren für die Inzidenz von Komplikationen insgesamt: Pankreas-Operation, hohes Alter, präoperativer Gewichtsverlust sowie niedriger Albuminwert und das Fehlen einer adäquaten Ernährungstherapie. Prädiktiv für das Auftreten von Major-Komplikationen zeigten sich ebenfalls das Fehlen einer Ernährungstherapie, Alter, Tumorlokalisation und Gewichtsverlust signifikant. In univariater Analyse dazu wurden keine Komplikationen versus Minor-Komplikationen versus Major-Komplikationen getestet. Hier zeigten sich zusätzlich zu oben genannten Faktoren auch Operationsdauer, Blutverlust und die Gabe von Transfusionen relevant. Auch in der hier vorliegenden Arbeit lässt sich ein Einfluss der Operationslänge auf das Entstehen von Major-Komplikationen festhalten. Bezüglich der Ernährungsform wiesen Bozzetti et al.⁸⁰ ein geringeres Vorkommen von Major-Komplikationen und

Komplikationen insgesamt bei Patienten nach, die eine enterale oder parenterale Therapie erhielten, gegenüber denen, die nur intravenöse Flüssigkeit erhielten.

Naber et al.⁴⁰ screenen 155 nicht chirurgische (Tumor-)Patienten mit internistischer oder gastrointestinaler Aufnahmediagnose per SGA, NRI sowie Maastricht-Index¹⁴¹ und untersuchten das Auftreten von Komplikationen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Die Einteilung nach schweren und weniger schweren Komplikationen legten die Autoren nach eigenem Schema fest. Mangelernährten aller drei Scores wurde eine höhere Komplikationsinzidenz nachgewiesen. In univariater Analyse überwogen schwere Komplikationen nur bei den durch NRI und Maastricht-Index positiv detektierten Patienten. Leichte Komplikationen wiesen die Detektierten aller Scores ebenfalls vermehrt auf verglichen mit nicht Detektierten. In der multivariaten Analyse fand sich nach Störgrößenadjustierung nur noch ein positiver Maastricht-Index als Prädiktor für leichte Komplikationen. Je ausgeprägter die Mangelernährung nach SGA war, desto mehr Komplikationen gab es. Allerdings fanden die Autoren auch einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Mangelernährung und der Grunderkrankung. Die Verfasser diskutierten den relevanten Punkt, dass *„Mangelernährung nicht die Ursache von Komplikationen, aber Mangelernährung und Komplikationen das Ergebnis der zugrundeliegenden Erkrankung oder anderer Faktoren“*⁴⁰ sein könnte und brachten in Abbildung 8 diese Faktoren in Bezug zueinander. Somit ist die Krankheitsschwere ein großer Störfaktor in der Untersuchung des Einflusses von Mangelernährung auf den postoperativen Heilsverlauf. In vorliegender Untersuchung hatte die Lebererkrankung (maligne vs. benigne) allerdings keinen nachweislichen Einfluss auf die Entstehung von schweren Komplikationen im untersuchten Zeitraum bis POD 7.

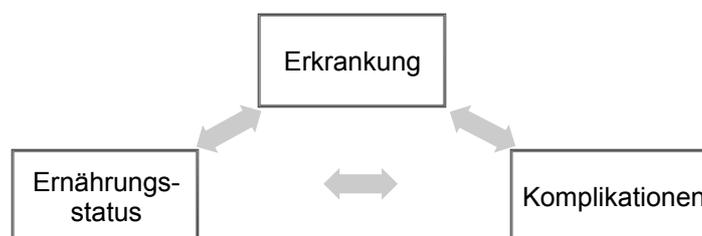


Abbildung 8: Triade von Naber et al.⁴⁰ mit den zu beachtenden Wechselbeziehungen bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Mangelernährung und Komplikationen.

Studien zur Komplikationsinzidenz und Komplikationsrate

Eine Auswahl an weiteren relevanten Studien beschäftigte sich nicht mit der Schwere der Komplikationen, sondern mit der Komplikationsinzidenz und/oder -anzahl im Zusammenhang mit Mangelernährung oder Leberteilresektionen.

Jarnagin et al.¹⁰³ und Wei et al.¹¹⁶ führten Untersuchungen an Leberteilresektionspatienten durch. Erstere fanden einen Zusammenhang der Komplikationsinzidenz mit Resektionsausmaß, perioperativem Blutverlust, einer begleitenden großen biliären Operation oder vaskulären Resektion, präoperativer Hypoalbuminämie oder erhöhtem Kreatininwert, männlichem Geschlecht und Komorbiditäten. Letztere zeigten mittels multivariater Regressionsanalyse eine Assoziation zwischen Komplikationsinzidenz und der Dauer des Abklemmens der Vena portae sowie dem intraoperativen Blutverlust auf.

Aloia et al.¹¹³ untersuchten ebenfalls Patienten mit Hemihepatektomien. Diese fanden den Ernährungsstatus (definiert durch Albuminwert), die Leberfunktion (laborchemisch ermittelt) sowie das Resektionsausmaß als Prädiktoren für eine erhöhte Morbidität (insgesamt 20%).

Auch Farid et al.¹¹⁵ wiesen als Risikofaktoren für die Komplikationsinzidenz (28%) nach Clavien-Dindo-Klassifikation¹³¹ bei Leberteilresezierten aufgrund von Metastasen ein Alter > 65 Jahre, einen ASA Wert ≥ 3 , ein großes Resektionsausmaß, eine Tumoranzahl > 8, Metastasierung beider Leberlappen, einen positiven Schnittrand und einen langen Krankenhausaufenthalt nach. Eine multivariate Testung erfolgte nicht.

Thomas et al.⁶⁰ (Tabelle 16) wiesen beispielsweise in univariater Analyse eine höhere Komplikationsrate bei Patienten mit elektiven chirurgischen Eingriffen bei per NRS 2002 detektierten Patienten im Vergleich zu nicht Detektierten nach. Bei 14% der Patienten trat eine Komplikation auf. Als unabhängige Risikofaktoren für das Vorkommen von Komplikationen machten sie ein Mangelernährungsrisiko, eine lange KHV und die Art der chirurgischen Intervention (Thoraxchirurgie) aus. Die Definition von Komplikationen und die postoperative Dauer der Komplikationserhebung wurden in der Veröffentlichung nicht beschrieben.

