

1. Einleitung

Global betrachtet ist ein schlechter Ernährungszustand eine der bedeutendsten Einzelursachen für Krankheit und erhöhte Sterblichkeit und hauptsächlich verursacht durch einen niedrigen sozioökonomischen Status (2). Unterernährung betrifft insbesondere Kinder in nicht industriell entwickelten Ländern oder Regionen (3;4) sowie Bewohner von Gebieten, in denen durch Kriege, Bürgerkriege oder Naturkatastrophen keine ausreichende Nahrungsversorgung gewährleistet ist.

Im Gegensatz dazu ist in den westlichen Industrienationen die Adipositas das führende und weiter zunehmende ernährungsabhängige Gesundheitsproblem mit den bekannten Konsequenzen für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen (5). Anders als in den unterentwickelten Ländern der Erde ist Überernährung in den sogenannten entwickelten Ländern kein Zeichen eines hohen sozioökonomischen Status oder einer privilegierten Lebenssituation (6). Vielmehr ist der Überfluss an Nahrung so hoch, dass eine Adipositas selbst in den sozial schwächsten Bevölkerungsschichten mit niedrigem Haushaltseinkommen häufig beobachtet wird (7;8).

Ein schlechter Ernährungszustand im Sinne von Nährstoffdefiziten ist hingegen in der allgemeinen Bevölkerung in den westlichen Industrienationen selten und tritt ganz überwiegend als Folge von gravierenden Erkrankungen und Erkrankungskomplikationen auf. Bei Patienten, die aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung stationär behandlungspflichtig sind, wird ein reduzierter Ernährungszustand häufig beobachtet. Nach Angaben aus zahlreichen Studien der letzten 20 Jahre ist bei 20 bis 50 % aller Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden müssen, mit Zeichen einer Mangelernährung zu rechnen (9;10). In den verschiedenen Studien werden allerdings unterschiedliche Definitionen und Kriterien einer Mangelernährung verwendet, die jeweils auch zu verschiedenen Prävalenzraten führen, was die grundsätzliche Frage nach dem angemessenen Gebrauch der Begriffe und Definitionen aufwirft.

1.1 Krankheitsassoziierte Mangelernährung – Definition

In der 2003 publizierte Leitlinie „Enterale Ernährung“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) stellen die Autoren des einleitenden Kapitels „Ernährungsstatus“ fest (11), dass es keinen einfachen, allgemein akzeptierten Parameter zur sicheren Erfassung des Ernährungszustandes gäbe und jeweils verschiedene Aspekte des Ernährungszustandes durch verschiedene Parameter erfasst würden. Zur Beschreibung von Ernährungsdefiziten werden zudem in der Literatur zahlreiche Begriffe synonym oder überschneidend verwendet (z.B. Fehlernährung, Mangelernährung, Unterernährung), andererseits werden gleiche Begriffe (z.B. Protein-Energie-Malnutrition) unterschiedlich interpretiert. Des Weiteren sind klassische Fehlernährungstypen wie Kwashiorkor oder Marasmus auf die meisten klinischen Situationen einer mit Nahrungsmitteln gut versorgten Gesellschaft nicht sinnhaft anwendbar. Die uneinheitliche Nomenklatur wird auch von amerikanischen (12) und europäischen (13) Fachgesellschaften bemängelt.

Um dem Mangel an Eindeutigkeit der Begriffe und Kriterien zu begegnen, wurde in der Leitlinie der DGEM eine Definition von klinisch relevanten Ernährungsdefiziten postuliert, die unter dem Oberbegriff „Fehlernährung“ zwei grundsätzliche Kategorien unterscheidet – die *Unterernährung* und die *Mangelernährung* (11). *Unterernährung* ist durch anhaltend niedrige Energiezufuhr (und damit verminderte Energiespeicher) charakterisiert und an einem niedrigen, aber weitgehend stabilen Body Mass Index erkennbar. Unterernährung ist nicht zwangsläufig durch eine Krankheit verursacht. Der Begriff *Mangelernährung* ist weiter gefasst und von habituellem Untergewicht oder diätetisch induziertem Gewichtsverlust abzugrenzen. Die DGEM unterscheidet drei Subtypen der Mangelernährung: a) den *krankheitsassoziierten Gewichtsverlust* (signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust und Zeichen der Krankheitsaktivität); b) *Eiweißmangel* (Verlust an Muskelmasse, verminderte viszerale Proteinspeicher) und c) den *spezifischen Nährstoffmangel* (Mangel einzelner Mikronährstoffe, Vitamine, Spurenelemente etc.). Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass zwischen diesen Subtypen Überschneidungen bestehen können, insbesondere

bei fortgeschrittener Mangelernährung.

Mangelernährung schließt auch die Katabolie, d.h. nicht nur das manifeste Defizit an Makro- oder Mikronährstoffen, sondern auch den Prozess des anhaltenden oder drohenden Abbaus von Körpersubstanz ein. Mangelernährung ist in der Regel Folge einer Erkrankung oder der Krankheitsumstände und in diesem Zusammenhang von großer prognostischer Bedeutung (14). In der vorliegenden Habilitationsschrift wird der Begriff Mangelernährung in Übereinstimmung mit den Definitionen der DGEM verwendet.

