

## 2. Patienten und Methodik

### 2.1 Patienten

Die Studie wurde am Universitätsklinikum Charité Campus Mitte, der medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin durchgeführt. Untersucht wurden 102 bzw. 100 konsekutive Patienten von zwei operativen Disziplinen: Urologie (damals Station 18) und Allgemein- und Viszeralchirurgie (damals Stationen 1 und 2). Zusätzlich sollten die erhobenen Daten mit den Untersuchungen an einer repräsentativen Kontrollgruppe gesunder Probanden verglichen werden.

#### Einschlußkriterien:

- Alter > 18 Jahre
- Einverständnis des Patienten
- Voraussichtliche stationäre Aufenthaltsdauer > 48 Stunden

#### Ausschlußkriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Zurückziehen/Fehlen des Einverständnisses
- implantierter Herzschrittmacher/Defibrillator
- Schwangerschaft

Eine voraussichtliche stationäre Mindestaufenthaltsdauer von 48 Stunden sollte die Anzahl von Patienten mit elektiver Aufnahme z.B. zu ausschließlich diagnostischen Zwecken (Organpunktionen, Endoskopien) reduzieren. Implantierte Herzschrittmacher oder Defibrillatoren waren Ausschlußkriterien, da bei diesen Patienten aus Sicherheitsgründen eine bioelektrische Impedanzanalyse nicht durchgeführt werden kann (siehe dort).

Um jeweils 100 konsekutive Patienten in die Studie einschließen zu können, wurden in der Urologie 133 Patienten evaluiert. 14 Patienten wurden ausgeschlossen, da ihre Aufenthaltsdauer 48 Stunden nicht überstieg, 7 Patienten verweigerten die Teilnahme, 6 konnten aufgrund der Krankheitsschwere nicht teilnehmen. Ein Patient konnte wegen eines implantierten Herzschrittmachers, eine weitere Patientin wegen Schwangerschaft nicht untersucht werden. 2 Patienten besaßen unzureichende deutsche Sprachkenntnisse. Insgesamt wurden auf dieser Station also 102 Patienten untersucht.

In der Chirurgie wurden 147 Patienten evaluiert. Davon wurden 5 Patienten ausgeschlossen, weil ihre Aufenthaltsdauer 48 Stunden nicht überstieg. 29 Patienten verweigerten die Teilnahme, zumeist mit der Begründung, durch die Krankheit psychisch zu labil zu sein. 3 Patienten hatten einen implantierten Herzschrittmacher / Defibrillator, 3 Patienten waren aufgrund der akuten Schwere der Erkrankung nicht kooperationsfähig. 2 Patienten hatten unzureichende deutsche Sprachkenntnisse, 3 waren sehr schwerhörig und/oder boten psychiatrische Auffälligkeiten, die die Befragung und Untersuchung verhinderten. 2 Patienten wurden präoperativ nicht gesehen.

Insgesamt wurden hier 100 Patienten in die Studie aufgenommen.

## **2.2 Probanden**

Insgesamt 145 gesunde Probanden dienten als Kontrollgruppe für den Vergleich mit den Klinikpatienten bezüglich des Ernährungsstatus. Die Rekrutierung erfolgte über eine allgemeinmedizinische Praxis, wobei ein Alter > 18 Jahre, schriftliches Einverständnis und fehlende ernsthafte Vorerkrankungen Einschlusskriterien waren. Die Konsultationen erfolgten zu sog. Routineuntersuchungen, z.B. Vorsorgeuntersuchungen oder Impfungen.

### **2.2.1. Matching**

Aus der Gruppe der 145 gesunden Probanden wurden geeignete Personen im Verhältnis 1:2 mit den Patienten gematcht. Als Matchingkriterien wurde neben dem Geschlecht das Alter  $\pm$  5 Jahre gewählt.

## **2.3 Ethische Aspekte**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt und erfolgte nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Alle verwendeten Methoden sind als Routineverfahren der klinischen Ernährungsmedizin etabliert und stellen keine zusätzliche Belastung für den Patienten dar. Die Patienten und die Probanden wurden in einem ausführlichen Gespräch über die Studie aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis eingeholt.