Sorensen et al.²⁶ (Tabelle 16) zeigten in ihrer groß angelegten Studie an chirurgischen und nicht chirurgischen Patienten ebenfalls, dass das Gesamtergebnis des NRS 2002 und dessen Einzelkomponenten auch nach Adjustierung von Störgrößen in Zusammenhang mit dem Auftreten und der Anzahl von Komplikationen standen und

dies sowohl in univariater, als auch in multivariater Berechnung. Auch die Malignität, Komorbiditäten nach CKI und diverse Fachdisziplinen (u.a. Chirurgie, Gastroenterologie) sowie die Krankenhaus-Regionen hatten in beiden Prüfungen Einfluss. 18% aller Patienten wiesen Komplikationen auf. Komplikationen wurden bis Tag 28 erhoben, ein anderes Einteilungssystem verwendet und viele verschiedene Fachdisziplinen in die Studie einbezogen.

Der Hauptunterschied der vorliegenden Studie zu den oben aufgeführten liegt vor allem in der Dauer der Komplikationserhebung von nur sieben Tagen. Alle übrigen Untersuchungen verfolgten die Morbidität über einen deutlich längeren Zeitraum. Aufgrund der zeitlichen Nähe der Erhebung zur Operation zeigten sich vermutlich auch mehr operationsbezogene Einflussgrößen auf die Entstehung von Major-Komplikationen. Zudem wurden vor dem Hintergrund einer Arzneimittelstudie Komplikationen sehr genau und engmaschig erfasst, sodass mit 92% eine insgesamt hohe Komplikationsinzidenz und eine hohe Komplikationsrate (im Median drei Komplikationen pro Patient) vorlagen. Beide Werte waren deutlich höher als in den Vergleichsstudien. Daher war in vorliegender Arbeit nur eine Untersuchung der Schwere der Komplikationen sinnvoll. Dies schränkte die Vergleichbarkeit mit anderen Studiendesigns ein. Trotz der im Vergleich mit anderen Studien auffallend hohen Komplikationsinzidenz, zeigten sich keine großen Abweichungen in den Mortalitätsraten.

Insgesamt fanden sich in oben genannten Studien häufig die Einflussgrößen präoperative Hypalbuminämie, Blutverlust und Transfusionen, welche auch in vorgelegter Studie univariat signifikant waren, aber nicht in die multivariate Analyse einfließen. Auch die lange Operationsdauer wurde wie hier von zwei Autoren als teils unabhängiger Risikofaktor ausgemacht.^{80,139}

In Zusammenschau der Studienergebnisse ist kein direkter Einfluss eines Mangelernährungsrisikos auf die Komplikationen anzunehmen. Das Mangelernährungsrisiko kann aber, wie von Naber et al.⁴⁰ aufgezeigt, in starker Wechselwirkung zur Grunderkrankung stehen und somit einen indirekten Einfluss auf die Komplikationsentstehung nehmen.

4.3.3 Sekundäre Zielgröße: Krankenhausverweildauer

Studien zur Krankenhausverweildauer nach Leberteilresektion

Die gemessene Krankenhausverweildauer wird beeinflusst durch die Komplexität der Eingriffe, die postoperativen Komplikationen, den Erhebungszeitraum der Studien und das Entlass-Management der Krankenhäuser. So zeigten die aktuelleren Studien von Zacharias et al.²⁸, Probst et al.²⁴ und Aloia et al.¹¹³ Krankenhausverweildauern von zehn, neun und acht Tagen im Median. Mit vorliegender Studie verglichen wurden dort allerdings kleinere bzw. weniger komplexe Eingriffe durchgeführt (Punkt 4.2.2).

Fong et al.¹¹⁷ untersuchten 1001 Leberteilresektionspatienten mit kolorektalen Lebermetastasen in den Jahren 1985-1998 und stellten eine KHV von neun Tagen im Median mit sinkender Tendenz über die Jahre fest. Sie wiesen aber auch eine signifikant längere KHV bei Patienten mit größerer Resektion nach.

Jarnagin et al.¹⁰³ erbrachten ein ähnliches Ergebnis in einer retrospektiven Analyse von Leberteilresezierten in den 90er Jahren. Sie stellten eine KHV von acht Tagen im Median mit ebenfalls abfallender Tendenz im Zeitverlauf fest.

Acht Tage verweilten die leberteilresezierten Patienten der Population von Farid et al.¹¹⁵ ebenfalls im Median. Patienten mit postoperativen Komplikationen wiesen in dieser Studie einen signifikant verlängerten Aufenthalt auf (12 vs. 7 Tage).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Leberteilresektionen beläuft sich in der verwendeten Literatur auf im Median 8-10 Tage.

In vorliegender Studie lag sie im Mittel bei zwölf Tagen. Die hier vorliegende Analyse zeigte einen Zusammenhang zwischen Krankenhausverweildauer und Resektionsausmaß sowie Operationslänge (Punkt 3.3.3). Daher lässt sich bei mit 75% vorliegenden Major-Resektionen am ehesten das Resektionsausmaß als Ursache für den längeren Krankenhausaufenthalt in der vorliegenden Arbeit vermuten.

Mangelernährungsstudien zu Krankenhausverweildauern in der Chirurgie

In hier vorliegender Studie fand sich in univariater Testung per schließender Statistik sowohl vor, als auch nach Matching ein signifikanter Unterschied in der KHV der Patienten mit und ohne Risiko für Mangelernährung (15 vs. 11 Tage im Median vor und 14 vs. 11 Tage nach Matching, siehe 3.2.4 und 3.4). In multivariater Regressionsrechnung fanden sich Malignität, großes Resektionsausmaß, eine lange Operation und schwere Komplikationen als Risikofaktoren für eine KHV über dem

Median. Das Mangelernährungsrisiko ist mit einem errechneten p-Wert von 0,05 ($< 0,05$ = Cut-Off-Wert für signifikantes Niveau, Punkt 2.4) nur als tendenziell beeinflussender Faktor zu nennen. In univariater Regressionsanalyse fand sich zusätzlich noch das hohe Alter als Einflussfaktor (Punkt 3.3.3).

Als einzige weitere Studie zur Mangelernährung als Einflussfaktor auf die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit Leberteilresektion liegt die Studie von Probst et al.²⁴ vor. In acht der 12 untersuchten Mangelernährungsscreenings war eine Assoziation mit einer verlängerten KHV nachweisbar. Dem NRS 2002 konnte mittels deskriptiver Statistik allerdings keine Assoziation mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer nachgewiesen werden, dafür aber mit einem längeren Intensivstationsaufenthalt. Eine Regressionsanalyse wurde nicht angewandt. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Analyse überein. Gründe dafür könnten die bei Probst et al.²⁴ insgesamt um 3 Tage kürzere KHV durch tendenziell kleinere Eingriffe (4.2.2), die um 35% niedrigere Prävalenz des Mangelernährungsrisikos nach NRS 2002 (4.1) sowie die um knapp ein Drittel niedrigere Fallzahl der Studie sein.