1.2. Ursachen der Mangelernährung

Eine Mangelernährung entsteht bei anhaltender Imbalance zwischen (verminderter) Nährstoffzufuhr und (erhöhtem) Nährstoffbedarf, bei gestörter Nährstoffverwertung oder bei unkontrolliertem Abbau von Körpersubstanz unabhängig von der Nahrungszufuhr (wie z.B. Muskelabbau beim Pankreaskarzinom durch Aktivierung des Proteasoms). Die Ursachen der Mangelernährung sind meistens multifaktoriell und im klinischen Alltag häufig nicht voneinander zu trennen (14). Die meisten gravierenden Erkrankungen gehen mit einer verminderten Nährstoffzufuhr aufgrund von Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen oder Schmerzen einher. Hier sind vor allem Tumorerkrankungen bzw. Tumortheraiefolgen, chronisches Organversagen (Leber-, Herz- oder Niereninsuffizienz) und die Depression zu nennen. Auch die Malabsorption, z.B. als toxische Nebenwirkung einer Chemotherapie, ist eine häufige Ursache einer Mangelernährung. Ekel vor bestimmten Nahrungsmitteln ist charakteristisch für das Pankreas- oder Magenkarzinom. Eine extrem verminderte Nährstoffzufuhr bis hin zur völligen Nahrungskarenz wird bei fortgeschrittener Demenz beobachtet (15). Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren oder Ösophaguskarzinomen ebenso wie bei einer Reihe von neurologischen bzw. neuromuskulären Erkrankungen stehen mechanische und physiologische Störungen des Kau- und Schluckvorganges im Vordergrund. Bei geriatrischen

Patienten kommen funktionelle Probleme (Schwierigkeiten beim Zubereiten und Zuführen von Nahrung, Kaustörungen durch schlechten Zahnstatus bzw. schlecht sitzende Zahnprothesen u.a.) sowie ein Verlust sensorischer Funktionen (vor allem des Geschmacks- und Geruchssinnes) hinzu (16-18). Nicht zuletzt ist Appetitverlust als Medikamentennebenwirkung häufig Ursache einer verminderten Nahrungszufuhr (z.B. nach Gabe von Opiaten, Antibiotika, Antidepressiva).

Ein erhöhter Nährstoffbedarf wird bei Patienten mit chronischer Leber- oder Niereninsuffizienz, mit malignen Erkrankungen, ausgeprägter Inflammation, in der posttraumatischen Situation und nach Verbrennungen beschrieben (14). Ein Hypermetabolismus muß aber bei bestimmten Erkrankungen nicht regelhaft auftreten. So ist für Patienten mit Leberzirrhose oder HIV-Infektion gut untersucht, dass nur ein Teil der Patienten hypermetabol, ein Teil jedoch normo- oder sogar hypometabol ist, ohne dass eine klare Beziehung zu typischen Krankheitsmerkmalen oder dem Schweregrad der Erkrankung erkennbar ist (19;20). Ebenso wurde gezeigt, dass Hypermetabolismus zwar bei nichtkachektischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, nicht jedoch bei kachektischen Patienten auftritt (21) und entsprechend andere Mechanismen für die Verschlechterung des Ernährungszustandes dieser Patientengruppen verantwortlich sind. Aus heutiger Sicht wurde in der Vergangenheit die Bedeutung eines Hypermetabolismus in der Pathogenese der Mangelernährung wahrscheinlich überschätzt (14).

In den letzten Jahren wurde zunehmend die Rolle von neuroendokrinen und humoralen Faktoren in der Regulation der Nahrungszufuhr, der Verstoffwechslung von Nährstoffen und für den Erhalt der Körperzusammensetzung bei Krankheiten erkannt. Die metabolische Antwort des Organismus auf Trauma, Infektion und Inflammation ist auf molekularer Ebene allerdings äußerst komplex; trotz der zunehmenden Anzahl an Publikationen ist die quantitative Bedeutung von Zytokinen wie TNF-alpha, IL1 oder IL6, oder von Glukokortikoiden, Katecholaminen, Insulin oder IGF1 ebenso wie von Leptin, Ghrelin und anderen Mediatoren in der Pathogenese der Mangelernährung für die meisten klinischen Situationen unklar (14;21-25).

Vergleichsweise wenig untersucht wurden mögliche zusätzliche soziale, ökonomische oder lebensstilbedingte Risikofaktoren für eine Mangelernährung; diese sind u.a. Gegenstand der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten.

1.3 Klinische und ökonomische Folgen der Mangelernährung

Mangelernährung und Erkrankung bzw. Erkrankungskomplikationen sind durch eine komplexe Wechselbeziehung gekennzeichnet, in der Ursache und Wirkung nicht einfach zu trennen sind. Für einige Krankheitsbilder wie z.B. HIV-Infektion (26;27), Tumorleiden (28) oder M. Alzheimer (15) wurde ein enger Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Ausprägung der Mangelernährung nachgewiesen. Andererseits zeigten Anker et al. (22), dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Mangelernährung weniger vom klinischen Schweregrad der Erkrankung abhängt als vielmehr von mit der Herzinsuffizienz assoziierten hormonellen Veränderungen.

Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung ist es aber in vielen klinischen Situationen nicht einfach, den Einfluss der Grunderkrankung vom Einfluss der Mangelernährung zu differenzieren. Dies ist in einer exemplarischen Studie an Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose gelungen: Selberg et al. (29) zeigten an 150 Patienten, dass eine reduzierte Körperzellmasse (< 35 % des Körpergewichtes) nach Lebertransplantation mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert ist, d.h. die prognostische Bedeutung einer Mangelernährung wurde nach erfolgreicher Therapie der Grundkrankheit demaskiert.