## **2.4 Datenerhebung**

Am Tage der stationären Aufnahme der Patienten erfolgte die Aufnahmeuntersuchung in einem separaten Untersuchungszimmer. Nach einer ausführlichen Anamnese erfolgte die Erhebung des Ernährungsstatus unter standardisierten Bedingungen: Erhebung des Subjective Global Assessment, bioelektrische Impedanzanalyse und anthropometrische Messungen. Die für die Studie relevanten Laborparameter wurden im Rahmen der Routine-Blutentnahme bestimmt.

Bei Patienten mit einer Krankenhausverweildauer von mindestens acht Tagen erfolgte am Tage der Entlassung eine Verlaufsuntersuchung zum Ernährungsstatus, wobei zusätzlich Daten zur ernährungsmedizinischen Intervention während der stationären Behandlung erhoben wurden. Eine Verlaufsuntersuchung in kürzeren Intervallen erschien nicht sinnvoll, da relevante Änderungen des Ernährungsstatus in wenigen Tagen nicht zu erwarten sind. Bei der Verlaufsuntersuchung wurde das SGA nicht durchgeführt, da er als Screening-Instrument konzipiert wurde und für kurzfristige Änderungen des Ernährungsstatus nicht validiert ist.

## **2.5 Allgemeine Patientendaten**

In der Aufnahmeuntersuchung wurden Alter, Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Haupt- und Nebendiagnosen, Vorerkrankungen und Operationen und die aktuelle Medikation dokumentiert. Weiterhin wurde der sozioökonomische Status mit Angabe von Schul- und Berufsabschluß, Familienstand und Anzahl der im Haushalt lebenden Personen sowie die Risikofaktoren Alkohol und Nikotin erfaßt.

## **2.6 Erfassung der Mangelernährung**

Der Ernährungsstatus wurde anhand von Körpergröße und -gewicht, klinischer Indizes, laborchemischer Parameter und mit differenzierten Methoden zur Analyse der Körperzusammensetzung erfasst. Als Hauptkriterium für die Klassifikation der Mangelernährung wurde das Subjective Global Assessment nach Detsky et al (5) als komplexer Parameter eingesetzt. Für die weiteren Parameter wurden als Kriterien für eine Mangelernährung die in der internationalen Literatur gebräuchlichen bzw. von Fachgesellschaften empfohlene Grenzwerte verwendet.

### **2.6.1. Größe und Gewicht**

Als Basisparameter wurden die Körpergröße und das Körpergewicht gemessen. Die Messung der Körpergröße wurde auf 0,5 cm, die Messung des Körpergewichts auf 100g genau mit Hilfe einer Meßlatte bzw. geeichten Waage erhoben. Aus diesen Größen wurde der Body Mass Index ( $BMI = \text{Gewicht} / \text{Größe}^2$ ) errechnet. Der BMI erlaubt eine grobe Abschätzung der Fettmasse und wird zu Charakterisierung einer Unterernährung (Reduktion der Energiespeicher) herangezogen. Nach den Empfehlungen der Leitlinien der DGEM besteht in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO ein Risiko für Unterernährung bei einem  $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ . Als Referenzwerte wurden die aktuellen Perzentilen-Daten des Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Institutes herangezogen (6).

## 2.6.2. Subjective Global Assessment (SGA)

Das Subjective Global Assessment ist eine leicht durchzuführende klinische Methode, um durch gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung den Ernährungszustand eines Patienten einzuschätzen. Voraussetzung ist eine Schulung des Untersuchers, da die Autoren eine spezifische Gewichtung der Einzelparameter anhand von Fallbeispielen vorschlagen.