In der Studie von Schiesser et al.²⁵ (Tabelle 16) verweilten abdominalchirurgische Patienten mit Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002 im Mittel sechs Tage länger im Krankenhaus als Nicht-Risiko-Patienten (4 vs. 10 Tage, $p < 0,001$). Eine multivariate Analyse wurde hier nicht durchgeführt.

Thomas et al.⁶⁰ (Tabelle 16) untersuchten in ihrer Studie zur Mangelernährung uni- und multivariate Einflussfaktoren auf die KHV bei allgemeinchirurgischen Patienten. Univariat zeigten sich hohes Alter, niedriger BMI, Mangelernährungsrisiko, Malignität, schlechtes Allgemeinbefinden und das Aufkommen von Komplikationen relevant. In multivariater Analyse waren schließlich nur noch Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002, die Malignität, das Komplikationsvorkommen und das Alter signifikant. Dies stimmte bezüglich der ersten drei Faktoren mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein. Zudem zeigten sich in der Vergleichsstudie auch eine mit sechs Tagen signifikant verlängerte KHV zu Lasten der Gruppe mit Mangelernährungsrisiko (7 vs. 13 Tage). Patienten mit Major-Operation wie Leberteilresektionen verweilten bei Thomas et al.⁶⁰ im Median 13 Tage, in vorliegender Studie im Median zwölf Tage.

Ho et al.⁵⁹ untersuchten in Hongkong 943 Patienten mit Major-Eingriffen im Bauchraum und wiesen nach, dass die chinesische Version des MUST ein unabhängiger Prädiktor für eine verlängerte KHV und die Mortalität war.

Die vorliegende Analyse zeigt eine Tendenz des Einflusses der Mangelernährung auf die KHV bei Patienten mit Leberteilresektion und deckt sich mit den Ergebnissen der oben genannten chirurgischen Studien. Man kann vermuten, dass die Assoziation zwischen längerer KHV bei Mangelernährungsrisiko unabhängig von der Art der Operation besteht.

Mangelernährungsstudien zu Krankenhausverweildauern in sonstigen Fachrichtungen

Die multinationale Studie von Sorensen et al.²⁶ (Tabelle 16) untersuchte die Auswirkungen des Mangelernährungsrisikos nach NRS 2002 auf den Krankenhausverlauf von Patienten aller Fachrichtungen und fand ebenfalls einen um drei Tage längeren Aufenthalt der Patienten mit Mangelernährungsrisiko (Median: 6 vs. 9 Tage). Zudem hatten Patienten mit Komplikationen eine längere Verweildauer. In zwei verschiedenen multivariaten Regressionsmodellen stellte sich heraus, dass sowohl das NRS 2002 als auch seine Einzelkomponenten (Ernährungsstörung, Krankheitsschwere und $\text{Alter} \geq 70$) Risikofaktoren für einen längeren Krankenhausaufenthalt waren. Daneben fanden sich in beiden Modellen der chirurgische Eingriff, die Tumorerkrankung, Komorbiditäten und das Auftreten von Komplikationen als weitere signifikante Einflussgrößen auf die KHV.

Gökcan et al.⁴⁸ zeigten anhand ihrer 2566 Patienten internistischer, chirurgischer und intensivmedizinischer Fächer, dass sowohl das Ergebnis des NRS 2002, als auch die Fachrichtung (Intensivmedizin) die Verweildauer unabhängig beeinflussten. In ihrer univariaten Analyse zeigten sich zusätzlich noch hohes Alter und niedriger BMI relevant.

Correia et al.⁵⁸ untersuchten retrospektiv den Einfluss von Mangelernährung per SGA auf den Heilsverlauf von 709 brasilianischen Patienten an 25 Krankenhäusern. Mangelernährte zeigten eine um drei Tage verlängerte Verweildauer (Median: 6 vs. 9 Tage). In einer multivariaten Regression testeten sie protektive Faktoren für einen verlängerten Aufenthalt und fanden keine Komplikationen, keine Tumorerkrankung und keine Mangelernährung als vorteilhafte Patienteneigenschaften.

Auch Kondrup et al.²⁹ untersuchten mit dem NRS 2002 die Inzidenzen von Mangelernährungsrisiko in drei dänischen Krankenhäusern an 750 Patienten. Auch diese Autorengruppe wies eine signifikant längere KHV bei Patienten mit Mangelernährungsrisiko nach. Während innerhalb von zwei Wochen bereits 95% der nicht mangelernährten Patienten entlassen worden waren, verließen 95% der

Risikopatienten erst nach fünf bis sechs Wochen das Krankenhaus. Ein langer Krankenhausaufenthalt verbesserte dabei nicht die durchschnittliche Nahrungsaufnahme der Patienten, sondern war von Nachteil. Auch führten die Verfasser eine Rückwärtselimination als multivariate Regressionsanalyse durch und fanden einen relevanten Einfluss der einzelnen Komponenten (Krankheitsschwere und aktuelle Nahrungsaufnahme) des NRS 2002 auf die KHV. BMI und aktueller Gewichtsverlust hatten allerdings keinen Einfluss. Die Annahme des Einflusses anderer Faktoren auf die KHV wurde rechnerisch durch eine Platzhalter-Variable berücksichtigt. Auch in hier vorliegender Studie wurden die Einzelkomponenten (Krankheitsschwere, Ernährungsstörung, Alter ≥ 70) als Einflussfaktoren auf die KHV getestet. Allerdings hatten diese nur in der univariaten Rechnung signifikanten Einfluss und wurden in der multivariaten Analyse eliminiert.

Zusätzlich zu oben genannten Studien wurde mehrfach mit univariaten Testungen nachgewiesen, dass ein Mangelernährungsrisiko die KHV verlängert. Pirlich et al.³⁹ und Ockenga et al.³⁵ untersuchten Mangelernährte per SGA deutschlandweit bzw. an der Gastroenterologie der Charité und fanden ebenfalls verlängerte Aufenthalte von im Mittelwert je vier Tagen in der Gruppe mit Mangelernährungsrisiko verglichen mit der ohne Mangelernährungsrisiko.

Middleton et al.⁴⁹ zeigten anhand australischer Patienten eine um sechs Tage längere mediane Verweildauer Mangelernährter nach SGA. Dieses Ergebnis aggravierte sich vor allem bei Patienten der Abdominalchirurgie.

Lim et al.⁶² wiesen an 808 Patienten eines Krankenhauses in Singapur ebenfalls eine längere Krankenhausverweildauer per SGA nach, sowohl Confounder-adjustiert, als auch nicht adjustiert. Zuletzt legten Edington et al.⁴⁶ mittels anthropologischen Messungen eine verlängerte Verweildauer bei Mangelernährten in England dar. Sie stellten fest, dass die Ausprägung der Mangelernährung ausschlaggebend für die Länge der KHV war.