Für zahlreiche Erkrankungen wurde ein enger Zusammenhang zwischen Mangelernährung und erhöhter Mortalität nachgewiesen. Dies betrifft Patienten mit chronischem Organversagen der Leber (30;31), der Niere (de Lima 1998) oder der Lunge (32) und auch Patienten mit M. Alzheimer (15). Besonders intensiv untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Mangelernährung und ungünstiger Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz (33-35), bösartigen Tumorerkrankungen

(36-39) und bei Patienten mit HIV-Infektion (27;40;41). Eine erhöhte Mortalität durch Mangelernährung wird aber auch bei akut einsetzenden Erkrankung wie Alkoholhepatitis (42), ambulant erworbener Pneumonie (43), Apoplex (44) und bei kritisch Kranken (45) beobachtet. Eine besondere Risikogruppe stellen geriatrische Patienten dar. Ältere Patienten haben nicht nur ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung, sondern auch eine verminderte Fähigkeit zur Rekompensation von Ernährungsdefiziten und ein erhöhtes Risiko für eine ungünstige Prognose durch Mangelernährung (16;17;46).

Mangelernährung hat einen ungünstigen Einfluss auf Rekonvaleszenz von Krankheit, Operationen oder Verletzungen, verzögert die Wundheilung, verlängert bei Intensivpatienten die Behandlung am Respirator und beeinträchtigt generell die physischen und kognitiven Funktionen vor allem älterer Menschen (14;47-51).

Mangelernährung bedingt eine längere Verweildauer im Krankenhaus (40;41;52-56) und ist damit auch von ökonomischer Bedeutung (57;58). In einer detaillierten Studie an 100 konsekutiv in einer allgemeinmedizinischen Abteilung aufgenommenen Patienten zeigten Robinson et al (56), dass Patienten mit einem initial schlechten Ernährungszustand eine durchschnittlich 30 % längere Krankenhausbehandlungsdauer hatten als gut ernährte Patienten. Dabei fielen bei den Mangelernährten doppelt so hohe Behandlungskosten an wie bei den gut Ernährten, obwohl beide Gruppen ein vergleichbares durchschnittliches Fallgewicht nach den DRG's aufwiesen. Das bedeutet einerseits, dass Mangelernährung ein unabhängiger Kostenfaktor in der Behandlung von Krankenhauspatienten ist, andererseits aber auch, dass die nach der Krankheitsschwere kalkulierte Vergütung die aus der Mangelernährung entstandenen Mehrkosten nicht abdeckt.

1.4 Mangelernährung im Verlauf einer Klinikbehandlung

McWhirter und Pennington (53) fanden in einem schottischen Akutkrankenhaus bei 200 von 500

untersuchten Patienten anhand anthropometrischer Parameter Zeichen der Mangelernährung. 112 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik erneut evaluiert und zeigten einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 5.4 %, wobei dieser bei bereits initial mäßig bzw. stark mangelernährten Patienten am ausgeprägtesten war (-9,7 bzw. - 6,4 %). Bei retrospektiver Auswertung der Krankenakten der 200 als mangelernährt identifizierten Patienten fanden sich nur vereinzelt Hinweise auf eine Einschätzung des Ernährungszustandes seitens des medizinischen Personals. So wurde nur bei sechs Patienten das Gewicht und nur bei 37 Patienten eine Gewichtsveränderung dokumentiert. Bei 13 Patienten fand sich ein konkreter Hinweis auf Mangelernährung, und 10 Patienten wurden einer Ernährungstherapie zugeführt. Die Autoren erwähnen kritisch, dass diese unzureichende Dokumentation feststellbar war, obwohl ihre Klinik ein Lehrkrankenhaus sei und bereits seit 14 Jahren über ein Team von Ernährungsberatern verfüge.

Eine Verschlechterung des Ernährungszustandes während eines Krankenhausaufenthaltes wurde auch von Weinsier et al. (59) beschrieben. Der Anteil mangelernährter Patienten stieg von 48 auf 62 % aller untersuchten Patienten (n=134) im Verlauf einer stationären Behandlung von mehr als 2 Wochen. Die gleiche Arbeitsgruppe wiederholte diese Studie 12 Jahre später an einem ähnlichen Patientengut (n=228) mit den gleichen Parametern (52) und fand diesmal nur bei 8 % der untersuchten Patienten eine Verschlechterung des Ernährungszustandes. Die Autoren führten diesen Unterschied auf ein verstärktes Bewusstsein für das Problem der Mangelernährung beim medizinischen Personal zurück, das zwischenzeitlich intensiv bezüglich ernährungsmedizinischer Fragen geschult worden war.

Einen unmittelbaren negativen Einfluss einer stationären Behandlung auf den Ernährungszustand wurde auch in jüngeren Studien belegt. So beobachteten Bruun et al. (60) in ihrer Studie an 244 chirurgischen Patienten, dass Ernährungsdefizite häufig nicht erkannt und demzufolge auch nicht therapiert wurden. Barton et al. (61) zeigten in ihrer detaillierten Studie, dass ca. 40 % der angebotenen Nahrung in Krankenhäusern weggeworfen werden und die Deckung des errechneten

Nahrungsbedarfs bei Kalkulation für alle Patienten durchschnittlich nur 80 % beträgt. Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte allerdings auch, dass sich die Nahrungszufuhr durch eine optimierte Krankenhauskost (häufige, kleine Mahlzeiten mit höherer Energiedichte) signifikant verbessern lässt (62); ein klares Argument gegen den verbreiteten ernährungstherapeutischen Nihilismus.

1.5 Diagnostik der Mangelernährung

Die Diagnostik der Mangelernährung lässt sich in zwei Stufen gliedern: 1.) Screening auf ein manifestes oder drohendes Ernährungsdefizit und 2.) weiterführende Diagnostik zur präziseren Beschreibung der Defizite einschließlich Labordiagnostik und Analyse der Körperzusammensetzung. Eine weiterführende Diagnostik ist auch für Verlaufsuntersuchungen unter Therapie von Bedeutung.