Das SGA berücksichtigt folgende Parameter:

### 1. Anamnese:

- Gewichtsverlust über 6 Monate / Gewichtsveränderung über die beiden letzten Wochen. Ein Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten von weniger als 5% wird dabei als gering, zwischen 5 und 10% als potentiell signifikant und von mehr als 10% als signifikant bezeichnet und liefert schon einen wichtigen Anhaltspunkt zur Klassifizierung des Ernährungszustandes des Patienten. Zusätzlich wird das Muster des Gewichtsverlustes berücksichtigt. So kann ein Patient als besser ernährt bezeichnet werden, wenn sich das Gewicht in den letzten zwei Wochen stabilisiert oder sogar gesteigert hat.
- Nahrungsaufnahme (im Vergleich zur gewöhnlichen Zufuhr): unverändert, suboptimal, Flüssignahrung, hypokalorische Flüssigkeiten, Hungern
- Gastrointestinale Symptome (täglich für mindestens zwei Wochen): keine, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen
- Leistungsfähigkeit: normal, eingeschränkt, eingeschränkt arbeitsfähig, gehfähig, bettlägerig
- Metabolischer Stress: kein, niedrig, mäßig, hoch. Als Beispiel für hohen metabolischen Streß wird von den Autoren ein starker Schub einer Colitis ulcerosa mit täglichen voluminösen, blutigen Stühlen genannt. Eine Erkrankung mit niedrigem metabolischen Streß stellt zum Beispiel ein maligner Prozeß dar.

## 2. Körperliche Untersuchung

- Verlust von subkutanem Fettgewebe (über dem M. Triceps, laterale Thoraxwand)
- Muskelatrophie (M. deltoideus, M. quadrizeps)
- Knöchel- und präsakrale Ödeme, Aszites.

Bei der körperlichen Untersuchung wird jeweils eine Unterteilung in normal (0), gering (1+), mäßig (2+), und ausgeprägt (3+) vorgenommen. Der Verlust des subkutanen Fettgewebes wird durch Palpation der Hautfalten beurteilt. Die Muskelatrophie läßt sich anhand des mangelnden Tonus und der Masse der Muskulatur durch Palpation einschätzen. Alle Untersuchungsergebnisse sind nicht präzise und unterliegen der subjektiven Einschätzung des Untersuchers, bieten jedoch gute Anhaltspunkte zur Einschätzung des Ernährungszustandes.

Dem auf diese Weise erhaltenem Gesamteindruck des Untersuchers folgt die subjektive Einordnung des Patienten in die Gruppe "gut ernährt"(A), "mäßig mangelernährt oder mit Verdacht auf Mangelernährung"(B) oder "schwer mangelernährt"(C). Dabei sind Gewichtsverlust und Verlust von Fett- und Muskelmasse Hauptkriterien für eine Mangelernährung. Das genaue Studium der Originalpublikation wird von den Autoren dringend empfohlen.

Das SGA wurde in den letzten Jahren vielfältig angewendet und z.T. auch modifiziert. Seine Validität als Indikator für mangelernährungsassoziierte Risikofaktoren wurde in mehreren Studien bewiesen(11,13,18,19,21,24,25,29) .

### 2.6.3. Nutritional Risk Index (NRI)

Der Nutritional Risk Index wurde von Buzby et al (30) ursprünglich für chirurgische Patienten entwickelt, fand jedoch später auch bei nichtchirurgischen Patienten breite Verwendung. Er wird wie folgt berechnet:

$$(1.489 \times \text{Serum-Albumin (g/l)}) + 41.7 \times (\text{aktuelles Gewicht} / \text{übliches Gewicht})$$

Interpretation: > 100 = keine Mangelernährung

97.5-100 = milde Mangelernährung

83.5 -97.5 = moderate Mangelernährung

< 83.5 = schwere Mangelernährung.

### 2.6.4. Anthropometrie

Anthropometrische Messungen erfassen die Dicke von Hautfalten oder Umfänge bzw. Abstände von Körperteilen zur Bestimmung des Unterhautfettgewebes und der Muskelmasse. Hautfalten und Umfänge werden an festgelegten Referenzpunkten des Körpers gemessen, dazu wird ein Maßband bzw. eine geeichte Kaliperzange benutzt. Das Kaliper (Fa. Holtain, Crymich, UK) übt eine definierte und konstante Kraft von 10 g/mm<sup>2</sup> aus, die Kontaktfläche beträgt 20-40 mm<sup>2</sup>.