Die Ergebnisse der oben ausgewählten Literatur zur Untersuchung der sekundären Zielgröße Krankenhausverweildauer stimmten weitestgehend mit den Resultaten der vorliegenden Analyse überein: Gehäuft wurden in den Vergleichsstudien neben dem Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002^{26,29,48,60} auch Komplikationen^{26,58,60,115} und die Malignität^{26,58,60} als prognostische Faktoren für eine längere KHV gefunden. Ein

tatsächlicher Einfluss dieser ermittelten Faktoren ist somit anzunehmen. Der Faktor Alter zeigte sich nur einmal multivariat⁶⁰ und einmal univariat⁴⁸ relevant und sollte daher als untergeordnete Einflussgröße betrachtet werden. Eine Assoziation zu den Einzelkomponenten des Scores wie bei Sorensen et al.²⁶ oder Kondrup et al.²⁹ konnte in hiesiger Studie nicht nachvollzogen werden. Die Faktoren Resektionsausmaß und Operationsdauer wurden von den übrigen Autoren nicht in ihre Analysen einbezogen und sind somit mit vorliegender Studie nicht vergleichbar.

Thomas et al.⁶⁰ untersuchten ebenfalls eine chirurgische Patientenklientel per NRS 2002 an einem Universitätsklinikum in Deutschland auf die Krankenhausverweildauer. Ihre mit hiesiger Analyse fast übereinstimmenden Ergebnisse sprechen dafür, dass die vorliegenden Daten belastbar sind.

In Zusammenschau ist ein Einfluss des Mangelernährungsrisikos auf die KHV, auch wenn in vorliegender Analyse nur knapp nicht signifikant, anzunehmen.

4.4 Methodenkritik und Limitationen der Arbeit

Die größte Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass die Fragestellung zu dieser Untersuchung erst nach Studienkonzeption und -durchführung entstand und somit eine sekundäre Analyse vorliegt. Es wurden die Daten der PHYDELIO-Studie genutzt, welche prospektiv, randomisiert und placebo-kontrolliert angelegt worden war, um den Zusammenhang zwischen perioperativer Physostigmin-Gabe und Delirinzidenz zu untersuchen. Ein Einfluss der kurzzeitigen Physostigmin-Applikation auf die Ergebnisse dieser Arbeit konnte statistisch ausgeschlossen werden. Dennoch war das verwendete Studiendesign nicht auf die Untersuchung mangelernährter Patienten ausgelegt. Die Ergebnisse wurden retrospektiv erhoben.

Limitationen bezüglich der Untersuchung von Mangelernährung

Da die Untersuchung des Mangelernährungsrisikos nicht Ziel der Primärstudie war, sind folgende methodische Einschränkungen zu verzeichnen.

1. Das NRS 2002 wurde im postoperativen Verlauf nicht erneut erhoben, wie von Kondrup et al.⁷⁶ für Patienten mit bevorstehendem, großen Eingriff empfohlen. So konnten keine Mangelernährungsinzidenzen ermittelt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten, die zunächst nicht detektiert wurden, ein Risiko während des Krankenhausaufenthalts entwickelten und ebenfalls einen schlechteren Heilsverlauf aufwiesen.

2. Gewichtsverläufe und themenbezogene laborchemische Werte standen nicht im Vordergrund der ursprünglichen Erhebungen und führten zu fehlenden Werten in der Parametererfassung. Der in anderen Studien relevante Einfluss des Albuminwerts war hier beispielsweise nur eingeschränkt zu untersuchen.
3. Der Faktor Ernährungstherapie wurde nicht in die vorliegende Auswertung einbezogen. Das NRS 2002 wurde nur vom Studienteam erhoben und das Ergebnis nicht mit den behandelnden Ärzten kommuniziert. Es wurde postoperativ nach einem Ernährungsschema der gängigen chirurgischen Stationsroutine der Charité CVK behandelt (Punkt 2.3.3). Ob diese Therapie adäquat war, wurde nicht untersucht. Eine immunmodulierende Diät oder eine präoperative Ernährung wurde bei den Patienten nicht angewendet. Mögliche positive Effekte der erfolgten Ernährungstherapie wurden nicht untersucht.

Zudem ist das NRS 2002 selbst mit Limitationen verbunden. Es beinhaltet subjektive Anteile (Angaben zu Krankheitsschwere, reduziertem Allgemeinzustand, Gewichtsverlauf, Nahrungsaufnahme). Das Ergebnis kann somit von Untersucher und Patient abhängig sein. Auf eine einheitliche Auswertung des Bogens wurde methodisch geachtet (Punkt 2.3.2.), dennoch werden leberspezifische Pathologien wie Aszites und Ödembildung bei Gewichtserhebung und BMI-Bewertung nicht berücksichtigt und können zu fehlerhafter Zuteilung der Patienten geführt haben.

Limitationen bezüglich der Untersuchung von Zielgrößen

Auch wenn eine sehr umfassende Datenbank zur Verfügung stand, gibt es folgende Limitationen.

1. Die Zielgröße Mortalität wurde ein Jahr nach Operation erfasst. Die Mortalität beeinflussende Aspekte wie zwischenzeitlich erfolgte Therapien (z.B. Radio-, Chemotherapien), das Ernährungsverhalten sowie Krankheitsprogress der Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen.
2. Erfasst, aber nicht systematisch ausgewertet, wurden die zeitgleich zur Leberoperation durchgeführten Eingriffe an beispielsweise Pankreas, Magen, Darm, Gallenblase oder Vena Cava, welche die Operationslänge und das Operationsausmaß mitbestimmten. So können auch Patienten mit Minor-Leberresektion eine lange und ausgedehnte Operation erhalten haben, welche den Krankenhausverlauf ebenfalls negativ beeinflusst haben könnte.

3. Das Vorliegen bzw. der Grad einer Leberzirrhose wurde ebenfalls nicht systematisch ausgewertet. Diese kann sowohl einen Einfluss auf Mangelernährung als auch auf den postoperativen Verlauf nehmen (Punkt 1.3.1).
4. Limitierend ist auch die Auswahl an erhobenen onkologischen Parametern zur Anwendung in den Regressionsmodellen. Zwar wurde die Malignität erfasst, nicht aber das Tumor-Staging, ein positiver Schnittrand, die Tumorzahl und -größe. Diese können ebenfalls einen Einfluss auf beispielsweise das 1-Jahres-Überleben haben (Punkt 4.3.1). Ein Einbeziehen dieser Parameter in die Regressionsanalyse unter Beachtung der Korrelationskriterien hätte möglicherweise zu einer anderen Gewichtung der Risikofaktoren geführt.
5. Komplikationen wurden nach dem gültigen Prüfplan der Arzneimittelstudie nur über sieben postoperative Tage erfasst. Komplikationen, die einen Einfluss auf die KHV oder das Überleben hatten, könnten später aufgetreten und nicht erfasst worden sein, was die Aussagekraft in der Analyse der sekundären Zielgröße mindert.