1.5.1 Screening

In den letzten 25 Jahren wurden zahlreiche Algorithmen zur Diagnostik einer Mangelernährung vorgeschlagen, u.a. wurden auch verschieden Summenscores propagiert, die auf einer Kombination mehrerer objektiver und subjektiver Parameter basieren. Sie sollen damit robuster sein als isoliert betrachtete Parameter (9). Einige dieser Algorithmen sind so komplex oder berücksichtigen so wenig verbreitete Untersuchungstechniken, dass sie sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt haben, so z.B. der PCM Score (63) oder der Maastricht Index (64).

Body Mass Index (BMI), Idealgewicht

Die WHO hat als weltweit geltendes Kriterium für Unterernährung einen Body Mass Index (Kör-

pergewicht [kg]/ Körpergröße [m]²) < 18,5 kg/m² festgesetzt (6). Dieses Kriterium trägt vor allem der Tatsache Rechnung, dass global betrachtet Ernährungsdefizite ganz überwiegend auf anhaltende Unterversorgung mit Nahrung zurückzuführen sind. Für eine Gesellschaft mit Nahrungsüberfluss und mit durchschnittlich übergewichtiger Bevölkerung wie in Deutschland (65) ist dieser Grenzwert jedoch ungeeignet, um eine krankheitsassoziierte Mangelernährung zu erfassen. So beträgt der durchschnittliche BMI 60jähriger Männer in Deutschland derzeit 27.9 kg/m². Die Mehrzahl der Patienten mit gravierenden Erkrankungen wird auch bei drastischem Gewichtsverlust den BMI-Grenzwert 18.5 kg/m² nicht erreichen. Des Weiteren gilt die Interpretation des Körpergewichtes mit Hilfe von „Normal“- oder „Idealgewichten“ als obsolet. Die zugrundeliegenden Referenzdatenbanken (z.B. die der Metropolitan Life Insurance Company) sind veraltet, nicht repräsentativ für Deutschland und die Aussagekraft für die akute Einschätzung eines Ernährungsrisikos ist gering (11).

Gewichtsverlust

Allen etablierten Algorithmen zum Screening einer krankheitsassoziierten Mangelernährung gemein ist die Berücksichtigung eines unbeabsichtigten, signifikanten Gewichtsverlustes. Ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust > 10 % in den vergangenen 6 Monaten ist mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf assoziiert (12). In einigen Studien wurde alternativ ein Gewichtsverlust > 5 % in den vergangenen 3 Monaten als klinisch relevant beschrieben (60;66;67). Diese Grenzwerte sind in gewisser Weise arbiträr, ihre klinische Brauchbarkeit wurde jedoch in zahlreichen Studien belegt. Theoretisch ist für jede Erkrankung ein spezifischer Grenzwert denkbar, der jeweils das höchste Risiko durch eine Mangelernährung anzeigt.

Dies wurde eindrucksvoll durch die Arbeitsgruppe von S.Anker für die chronische Herzinsuffizienz demonstriert. Die Gruppe hatte zunächst aufgrund erster Beobachtungen für die Diagnose

einer kardialen Kachexie einen Gewichtsverlust von 7,5 % in den vergangenen 6 Monaten als Grenzwert propagiert (21). Später konnte auf der Basis einer sehr großen Beobachtungsstudie ein spezifischer Grenzwert von 6 % für den klinisch relevanten Gewichtsverlust bei chronischer Herzinsuffizienz identifiziert werden (35). Dieser hohe Grad an Evidenz bezüglich der diagnostischen Kriterien ist für viele andere Erkrankungen noch nicht erbracht worden.

Klinische Indizes

Der 1987 von der Arbeitsgruppe um Jeejeebhoy propagierte Score Subjective Global Assessment (SGA) (68) wird von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin für das Screening auf Mangelernährung bei onkologischen und hepatologischen Patienten sowie in der präoperativen Situation empfohlen (69). Der SGA basiert auf der Anamnese bezüglich Änderungen des Gewichtes und der Nahrungszufuhr, gastrointestinaler Symptome, der Leistungsfähigkeit und des Nährstoffbedarfs sowie einer einfachen körperlichen Untersuchung (Muskel- und Fettmasse, Ödeme, Aszites). Der Ernährungszustand des Patienten wird dabei vom Untersucher subjektiv als A=gut, B=mäßige Mangelernährung /Verdacht auf Mangelernährung und C=schwere Mangelernährung klassifiziert. Als Vorteil des SGA gilt, dass er in wenigen Minuten ohne apparativen Aufwand durchführbar ist (70). Als Nachteil muss die Varianz zwischen verschiedenen Untersuchern genannt werden (68;71). Der SGA wurde in z.T. gering modifizierter Form in zahlreichen Studien angewendet und zeigte eine gute Aussagekraft für eine ungünstige Prognose bei verschiedenen Erkrankungen (54;70;72-74).

Auch der von Buzby et al. (75) zunächst für chirurgische Patienten entwickelte Nutritional Risk Index (NRI) basiert maßgeblich auf Gewichtsveränderungen während der letzten 6 Monate und berücksichtigt zusätzlich das Serumalbumin. Beide Angaben gehen in eine Formel ein, aus der sich eine Maßzahl errechnet, die wiederum 4 verschiedene Klassifikationen des Ernährungszustandes

erlaubt (keine, milde, moderate und schwere Mangelernährung). Auch für den NRI wurde die klinisch-prognostische Relevanz in mehreren Studien erwiesen (54;75;76).