Der OAU wird am entspannten, rechten Arm in der Mitte der Verbindungslinie zwischen Acromion scapulae und dem Olecranon des Ellenbogengelenks mit Hilfe eines nicht elastischen Maßbands gemessen. Dabei befindet sich der Patient in stehender Position.

Auf gleicher Höhe (Mitte des Oberarmes) werden die Hautfalten über dem M. Bizeps und M. Trizeps gemessen. Zusätzlich werden die Hautfalten subskapular, etwa 1 cm unterhalb des Schulterblattwinkels (Angulus inferior) im natürlichen Hautfaltenverlauf 45° zur Waagerechten, sowie suprailiakkal, in der mittleren Axillarlinie 1-2 cm oberhalb des Beckenkamms, bestimmt.

Dabei wird die jeweilige Hautfalte zwischen Finger und Daumen vom Untersucher gefaßt, von der Muskelfaszie abgehoben und innerhalb von 5 Sekunden nach Schließen der Zange mit einer Genauigkeit von 0,1 cm gemessen. Der Mittelwert von 3 aufeinander folgenden Messungen wird für nachfolgende Berechnungen verwendet. Bei Patienten mit Shuntanlage oder z.B. narbiger Muskelatrophie wurde die kontralaterale Seite verwendet. Nach Durnin und Womersley (31) bestehen keine relevanten Unterschiede in den Hautfaldendicken zwischen dominanter und nichtdominanter Körperhälfte.

Die Messungen gehen in folgende Berechnungen ein:

a) Arm-Muskelfläche/Arm-Fettfläche

Aus dem Oberarmumfang (AU) und der Hautfalte über dem M. Triceps (THF) lassen sich die Arm-Muskelfläche (AMA) bzw. die Arm-Fettfläche berechnen, aus denen Rückschlüsse auf die Fettmasse bzw. Muskelmasse möglich sind. Nach Frisancho (32) gelten folgende Formeln:

Arm-Muskelfläche (cm<sup>2</sup>):  $[AU - \pi \times THF]^2 / 4 \times \pi$

Arm-Fettfläche (cm<sup>2</sup>):  $[(AU \times THF)^2] - [(\pi \times (THF^2)) / 4]$

b) Fettmasse und fettfreie Masse (FFM)

Durnin und Womersley (31) entwickelten Formeln für ein Zweikompartiment-Modell auf der Basis von Hautfaltenmessungen von vier verschiedenen Körperregionen. Aus den Hautfaltendicken wird unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechts und des Körpergewichts die Fettmasse (TBF) errechnet. Die fettfreie Masse (FFM) ergibt sich dann aus der Differenz zwischen Körpergewicht und Fettmasse.

Für die Berechnung wird der Mittelwert aus drei Messungen an jedem Ort verwendet; die Mittelwerte werden addiert und ihre Summe  $\Sigma$  in den folgenden Berechnungen eingesetzt. Es gelten folgende Formeln (31):

$$\text{TBF (kg)} = \text{KG (kg)} \times (4,95/D - 4,5)$$

$$\text{FFM (kg)} = \text{KG (kg)} - \text{TBF (kg)}$$

Männer (Jahre)	Formel	Frauen (Jahre)	Formel
17 – 19	$D = 1,1620 - 0,0630 \times (\log \Sigma)$	17 – 19	$D = 1,1549 - 0,0678 \times (\log \Sigma)$
20 – 29	$D = 1,1631 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$	20 – 29	$D = 1,1549 - 0,0717 \times (\log \Sigma)$
30 – 39	$D = 1,1422 - 0,0544 \times (\log \Sigma)$	30 – 39	$D = 1,1423 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$
40 – 49	$D = 1,1620 - 0,0700 \times (\log \Sigma)$	40 – 49	$D = 1,1333 - 0,0612 \times (\log \Sigma)$
> 50	$D = 1,1715 - 0,0779 \times (\log \Sigma)$	> 50	$D = 1,1339 - 0,0645 \times (\log \Sigma)$

Dabei ist D die Körperdichte,  $\Sigma$  die Summe aller vier Hautfalten in mm.