Die perioperative Betreuung und Datenerhebung leberteilresezierter Patienten dieser Studie ist als aufwendig und detailliert zu beurteilen. Sie erforderte viele personelle und organisatorische Ressourcen. Deshalb liegt im Verhältnis zu anderen Studien nur eine geringe Patientenanzahl vor. Mit der Anwendung des Matchings wurde die Fallzahl nochmals reduziert. Diese Einschränkung kann die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse limitieren. Gruppenunterschiede könnten bei größeren Populationen ausgeprägter sein als bei kleineren Populationen.

Insgesamt wurden im Vergleich zu anderen Studien viele Parameter erhoben, die alle in die Regression einbezogen werden konnten und eine breit gefächerte Analyse ermöglichten.

Trotz der Limitationen ist dies nach jetzigem Kenntnisstand die größte Untersuchung zum Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002 bei Patienten mit diagnoseunabhängiger Leberteilresektion.

4.5 Schlussfolgerungen

In vorliegender Studie ist ein Mangelernährungsrisiko nach NRS 2002 bei Patienten mit diagnoseunabhängiger Leberteilresektion ein positiver Prädiktor für das Versterben innerhalb eines Jahres. Auch ist ein negativer Einfluss auf die Krankenhausverweildauer anzunehmen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Entstehung, der Rate und der Schwere von Komplikationen und einem Mangelernährungsrisiko leberteilresezierter Patienten nach NRS 2002 festgestellt werden.

Das NRS 2002 kann diesen Ergebnissen zufolge zur Detektion eines Mangelernährungsrisikos bei Patienten mit diagnoseunabhängiger Leberteilresektion empfohlen werden, obgleich es nicht explizit Patienten mit schweren Komplikationen und längeren Krankenhausverweildauern postoperativ detektiert.

Um den Nutzen einer standardisierten präoperativen Erhebung des NRS 2002 bei dieser Patientenklientel hinsichtlich eines Einflusses auf den Heilsverlauf zu belegen, sind größere, prospektive Studien wünschenswert, welche auch den möglichen positiven Effekt von Ernährungstherapien untersuchen.

Aber auch ohne weitere Untersuchungen ist nach aktueller Studienlage und den Empfehlungen der Ernährungsgesellschaften eine adäquate (präoperative) Ernährungstherapie für chirurgische Patienten zu empfehlen (Punkt 1.2.5). Ein Nachteil entsteht durch eine adäquate orale Ernährungstherapie nicht. Ein präoperatives Mangelernährungs-Assessment und eine Reevaluation während des Krankenhausverlaufs sind bei dieser Patientengruppe mit hohem Mangelernährungsrisiko als sinnvoll einzustufen.

Des Weiteren sollte in schweren Fällen der Mangelernährung bei gleichzeitigem Vorliegen anderer Risikofaktoren für das Versterben (wie hohes Alter, Tumorerkrankung, großes Operationsausmaß) die Indikation bzw. der Zeitpunkt einer Leberteilresektion diskutiert werden. Eine präoperative Ernährungstherapie und ein späterer Operationszeitpunkt könnten gegebenenfalls den Heilsverlauf einzelner Individuen positiv beeinflussen (Punkt 1.2.5.).

Zuletzt ist festzuhalten, dass die Entstehung einer Mangelernährung multifaktoriell ist. Es besteht eine enge Wechselwirkung zwischen Mangelernährung und Erkrankung (Punkt 4.3.2).⁴⁰ Eine exakte Trennung beider Faktoren ist nicht möglich.

Malnutrition ist im Gegensatz zu vielen Erkrankungen potenziell reversibel. Aufgrund der guten und wenig invasiven Behandlungsmöglichkeiten mit relevantem Benefit für den Patienten können entsprechende Maßnahmen bezüglich Screening und Therapie empfohlen werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel W. Klinisches Wörterbuch. 264 ed. Berlin, Deutschland und Boston, USA: Walter de Gruyter; 2013:1274.
2. Bauer JM, Kaiser MJ. Definitionen. In: Löser C, ed. Unter- und Mangelernährung: Klinik- moderne Therapiestrategien- Budgetrelevanz. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2011:12-6.
3. Blössner M, De Onis M. What is malnutrition? In: Annette Prüss-Üstün DC-L, Carlos Corvalán, Alistair Woodward, ed. Malnutrition: quantifying the health impact at national and local levels. Genf, Schweiz: World Health Organization; 2005:1. (WHO Environmental Burden of Disease Series, No. 12).
4. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, Schindler K, Ballmer PE, Bischoff SC, Weimann A, Lochs H. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
DGEM-Terminologie in der Klinischen Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 2013;38:97-111.
5. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clinical nutrition* 2006;25:180-6.
6. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clinical nutrition* 2015;34:335-40.
7. van Bokhorst-de van Schueren M SP, Reijven P, Allison S, Kondrup J. Diagnosis of malnutrition - Screening and assessment. In: Sobotka L, ed. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Prag, Tschechien: Publishing House Galen; 2011:21-32.
8. Sobotka L, Berner Y, Meier R, Vaisman N. Undernutrition - Simple and stress starvation. e-Learning Programme in Nutrition and Metabolism: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); 2006.
9. Nandi J, Meguid MM, Inui A, Xu Y, Makarenko IG, Tada T, Chen C. Central mechanisms involved with catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:407-18.
10. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Main cytokines and their effect during injury and sepsis. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2008;3:289-92.
11. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;78:201-19.
12. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
13. Sobotka L, Soeters PB. Basics in clinical nutrition: Metabolic response to injury and sepsis. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2009;4:1-3.
14. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Iscra F, Gullo A, Guarnieri G. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997;13:52S-7S.
15. Kruijenga HM, Wierdsma NJ, van Bokhorst MA, de van der S, Haollander HJ, Jonkers-Schuitema CF, van der Heijden E, Melis GC, van Staveren WA. Screening of nutritional status in The Netherlands. *Clinical nutrition* 2003;22:147-52.
16. Meijers JM, Schols JM, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Dassen T, Janssen MA, Halfens RJ. Malnutrition prevalence in The Netherlands: results of the annual dutch national prevalence measurement of care problems. *Br J Nutr* 2009;101:417-23.