In jüngster Zeit stellte die Gruppe um Jens Kondrup aus Kopenhagen einen weiteren Score vor - *Nutritional Risk Screening* (NRS 2002) - der auf einer retrospektiven Analyse von kontrollierten klinischen Interventionsstudien basiert (77). Der NRS 2002 besteht aus einem primären Screening, bei dem ein BMI < 20,5 kg/m², Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate, verminderte Nahrungszufuhr in der vergangenen Woche und der Schweregrad der Erkrankung erfasst werden. Wenn auch nur eine der Antworten positiv ausfällt, erfolgt ein weiterführendes Screening, wobei entsprechend der Ausprägung der BMI-Erniedrigung, des Gewichtsverlustes, der verminderten Nahrungszufuhr und dem Schweregrad der Erkrankung Punkte vergeben werden. Aus dem daraus errechneten Score wird das Ernährungsrisiko abgeleitet. Der Vorteil dieses Screenings ist, dass nicht nur manifeste, sondern auch drohende Ernährungsdefizite und die Krankheitsschwere berücksichtigt werden. Der NRS 2002 wurde von der Europäischen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (ESPEN) für das Screening von Krankenhauspatienten empfohlen (13). Die Aussagekraft des NRS 2002 wurde allerdings noch nicht prospektiv untersucht oder z.B. mit anderen Indizes wie dem SGA verglichen. Die in dieser Habilitationsschrift berücksichtigten eigenen Arbeiten beziehen sich nicht auf den NRS, da sie vor dessen Publikation entstanden.

Zur Häufigkeit und klinischen Bedeutung von Mangelernährung gibt es aus Deutschland nur für einzelne Krankheitsbilder publizierte Daten, z.B. für die Leberzirrhose (29;31;78) oder HIV-Infektion (26;27;41). Aktuelle Daten zur Häufigkeit der Mangelernährung bei Klinikpatienten allgemein oder zur Anwendbarkeit klinischer Indizes fehlten bisher. Dieser Mangel wurde auch vom Council of Europe angemahnt (10). Drei der dieser Habilitationsschrift zugrunde liegenden Arbeiten tragen dazu bei, diese Datenlücke zu schließen.

1.5.2 Laborparameter

Die Konzentrationen verschiedener Plasmaproteine können als Marker für die viszerale Protein-speicher herangezogen werden. Unter diesen Proteinen nimmt das Albumin eine herausragende Stellung ein. Niedrige Serumalbuminkonzentrationen gehen statistisch sowohl mit einem schlechten Ernährungsstatus (Verlust von Körperzellmasse) als auch mit einer hohen Krankheitsaktivität einher (79;80). Darüber hinaus ist die Serumalbuminkonzentration ein eigenständiger prognostischer Parameter bei einer Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder (9;80). Ein Albumin < 3.5 g /dl gilt als pathologisch. Vom Ernährungszustand unabhängige Einflussfaktoren auf die Albuminkonzentration, die bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen, sind die Syntheseleistung der Leber (z.B. bei Leberzirrhose), der Flüssigkeitshaushalt (z.B. Expansion des Extrazellularraumes bei Sepsis) und Eiweißverluste (z.B. nephrotisches Syndrom). Andere Serumproteine wie Transferrin, Präalbumin oder Retinol-bindendes Globulin sind aufgrund ihrer kürzeren Halbwertszeit theoretisch geeignet, kurzfristige Änderungen des Ernährungszustandes anzuzeigen, sie sind jedoch ebenfalls von nicht-nutritiven Einflüssen abhängig (z.B. das Transferrin vom Eisenstoffwechsel). Für eine Basisdiagnostik wird das Serumalbumin als ausreichend eingeschätzt (11;80).

Weitere Laboruntersuchungen umfassen die Bestimmung der Immunkompetenz, die durch Mangelernährung beeinträchtigt sein kann. Am besten evaluiert und praktisch umsetzbar sind die Bestimmung der absoluten Lymphozytenzahl und die (T-Zell-) Reaktion auf intrakutane Applikation von Antigenen. Eine absolute Lymphozytenzahl < 1200 /nl gilt als pathologisch (63). Werte zwischen 800 und 1200/nl werden als Folge einer moderaten, Werte < 800 /nl als Folge einer schweren Mangelernährung interpretiert. Bei den Hautsensitivitätstests wird die kutane Reaktion nach einem definierten Zeitraum abgelesen (63). Die Aussagekraft dieser Methoden ist allerdings bei den nicht wenigen Patienten eingeschränkt, bei denen die Grunderkrankung (HIV-Infektion, Tumorleiden) oder Therapie derselben (Chemotherapie) eine Immunsuppression bedingt.

In zahlreichen klinischen Situationen und insbesondere bei älteren Patienten ist mit einem Mangel an Mikronährstoffen (Vitaminen, Spurenelementen und Antioxidantien) zu rechnen, wofür ein allgemein akzeptierter diagnostischer Algorithmus jedoch nicht existiert. Die Leitlinie der DGEM verweist bezüglich des *spezifischen Nährstoffmangels* auf die klinische Symptomatik (11), aus der sich etwaige Laborbestimmungen ergeben.