Zur Klassifikation der Mangelernährung wurden die Meßwerte mit Perzentilendaten aus der Studie NYHANES I nach Frisancho (32) verglichen. Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin DGEM sind eine Trizepshautfalte und eine Arm-Fettfläche < 10. Perzentile Indikatoren für einen Verlust der Energiespeicher. Eine Arm-Muskelfläche < 10. Perzentile zeigt einen Muskelmassenverlust an. Für die Fettmasse und FFM nach Durnin und Womersley (31) existieren keine repräsentativen Perzentilen-Datenbanken. Die Interpretation der entsprechenden Meßwerte ist daher nur im Vergleich von Subgruppen bzw. mit gesunden Kontrollen möglich.

### **2.6.5 Bioelektrische Impedanzanalyse**

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) basiert auf der elektrischen Widerstandsmessung im menschlichen Körper mit einer tetrapolaren Elektrodenanordnung, um Probleme mit Elektrodeninteraktionen und Polarisierungseffekte zu minimieren (33-35). Dabei wird über zwei Elektrodenpaare, die auf dem Hand- und Fußrücken der rechten Körperhälfte befestigt werden, in der Meßperson ein homogenes elektrisches Feld mit 800 µAmp Stromstärke und 50 kHz Frequenz erzeugt. Der Gesamtwiderstand (Impedanz Z) setzt sich dabei aus zwei Anteilen zusammen: der Resistanz R (Ohmscher Widerstand des Ganzkörperwassers) und der Reaktanz Xc (kapazitiver Widerstand durch die Kondensatoreigenschaften der Zellen). Die Differenzierung dieser Teilkomponenten der Impedanz wird durch eine phasensensitive Elektronik ermöglicht (Zeitverschiebung des Strommaximums vom Spannungsmaximum). Dabei gilt:

$$Z^2 = R^2 + Xc^2$$

Die Messung erfolgte mit dem Gerät BIA 2000-M (Fa. Data Input GmbH, Darmstadt).

Für die Berechnung einzelner Kompartimente wurden folgende Algorithmen verwendet:

- a) Ganzkörperwasser (TBW) : errechnet sich aus der gemessenen Resistanz nach der Formel von Kushner (35):

$$0,396 \times (H^2/R) + 0,143 \times Bw + 8,399 \quad (\text{Männer})$$

$$0,382 \times (H^2/R) + 0,105 \times Bw + 8,315 \quad (\text{Frauen})$$

Dabei ist H die Körpergröße in cm und Bw das Körpergewicht in kg.

- b) Fettfreie Masse (FFM): wird aus dem berechneten Körperwasser abgeleitet, wobei eine Hydratisierung von 73,2% vorausgesetzt wird. Es gilt:

$$FFM = TBW/0,732$$

- c) Körperzellmasse (BCM): wird aus der FFM abgeleitet auf der Grundlage

$$BCM = FFM \times 0,29 \ln \text{ Phasenwinkel}$$

Die Validität der BCM-Formel wurde u.a. an gesunden Kontrollen und mangelernährten Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich mit der Ganzkörperkaliummessung als Referenzmethode überprüft (36) und zeigte bei Patienten ohne gravierende Hydratationsstörung eine gute Übereinstimmung.

Nach Süttmann (37) wurde ein BCM < 30% des Körpergewichts als Indikator für Proteinmangelernährung angenommen.

- d) Körperfett: wird von der Impedanzmessung nicht erfaßt und indirekt als Differenzbetrag zwischen Körpergewicht und FFM bestimmt.