17. Russell CA, Elia M. Nutrition Screening Survey in the UK 2008. A report by the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). Redditch, England: BAPEN; 2009.
18. Corish CA, Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. *Br J Nutr* 2000;83:575-91.
19. Joosten E, Vanderelst B, Pelemans W. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of malnutrition in a hospitalized geriatric population. *Aging (Milano)* 1999;11:390-4.
20. Elia M, Zellipour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clinical nutrition* 2005;24:867-84.
21. Gheorghe C, Pascu O, Iacob R, Vadan R, Iacob S, Goldis A, Tantau M, Dumitru E, Dobru D, Miutescu E, Saftoiu A, Fraticiu A, Tomescu D, Gheorghe L. Nutritional risk screening and prevalence of malnutrition on admission to gastroenterology departments: a multicentric study. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108:535-41.
22. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994;308:945-8.
23. Olivares J, Ayala L, Salas-Salvadó J, Muñiz J, Gamundí A, Martínez-Indart L, Masmiquel L. Assessment of risk factors and test performance on malnutrition prevalence at admission using four different screening tools. *Nutr Hosp* 2014;29:674-80.
24. Probst P, Fuchs J, Schön MR, Polychronidis G, Stravodimos C, Mehrabi A, Diener MK, Knebel P, Büchler MW, Hoffmann K. Prospective study to evaluate the prognostic value of different nutritional assessment scores in liver surgery: NURIMAS Liver (DRKS00006340). *HepatoBiliary Surg Nutr* 2019;doi: 10.21037/hbsn.2019.06.11.
25. Schiesser M, Muller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schafer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clinical nutrition* 2008;27:565-70.
26. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, Liberda M, Euro Osg. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clinical nutrition* 2008;27:340-9.
27. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001;17:573-80.
28. Zacharias T, Ferreira N. Nutritional risk screening 2002 and ASA score predict mortality after elective liver resection for malignancy. *Arch Med Sci* 2017;13:361-9.
29. Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A, Andersen JR, Baerthsen H, Bunch E, Lauesen N. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clinical nutrition* 2002;21:461-8.
30. Shum NC, Hui WW, Chu FC, Chai J, Chow TW. Prevalence of malnutrition and risk factors in geriatric patients of a convalescent and rehabilitation hospital. *Hong Kong Med J* 2005;11:234-42.
31. Singh H, Watt K, Veitch R, Cantor M, Duerksen DR. Malnutrition is prevalent in hospitalized medical patients: are housestaff identifying the malnourished patient? *Nutrition* 2006;22:350-4.
32. Hill GL, Blackett RL, Pickford I, Burkinshaw L, Young GA, Warren JV, Schorah CJ, Morgan DB. Malnutrition in surgical patients. An unrecognised problem. *Lancet* 1977;1:689-92.
33. O'Flynn J, Peake H, Hickson M, Foster D, Frost G. The prevalence of malnutrition in hospitals can be reduced: results from three consecutive cross-sectional studies. *Clinical nutrition* 2005;24:1078-88.

34. Verfahrensanweisung Ernährungsmanagement. 2017. (Accessed Sept 30, 2018, at https://intranet.charite.de/pflege_funktionsdienst/qualitaetsindikatoren_der_pflege/ernaehrungsmanagement/.)
35. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H. Nutritional assessment and management in hospitalised patients: implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clinical nutrition* 2005;24:913-9.
36. Pirlich M, Schutz T, Kemps M, Luhman N, Minko N, Lubke HJ, Rossnagel K, Willich SN, Lochs H. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition* 2005;21:295-300.
37. Saunders JB, Smith T, Stroud M. Malnutrition and Undernutrition. *Medicine* 2011;39:45-50.
38. Kubrak C, Jensen L. Malnutrition in acute care patients: a narrative review. *Int J Nurs Stud* 2007;44:1036-54.
39. Pirlich M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lubke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Guldenzoph H, Hahn K, Jauch KW, Schindler K, Stein J, Volkert D, Weimann A, Werner H, Wolf C, Zurcher G, Bauer P, Lochs H. The German hospital malnutrition study. *Clinical nutrition* 2006;25:563-72.
40. Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW, Bakkeren J, van Heereveld H, Katan MB. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1232-9.
41. Stratton R, Green C, Elia M. *Disease-Related Malnutrition: An Evidence-Based Approach To Treatment*. Wallingford, England: CABI Publishing; 2003.
42. Fang S, Long J, Tan R, Mai H, Lu W, Yan F, Peng J. A multicentre assessment of malnutrition, nutritional risk, and application of nutritional support among hospitalized patients in Guangzhou hospitals. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:54-9.
43. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, Schuh C, Schoeniger-Hekele A, Bauer P, Laviano A, Lovell AD, Mouhieddine M, Schuetz T, Schneider SM, Singer P, Pichard C, Howard P, Jonkers C, Grecu I, Ljungqvist O, NutritionDay Audit T. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalised patients: the NutritionDay survey 2006. *Clinical nutrition* 2009;28:484-91.
44. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Lonterman-Monasch S, de Vries OJ, Danner SA, Kramer MH, Muller M. Prevalence and determinants for malnutrition in geriatric outpatients. *Clinical nutrition* 2013;32:1007-11.
45. Pearson JM, Schlettwein-Gsell D, Brzozowska A, van Staveren WA, Bjornsbo K. Life style characteristics associated with nutritional risk in elderly subjects aged 80-85 years. *J Nutr Health Aging* 2001;5:278-83.
46. Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R, Thomson JM, Oldroyd JC, Smith JC, Torrance AD, Blackshaw V, Green S, Hill CJ, Berry C, McKenzie C, Vicca N, Ward JE, Coles SJ. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. *Clinical nutrition* 2000;19:191-5.
47. Amaral TF, Matos LC, Tavares MM, Subtil A, Martins R, Nazare M, Sousa Pereira N. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clinical nutrition* 2007;26:778-84.
48. Gokcan H, Selcuk H, Tore E, Gulseren P, Cambaz H, Saritas S, Ocal R, Basaran O, Yilmaz U, Akin E. The Nutritional Risk Screening 2002 tool for detecting malnutrition risk in hospitalised patients: perspective from a developing country. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:718-23.