1.5.3 Analyse der Körperzusammensetzung

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung (d.h. Aufteilung der Körpermasse in mehrere Kompartimente, z.B. Fettmasse, fettfreie Masse, Körperzellmasse, Muskelmasse) liefert wertvolle Informationen für verschiedene klinische Anwendungen:

- 1.) Diagnostik einer Mangelernährung in klinischen Situationen, in denen die o.g. Screening Instrumente versagen. Hier sind vor allem Erkrankungen zu nennen, die mit Hydratationsstörungen einhergehen. Z.B. kann die Einlagerung von Wasser bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz so hoch sein, dass ein prognostisch relevanter Verlust an Körperzellmasse weder über den BMI noch über Gewichtsverlust erkannt wird (63;81).
- 2.) Quantifizierung einer Mangelernährung. Bei Mangelernährung ändert sich das Verhältnis der Kompartimente zueinander und zum Körpergewicht deutlich, u.a. kommt es mit fortschreitender Proteinkatabolie zu einer Expansion des extrazellulären Flüssigkeitskompartiments wie dies eindrucksvoll für HIV-Patienten gezeigt wurde (26;82). Hier kann selbst bei genauer Bestimmung der fettfreien Masse das tatsächliche Ausmaß der Muskelkatabolie verkannt werden.
- 3.) Verlaufskontrolle des Ernährungszustandes im Laufe einer Erkrankung oder Behandlung, insbesondere, um bei einer Gewichtsveränderung zwischen Fettmasse und der klinisch-prognostisch relevanteren Muskelmasse (bzw. BCM oder FFM) differenzieren zu können.

4.) Schaffung von Bezugsgrößen z.B. für kalorimetrische Messungen oder Funktionsuntersuchungen (womit z.B. der Grundumsatz pro Kg fettfreier Masse oder die Muskelkraft pro kg Muskelmasse errechnet werden können).

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung basiert jeweils auf verschiedenen Modellen (siehe Abbildung 1), auf deren Grundlage sich verschiedene Kompartimente definieren lassen (6;63;81;83;84). Dabei besteht eine deutliche Übereinstimmung (messbar in hohen Korrelationskoeffizienten) zwischen der fettfreien Masse (2 Kompartimentmodell), der Muskelmasse (anatomisch), der Körperzellmasse (zellulär) und dem Proteinbestand (chemisch) des Organismus (81).

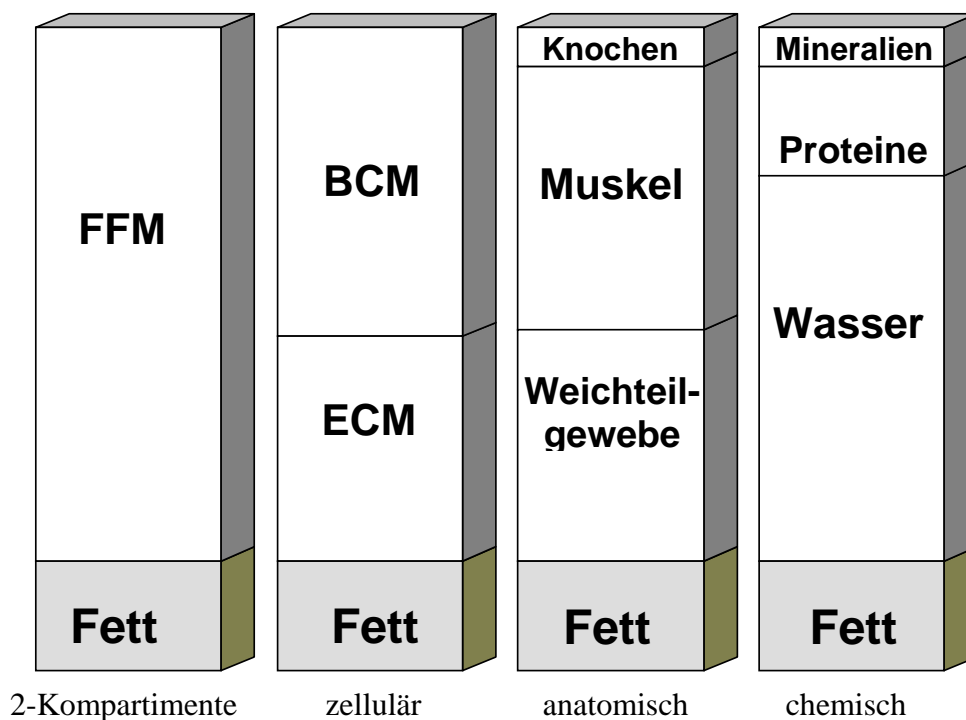


Abb. 1: Modelle zur Körperzusammensetzung

Die Diagnostik in der klinischen Praxis erfolgt meist nicht stringent nach einem bestimmten Modell der Körperzusammensetzung, sondern nach den jeweils verfügbaren Methoden und der Er-

fahrung mit den gewonnen Messwerten als Voraussetzung für eine sinnvolle Interpretation.

In der klinischen Praxis stehen drei technisch einfache und kostengünstige Methoden zur Verfügung, um die Größe einzelner Körperkompartimente abzuschätzen: Der Kreatinin-Größen-Index zur Bestimmung der Muskelmasse, die Anthropometrie zur Bestimmung der Fettmasse oder der Muskelmasse und die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) zur Bestimmung des Ganzkörperwassers und extrazellulären Wassers, der fettfreien Masse, der Fettmasse und der Körperzellmasse.

Kreatinin-Größen-Index

Die Muskelmasse kann anhand der Kreatininausscheidung im 24-h Sammelharn abgeschätzt werden. Diese Methode basiert auf drei Grundannahmen: 1.) Kreatin findet sich fast ausschließlich in der Skelett- und glatten Muskulatur in einer konstanten Konzentration pro Kilogramm Muskelmasse, 2.) Kreatin wird von der Muskulatur in konstanten Tagesraten in die Blutzirkulation abgegeben und 3.) Kreatin wird nichtenzymatisch und irreversibel zu Kreatinin konvertiert und in konstanten Tagesraten über die Nieren ausgeschieden (85). Tatsächlich wird die Kreatininausscheidung durch verschiedene Faktoren beeinflusst: die Nierenfunktion, den Fleischgehalt der Nahrung, körperliche Aktivität, Trauma, Fieber und Infektionen. Die wichtigste Fehlerquelle sind Urinsammelfehler, weshalb idealerweise der Mittelwert von drei aufeinanderfolgenden Tagen unter fleischarmer Kost zur Berechnung herangezogen werden soll. Auch unter idealen Bedingungen beträgt der Variationskoeffizient von Wiederholungsmessungen an Gesunden 4-8 % (85).