Eine Expertenkonferenz an den National Institutes of Health (1996) schätzte die Anwendung der BIA prinzipiell als unbedenklich ein, zumal Wechselstromfrequenzen im Bereich 1-100 kHz nicht geeignet sind, elektrisch erregbares Gewebe zu stimulieren. Da es aber noch keine formalen Sicherheitsstandards für BIA-Geräte gibt, wird empfohlen, BIA-Messungen nicht an Patienten mit implantierten Defibrillatoren/Herzschrittmachern vorzunehmen.

Die praktische Meßdurchführung erfolgte standardisiert am liegenden Patienten mit leicht abgespreizten Extremitäten wie folgt (38):

- Mindestliegezeit 15 min (Vermeidung von orthostatisch bedingten Impedanzänderungen)
- Zeitabstand zu stärkerer körperlicher Aktivität 12 h (Vermeidung von Flüssigkeitsumverteilung in periphere Gewebe)
- Nüchternperiode von 2-4 h (Vermeidung von Flüssigkeitsumverteilung nach intraabdominell)
- Vermeidung von elektrischen Kurzschlüssen (Verwendung nichtleitender, trockener Untersuchungsliegen, kein Kontakt zu Metallgegenständen, bei sehr adipösen Patienten Platzierung von isolierenden Tüchern zwischen den Oberschenkeln)
- Verwendung von Spezialelektroden (Bianostics®, Data Input, Darmstadt) und Entfettung der Haut vor Elektrodenanlage mit alkoholhaltiger Lösung (für optimalen Hautelektrodenkontakt)
- Bei Patienten mit Gipsverband oder Shuntarm Messung an der kontralateralen Seite (wobei keine relevanten Meßunterschiede zwischen dominanter und nichtdominanter Körperhälfte zu erwarten sind).

## **2.6.6. Laborparameter**

### **Serum-Albumin**

Das Serum-Albumin wurde nephelometrisch vom Zentrallabor der Charité gemessen und als Parameter für einen Eiweißmangel verwendet. Niedrige Serum-Albuminkonzentrationen gehen sowohl mit einem schlechten Ernährungsstatus (Verlust von Körperzellmasse) als auch mit einer hohen Krankheitsaktivität einher (39). Darüber hinaus ist die Serum-Albuminkonzentration ein eigenständiger prognostischer Parameter bei einer Vielzahl unterschiedlichster Krankheitsbilder. Wichtige vom Ernährungszustand unabhängige Einflußgrößen, die bei der Interpretation von Serum-Albuminkonzentrationen zu berücksichtigen sind, stellen die Syntheseleistung der Leber (z.B. Leberzirrhose), der Flüssigkeitshaushalt (z.B. Expansion des Extrazellularraumes) und Eiweißverluste (z.B. Nephrotisches Syndrom) dar.

Ein Serum-Albumin < 3,5 g/dl wurde entsprechend den Empfehlungen der DGEM als Hinweis auf eine Eiweißmangelernährung gewertet (3,39).

### **Absolute Lymphozytenzahl**

Blutbild und Differential-Blutbild wurden zur Ermittlung der absoluten Lymphozytenzahl nach Standardverfahren vom Zentrallabor der Charité bestimmt. Eine absolute Lymphozytenzahl < 1200 /nl gilt als Indikator für eine Mangelernährung bzw. deren Auswirkung auf die Immunfunktion (39).

### **2.6.7. Statistische Datenanalyse**

Die statistische Auswertung der ermittelten Daten wurde mit dem computergestützten Statistikprogramm SPSS (Version 11.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Falls nicht anders ausgewiesen, wurden für alle erhobenen Messwerte Mittelwerte und deren Standardabweichungen ( $\bar{x} \pm SD$ ) gebildet.

Der Vergleich der Mittelwerte auf signifikante Unterschiede erfolgte durch den Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben. Es wurden jeweils die Werte der Patienten zwischen den beiden unterschiedlichen Fachgebieten, zwischen den unterschiedlichen SGA-Gruppen sowie das Patientengesamtkollektiv mit der Kontrollgruppe verglichen.

Zur statistischen Analyse von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Signifikanz der Unterschiede wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen, der exakte p-Wert in den Tabellen erwähnt.