49. Middleton MH, Nazarenko G, Nivison-Smith I, Smerdely P. Prevalence of malnutrition and 12-month incidence of mortality in two Sydney teaching hospitals. *Intern Med J* 2001;31:455-61.
50. Ljungqvist O, van Gossum A, Sanz ML, de Man F. The European fight against malnutrition. *Clinical nutrition* 2010;29:149-50.
51. Allison SP. Malnutrition, disease, and outcome. *Nutrition* 2000;16:590-3.
52. Winter TA, Lemmer ER, O'Keefe SJ, Ogden JM. The effect of severe undernutrition, and subsequent refeeding on digestive function in human patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:191-6.
53. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997;66:460S-3S.
54. Mansell PI, Fellows IW, MacDonald IA, Allison SP. Defect in thermoregulation in malnutrition reversed by weight gain. Physiological mechanisms and clinical importance. *Q J Med* 1990;76:817-29.
55. Jeejeebhoy KN. Rhoads lecture--1988. Bulk or bounce--the object of nutritional support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12:539-49.
56. Lewis MI, Sieck GC. Effect of acute nutritional deprivation on diaphragm structure and function. *J Appl Physiol (1985)* 1990;68:1938-44.
57. Westin T, Jansson A, Zenckert C, Hallstrom T, Edstrom S. Mental depression is associated with malnutrition in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:1449-53.
58. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical nutrition* 2003;22:235-9.
59. Ho JW, Wu AH, Lee MW, Lau SY, Lam PS, Lau WS, Kwok SS, Kwan RY, Lam CF, Tam CK, Lee SO. Malnutrition risk predicts surgical outcomes in patients undergoing gastrointestinal operations: Results of a prospective study. *Clinical nutrition* 2015;34:679-84.
60. Thomas MN, Kufeldt J, Kisser U, Hornung HM, Hoffmann J, Andraschko M, Werner J, Rittler P. Effects of malnutrition on complication rates, length of hospital stay, and revenue in elective surgical patients in the G-DRG-system. *Nutrition* 2016;32:249-54.
61. Kassin MT, Owen RM, Perez SD, Leeds I, Cox JC, Schnier K, Sadiraj V, Sweeney JF. Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients. *J Am Coll Surg* 2012;215:322-30.
62. Lim SL, Ong KC, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clinical nutrition* 2012;31:345-50.
63. Gout BS, Barker LA, Crowe TC. Malnutrition identification, diagnosis and dietetic referrals: Are we doing a good enough job? *Nutrition and Dietetics* 2009;66:206-11.
64. Ordonez AM, Madalozzo Schieferdecker ME, Cestonaro T, Cardoso Neto J, Ligocki Campos AC. Nutritional status influences the length of stay and clinical outcomes in patients hospitalized in internal medicine wards. *Nutr Hosp* 2013;28:1313-20.
65. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:514-27.
66. Müller MC, Uedelhofen KW, Wiedemann UCH. CEPTON-Studie: Mangelernährung in Deutschland. Erlangen, Deutschland: Bressler Druck; 2007.

67. Cederholm T, Jagren C, Hellstrom K. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med* 1995;98:67-74.
68. Loser C. Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:911-7.
69. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational, Clinical Practice Committee ESoP, Enteral N. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition* 2003;22:415-21.
70. Green SM, Watson R. Nutritional screening and assessment tools for use by nurses: literature review. *J Adv Nurs* 2005;50:69-83.
71. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54:S59-65.
72. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
73. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999;15:458-64.
74. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutrition* 2015;31:594-7.
75. Schütz T, Valentini L, Plauth M. Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002. *Aktuel Ernaehr Med* 2005;30:99-103.
76. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition* 2003;22:321-36.
77. Raslan M, Gonzalez MC, Dias MC, Nascimento M, Castro M, Marques P, Segatto S, Torrinhas RS, Cecconello I, Waitzberg DL. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. *Nutrition* 2010;26:721-6.
78. Schindler K, Pernicka E, Laviano A, Howard P, Schutz T, Bauer P, Grecu I, Jonkers C, Kondrup J, Ljungqvist O, Mouhieddine M, Pichard C, Singer P, Schneider S, Schuh C, Hiesmayr M, NutritionDay Audit T. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patients findings from the 2007-2008 cross-sectional nutritionDay survey. *Clinical nutrition* 2010;29:552-9.
79. Nespoli L, Coppola S, Gianotti L. The role of the enteral route and the composition of feeds in the nutritional support of malnourished surgical patients. *Nutrients* 2012;4:1230-6.
80. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clinical nutrition* 2007;26:698-709.
81. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002;122:1763-70.
82. Stratton RJ, Elia M. A review of reviews. A new look at the evidence for oral nutritional supplements in clinical practice. *Clinical Nutrition Supplements* 2007;2:5-23.
83. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;98:37-48.
84. Neumayer LA, Smout RJ, Horn HG, Horn SD. Early and sufficient feeding reduces length of stay and charges in surgical patients. *J Surg Res* 2001;95:73-7.

85. Kruijenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1082-9.
86. Russell CA. The impact of malnutrition on healthcare costs and economic considerations for the use of oral nutritional supplements. *Clinical Nutrition Supplements* 2007;2:25–32.
87. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition* 2017;36:623-50.
88. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:534-42.
89. Allison SP. The uses and limitations of nutritional support The Arvid Wretling Lecture given at the 14th ESPEN Congress in Vienna, 1992. *Clinical nutrition* 1992;11:319-30.
90. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183:630-41.
91. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis* 2012;16:95-131.
92. Plauth M, Schütz T, Pirlich M, Canbay A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS
Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) – Leber. *Aktuel Ernährungsmed* 2014;39:1-42.
93. Schutte K, Tippelt B, Schulz C, Rohl FW, Feneberg A, Seidensticker R, Arend J, Malfertheiner P. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clinical nutrition* 2015;34:1122-7.
94. Hsu WC, Tsai AC, Chan SC, Wang PM, Chung NN. Mini-nutritional assessment predicts functional status and quality of life of patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Nutrition and cancer* 2012;64:543-9.
95. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1507-13.
96. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001;17:445-50.
97. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:117-25.
98. Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. *Cancer* 1989;63:330-4.
99. Birth M, Hildebrand P. Klassifikation und Technik der Leberresektion. In: Birth M, Ittel TH, Pereira PL, eds. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. Berlin, Deutschland: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010:156-65.
100. Earl R. Definition of Major and Minor Surgery: A Question and an Answer. *Ann Surg* 1917;65:799.
101. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Clary BM. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB (Oxford)* 2011;13:494-502.