Die Interpretation der Messwerte ist mit dem Kreatinin-Größen-Index nach Bistran möglich (85-87)). Als Bezugsgröße dient dabei eine für die Körpergröße und das Geschlecht ideale Kreatininausscheidung. Ein Kreatinin-Größen-Index < 80 % entspricht einem moderaten, ein Wert < 60 % einem schweren Muskelmassenverlust. Es ist offensichtlich, dass diese Methode für Patienten mit Niereninsuffizienz nicht geeignet ist. Mit der Validität der Kreatininmethode bei Leberinsuffi-

zienz befasste sich eine unserer Arbeiten, wobei wir u.a. der Hypothese nachgingen, ob die eingeschränkte Leberfunktion zu falsch-niedrigen Werten der Muskelmasse führt, da Kreatin als Vorstufe des Kreatinins in der Leber synthetisiert wird (88).

Anthropometrie

Die Anthropometrie basiert auf der Messung von Hautfaltendicken mit speziellen Kaliperzangen bzw. der Messung von Umfängen mittels flexiblem Bandmaß an definierten Lokalisationen, womit sich Messwerte für die Fettmasse und die Muskelmasse erzielen lassen. Es handelt sich um eine *pars-pro-toto* Methode, d.h. aus der Messung eines umschriebenen Körperteils wird auf die Zusammensetzung des Gesamtorganismus rückgeschlossen. In der Literatur findet sich eine Vielzahl von verwendeten Messlokalisationen; für die klinische Praxis werden aber Messungen am Oberarm als ausreichend empfohlen (11). Aus der Hautfaltendicke über dem M. triceps und dem Umfang am mittleren Oberarm lassen sich unter Annahme eines kreisförmigen Oberarmquerschnittes die sogenannte Armfettfläche und die Armmuskelfläche berechnen (89). Aus der Armmuskelfläche wiederum lässt sich unter Berücksichtigung der Körpergröße die Skelettmuskelmasse abschätzen (90). Für die Hautfalten, den Oberarmumfang sowie die abgeleiteten Größen existieren Referenzwerte aus der NHANES I-Datenbank (91), die in Ermangelung repräsentativer Datenbanken aus Europa auch für Deutschland empfohlen werden. Ein Wert unterhalb der 10. Perzentile gilt als Hinweis auf eine Mangelernährung. Als wesentlicher Nachteil der Methode gilt die hohe interindividuelle Varianz seitens des Untersuchers. Unstrittig ist aber die Aussagekraft für Gruppen von Patienten, weshalb die Methode auch für die Felduntersuchungen der WHO breite Verwendung findet (6;91).

Bioelektrische Impedanzanalyse

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) nutzt den Widerstand des Körpers gegen einen schwachen elektrischen Wechselstrom zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (92). Die Grundlagen der Methode wurden bereits im 19. Jahrhundert von Hermann beschrieben (93). Die BIA wurde jedoch erst nach 1980 in die klinische Ernährungsmedizin eingeführt. Inzwischen ist die Methode weit über den klinischen Ansatz hinaus verbreitet und findet sogar als Bestandteil von Haushaltswaagen eine methodisch fragwürdige Anwendung zur Fettmassenbestimmung. Obwohl die unkritische Anwendung der BIA in den letzten Jahren der Reputation nicht unbedingt zuträglich war, ist die Methode weiterhin auch für wissenschaftliche Fragestellungen interessant. Die theoretischen Grundlagen der BIA werden im Folgenden kurz skizziert.

Biophysikalisch besteht der menschliche Körper aus einem inhomogenen Netzwerk von Widerständen und Kondensatoren, wobei in einer vereinfachten Betrachtungsweise die extra- und intrazellulären Flüssigkeitskompartimente als Widerstände und die Zellmembranen als Kondensatoren wirken (94). Die Impedanz Z ist der Ohmsche Gesamtwiderstand in einem elektrischen Wechselstromfeld mit konstanter Stromstärke, welches beim Menschen üblicherweise über je zwei Hautelektroden an Hand und Fuß erzeugt wird (95). Die Impedanz besteht aus zwei Teilwiderständen, der Resistanz (R) und der Reaktanz (X_c). Die Resistanz ist der reine Widerstand eines Leiters gegenüber Wechselstrom und umgekehrt proportional zum Ganzkörperwasser. Die Reaktanz ist der Teilwiderstand, der aus dem kapazitiven Effekt von Zellmembranen resultiert, die mit ihrem elektrischen Potential wie Minikondensatoren wirken. Moderne BIA-Geräte erlauben durch eine phasensensitive Elektronik die Unterscheidung der Teilwiderstände R und X_c , da Kondensatoren im Wechselstromkreis eine Zeitverschiebung zwischen Strommaximum und Spannungsmaximum bewirken. Da es sich um Summenvektoren handelt, lässt sich die Phasenverschiebung als Winkel (Phasenwinkel ϕ) berechnen (92).

Da der Strom nur durch das ionenhaltige Körperwasser geleitet wird, lässt sich aus der gemessenen Resistanz das Volumen V des Körperwassers nach folgender Formel berechnen: $V = \rho \times L^2 / R$, wobei ρ der spezifische Widerstand des Leiters und L die Länge des Leiters ist. Aus dem Körperwasser lässt sich dann unter Annahme eines konstanten Hydratationsgrades (von ca. 73 %) die fettfreie Masse (FFM) errechnen. Aus der Differenz der FFM zum Körpergewicht errechnet sich die Fettmasse (die selbst durch die BIA nicht erfasst wird, da Fett ein elektrischer Isolator ist). Die Reaktanz und der Phasenwinkel werden zur Bestimmung der Körperzellmasse (BCM) herangezogen. Aus der Differenz der BCM zur FFM lässt sich die extrazelluläre Masse (ECM) errechnen. Das Verhältnis von ECM zu BCM gilt als wichtiges Maß für Hydratationsstörungen (26;96).

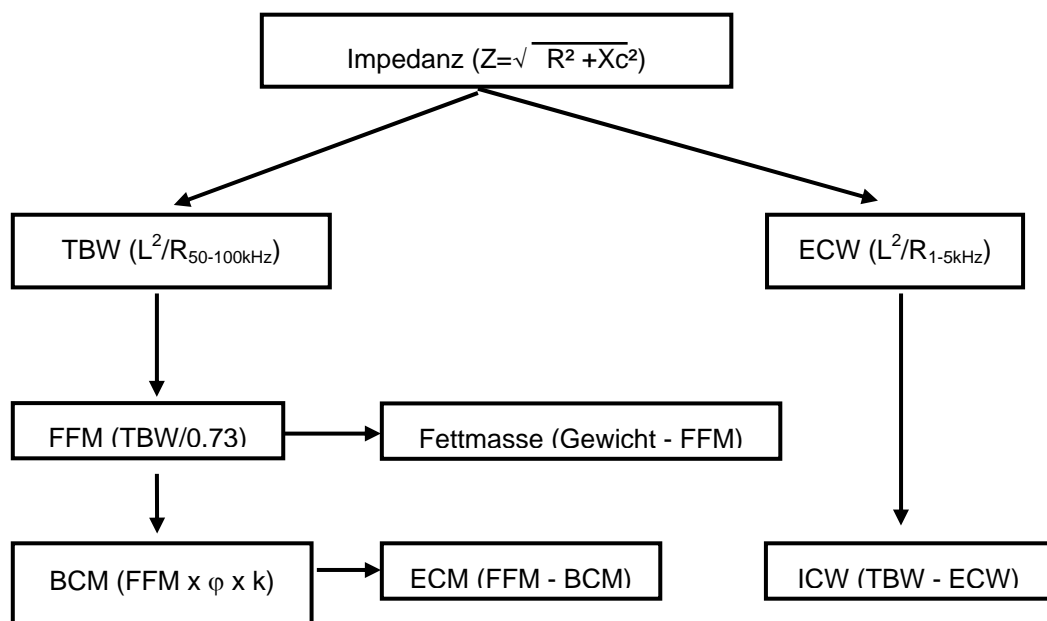


Abb. 2: Ableitung von Körperkompartimenten aus Impedanzmessungen in schematischer Darstellung. Beachte: in der Literatur finden sich zahlreiche Formeln, die abweichende Parameter verwenden. Abkürzungen: L =Körpergröße, R_{xx} =Resistanz bei xx kHz, X_c =Reaktanz, φ =Phasenwinkel, TBW=Ganzkörperwasser, ECW und ICW=extra- bzw. intrazelluläres Wasser, FFM=fettfreie Masse, BCM=Körperzellmasse

Da ein Wechselstrom niedriger Frequenz (etwa 1 kHz) die Körperzellen nicht penetrieren kann, ist die Resistanz bei niedrigen Frequenzen proportional zum extrazellulären Wasser. Bei höheren Frequenzen (50 kHz) ist die Resistanz proportional zum intra- und extrazellulären Wasser (95;97). Mit der Multifrequenz-Impedanzanalyse lässt sich daher das intra- und extrazelluläre Flüssigkeitskompartiment differenzieren.

Zur Berechnung der verschiedenen Kompartimente wurden im Vergleich zu den unterschiedlichsten Referenzmethoden zahlreiche Formeln an jeweils unterschiedlichen Populationen entwickelt (92). Die Übertragbarkeit solcher Algorithmen auf andere Population oder z.B. bestimmte Patientengruppen ist aufgrund von verschiedenen Einflussfaktoren häufig nur eingeschränkt möglich. So führen BIA-Formeln, die an schlanken gesunden Probanden entwickelt wurden, zu einer Unterschätzung der Fettmasse und Überschätzung der fettfreien Masse von Adipösen (98). Obwohl die BIA eine technisch einfache Methode mit sehr guter Reproduzierbarkeit darstellt, erfordert die Interpretation der Messergebnisse daher eine besondere Sorgfalt (92;99).

Alle drei genannten „Bedside“-Methoden zur Analyse der Körperzusammensetzung haben methodische Limitationen. Sowohl seitens der klinisch tätigen Ernährungsmediziner als auch für wissenschaftliche Fragestellungen (auch außerhalb der Ernährungsmedizin, z.B. in der Pharmakologie) besteht ein großes Interesse an validen Techniken zur einfachen Bestimmung bestimmter Kompartimente. Die vorliegende Habilitationsschrift enthält u.a. eigene Arbeiten, die erstmals systematisch die Validität der BIA zur Erfassung der Körperzellmasse bei Erkrankungen mit ausgeprägter Proteinkatabolie und abnormer Körperzusammensetzung sowie die Validität der Kreatininmethode zur Erfassung der Muskelmasse überprüfen.