102. Herz S, Puhl G, Spies C, Jörres D, Neuhaus P, von Heymann C. Perioperatives anästhesiologisches Management bei ausgedehnten Leberteilektomien. *Der Anaesthetist* 2011;60:103-17.
103. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406; discussion -7.
104. Kooby DA, Jarnagin WR. Surgical management of hepatic malignancy. *Cancer Invest* 2004;22:283-303.
105. Semela D, Heim M. Hepatozelluläres Karzinom. *Therapeutische Umschau* 2015;68:213-7.
106. Schutte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009;27:80-92.
107. Healy A, Tracey J, Habib NA, Jiao LR. Indications for Liver Resection. In: Karaliotas CC, E. Broelsch CE, Habib NA, eds. *Liver and Biliary Tract Surgery*. Wien, Österreich: Springer Vienna; 2006:357-62.
108. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
109. Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 2005;20:369-76.
110. Sun Y, Yang Z, Tan H. Perioperative nutritional support and fluid therapy in patients with liver diseases. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014;3:140-8.
111. Preedy VR, Paska L, Sugden PH, Schofield PS, Sugden MC. Protein synthesis in liver and extra-hepatic tissues after partial hepatectomy. *Biochem J* 1990;267:325-30.
112. Chiarla C, Giovannini I, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, De Rose AM, Nuzzo G. Parenteral nutrition in liver resection. *J Nutr Metab* 2012;2012:508103.
113. Aloia TA, Fahy BN, Fischer CP, Jones SL, Duchini A, Galati J, Gaber AO, Ghobrial RM, Bass BL. Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database. *HPB (Oxford)* 2009;11:510-5.
114. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006;243:373-9.
115. Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, Khan AZ, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Ann Surg* 2010;251:91-100.
116. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:33-41.
117. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-18; discussion 18-21.
118. Regimbeau JM, Abdalla EK, Vauthey JN, Lauwers GY, Durand F, Nagorney DM, Ikai I, Yamaoka Y, Belghiti J. Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *J Surg Oncol* 2004;85:36-41.
119. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994;331:1547-52.
120. Masuda T, Shirabe K, Yoshiya S, Matono R, Morita K, Hashimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Baba H, Maehara Y. Nutrition support and infections associated with

- hepatic resection and liver transplantation in patients with chronic liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:318-26.
121. Bo Y, Yao M, Zhang L, Bekalo W, Lu W, Lu Q. Preoperative Nutritional Risk Index to predict postoperative survival time in primary liver cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:591-7.
122. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, Crosby LO, Page CP, Reinhardt GF, Mullen JL. 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;47:357-65.
123. Dripps RD. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111.
124. EU Clinical Trials Register. Perioperative physostigmine prophylaxis for liver resection patients at risk for delirium and postoperative cognitive dysfunction. EudraCT number 2008-007237-47. 2008. (Accessed April 20, 2019, at <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007237-47/DE>.)
125. Universitätsspital Basel. Konzept Malnutrition Bereich Medizin. Nutritional Risk Screening Tool. 2005. (Accessed April 20, 2019, at https://www.ksa.ch/sites/default/files/cms/edm/pocketguide/appendix/14_nutritional_risk_score_n_kondrup.pdf.)
126. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. NRS 2002 Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus. 2002. (Accessed April 20, 2019, at <https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Screening/Nutritional%20Risk%20Screening.pdf>.)
127. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
128. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 1993;88:791-804.
129. Neumann T, Neuner B, Gentilello LM, Weiss-Gerlach E, Mentz H, Rettig JS, Schroder T, Wauer H, Muller C, Schutz M, Mann K, Siebert G, Dettling M, Muller JM, Kox WJ, Spies CD. Gender differences in the performance of a computerized version of the alcohol use disorders identification test in subcritically injured patients who are admitted to the emergency department. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1693-701.
130. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989;12:159-82.
131. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
132. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187-96.
133. Ho DEI, K.; King, G.; Stuart, E.A. Matching as Nonparametric Preprocessing for Reducing Model Dependence in Parametric Causal Inference. *Political Analysis* 2007:199-236.
134. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 2011;10:150-61.

135. Riediger H, Krueger CM, Makowiec F, Adam U. Impact of Age and Comorbidity on Perioperative Mortality after 250 Pancreatic Head Resections. *Zentralbl Chir* 2016;141:270-6.
136. Huang J, Li BK, Chen GH, Li JQ, Zhang YQ, Li GH, Yuan YF. Long-term outcomes and prognostic factors of elderly patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1627-35.
137. Abe H, Mafune K. Risk factors for maintenance hemodialysis patients undergoing elective and emergency abdominal surgery. *Surg Today* 2014;44:1906-11.
138. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
139. Tzeng CW, Cooper AB, Vauthey JN, Curley SA, Aloia TA. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB (Oxford)* 2014;16:459-68.
140. Chan KM, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, Yu MC, Lee WC, Chen MF. Adverse outcomes in patients with postoperative ascites after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012;36:392-400.
141. de Jong PC, Wesdorp RI, Volovics A, Roufflard M, Greep JM, Soeters PB. The value of objective measurements to select patients who are malnourished. *Clinical nutrition* 1985;4:61-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Anouk Süß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Mortalität und perioperativer Verlauf leberteilresezierter Patienten mit Risiko für Mangelernährung nach dem Nutritional Risk Screening 2002“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

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

Danksagung

Zu Beginn danke ich herzlich Frau Prof. Dr. Spies für die Überlassung des Themas, die langjährige Unterstützung im Arbeitsprozess durch die zahlreichen Doktorandentreffen und die Möglichkeit der Mitwirkung an einer großen Studie. Unter ihrer Führung konnte ich durch das Arbeiten in der Anästhesie und im wissenschaftlichen Team zahlreiche und wertvolle Erfahrungen sammeln.

Des Weiteren danke ich Herrn PD Dr. Aarne Feldheiser für die langjährige Betreuung und die Hilfestellung in statistischen Fragen und der Anwendung von "R". Durch seine Hilfe bei Themenfindung und Arbeitsdurchführung wurde mir wissenschaftliches Arbeiten näher gebracht.

Mein Dank gilt zudem Frau Dr. Valesca Kipping, die mich seit Beginn der Datenerhebung bei der Arbeit unterstützt, sich Zeit genommen sowie konstruktiv weitergebracht hat und fernerhin immer voller positiver Ratschläge und präsent war.

Ich danke zudem Frau Dipl. oec. troph. Kathrin Scholtz für die sehr gute organisatorische Studienbetreuung und die stetige Ansprechbarkeit bei Fragen zur klinischen Prüfung und zu Mangelernährungs-Assessments.

Dankbar bin ich außerdem Frau Dipl.- Math. Andrea Stroux und Herrn Dr. Konrad Neumann vom Biometrischen Institut der Charité, die mich in komplexen statistischen Fragestellungen geduldig und stets freundlich beraten haben.

Dem Doktorandenteam der PHYDELIO-Studie möchte ich ebenfalls für die jahrelange Zusammenarbeit, das Durchhaltevermögen, die gegenseitige Motivation und die Teamfähigkeit danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie möchte ich für ihr stetes Interesse an meiner Arbeit und den Beistand in den letzten Jahren danken.

Zuletzt gilt meine Dankbarkeit meinen Freunden, die mich während der gesamten Durchführung der Arbeit begleitet, motiviert und unterstützt haben.