

2. Eigene Arbeiten

Die eigenen Arbeiten befassen sich mit drei Hauptfragestellungen: 1.) mit der Analyse der Körperzusammensetzung bei krankheitsassoziiertem Mangelernährung, im engeren Sinne mit methodischen Problemen bei der Analyse der Muskelmasse und der Körperzellmasse, 2.) mit der Prävalenz und klinischen Bedeutung von Mangelernährung bei Klinikpatienten, und 3.) mit medizinischen und sozialen Risikofaktoren für Mangelernährung.

Am Anfang der Untersuchungen stand die Suche nach geeigneten Methoden zur Erfassung einer Mangelernährung bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, insbesondere in Hinblick auf Patienten, die bezüglich einer Lebertransplantation evaluiert wurden. Hier untersuchten wir zunächst die Validität der Urinkreatininmethode zur Bestimmung der Muskelmasse sowie der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Bestimmung der Körperzellmasse. Beide Methoden erwiesen sich als brauchbarer als nach theoretischen Überlegungen zunächst zu erwarten war. Allerdings wurden methodische Grenzen aufgezeigt, die vor allem Patienten mit begleitender Niereninsuffizienz bzw. ausgeprägter Hyperhydratation betreffen. Unter den im klinischen Alltag anwendbaren Methoden zeigte sich die BIA sowohl der Anthropometrie als auch der Kreatininmethode bezüglich der Übereinstimmung mit der ^{40}K -Methode überlegen, allerdings waren Standardalgorithmen zur Auswertung von BIA-Daten bei Patienten mit Aszites nicht voll befriedigend.

Eine weitere Arbeit befasste sich mit der Analyse der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Cushing-Syndrom. Dabei konnten wir zeigen, dass endogener Hyperkortisolismus nicht nur zu einer relativen Verminderung der Körperzellmasse führt – wie dies bislang angenommen wurde – sondern zu einem absoluten Abbau der Körperzellmasse (und damit des Gesamtkörper-Proteinbestandes). Es zeigte sich allerdings, dass Standardalgorithmen zur Bestimmung der BCM aus BIA-Daten auch für Patienten mit Cushing-Syndrom nicht geeignet sind. In einer weiteren Arbeit

untersuchten wir daher an drei verschiedenen Patientengruppen mit Änderungen der Körperzusammensetzung (Leberzirrhose, Cushing-Syndrom, Akromegalie) den Nutzen einer segmentalen Elektrodenanordnung (getrennte Widerstandsmessung von Armen, Beinen und Rumpf) zur Optimierung der BCM-Bestimmung, wobei die Ganzkörperkalium-Methode als Goldstandard diente. Mittels multipler Regressionsanalyse wurden krankheits- und populationsspezifische BIA-Formeln entwickelt, die zum Teil eine deutliche Verbesserung der Prädiktion der BCM ermöglichten.

Die zweite Hauptfragestellung befasst sich mit krankheitsassoziierter Mangelernährung speziell bei Klinikpatienten. Zu diesem Thema gab es zahlreiche Studien aus dem Ausland, die auf die hohe Relevanz des Problems hinwiesen, jedoch keine aktuellen Daten aus Deutschland. Die eigenen Daten an über 800 Patienten zeigen, dass etwa jeder 4. stationär behandlungspflichtige Patient Zeichen einer Mangelernährung aufweist, wobei mit zwei verschiedenen Screening-Instrumenten (SGA und NRI) ähnliche Ergebnisse erzielt wurden. Mangelernährung entsprechend dem SGA war mit einem durchschnittlich 40 % längeren Krankenhausaufenthalt verbunden. In einer gemeinsamen Studie mit einer Genfer Arbeitsgruppe beobachteten wir, dass die mit dem NRI ermittelte Schwere der Mangelernährung mit der Länge der Behandlungsdauer korreliert. Eine weitere Arbeit zeigte zudem eine signifikant erhöhte 5-Jahresmortalität bei Patienten mit einem erheblichen Verlust der Körperzellmasse infolge einer Leberzirrhose.

Der dritte Themenkomplex befasst sich mit Risikofaktoren für eine Mangelernährung. Zunächst konnten wir Angaben aus der Literatur bestätigen, dass maligne Erkrankungen ein sehr hohes Risiko für eine Mangelernährung aufweisen, wobei insbesondere Malignome von Leber, Gallenwegen und Pankreas zu nennen sind. Des Weiteren beobachteten wir jedoch, dass - anders als in der Literatur postuliert - gutartige Erkrankungen des Verdauungstraktes in unserem Patientenkollektiv nicht signifikant häufiger für eine Mangelernährung prädisponieren als andere gutartige internistische Erkrankungen. In der jüngsten Arbeit schließlich wurden zusätzlich sozioökonomische und lebensstilbedingte Risikofaktoren untersucht. Hier zeigte sich, dass vor allem ältere, sozial iso-

lierte und multimorbide Patienten ein hohes Risiko für Mangelernährung aufweisen.

Die Ergebnisse der eigenen Arbeiten fanden u.a. Berücksichtigung in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (100) und der Europäischen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (ESPEN) (101) zur Ernährung bei chronischen Lebererkrankungen sowie in der Leitlinie „Enterale Ernährung“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (11), Kapitel Ernährungsstatus, sowie in die derzeitig zur Publikation vorbereiteten Guidelines Clinical Use of Bioelectrical Impedance Analysis der ESPEN.

2.1 Analyse der Körperzusammensetzung bei Mangelernährung

2.1.1 Bestimmung der Muskelmasse bei Leberzirrhose: Validität der Kreatinin-Methode

(Pirlich M, Selberg O, Böker K, Schwarze M, Müller MJ. The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24: 1422-1427). Die Bestimmung der Urin-Kreatininausscheidung ist eine klinisch einsetzbare und kostengünstige Methode zur Ermittlung der Muskelmasse. Die Validität der Kreatininmethode wurde jedoch bei Patienten mit Leberzirrhose hinterfragt, da Kreatin - als Vorstufe des Muskelkreatinins - in der Leber synthetisiert wird und daher möglicherweise eine Leberinsuffizienz zu einer verminderten Urinexkretion des Abbauproduktes Kreatinin unabhängig von der Muskelmasse führt. In dieser prospektiven Studie an 102 Patienten mit Leberzirrhose konnten wir jedoch zeigen, dass diese Annahme nicht zutrifft und die Einschränkung der Leberfunktion die Kreatininmethode nicht beeinflusst. Wir fanden vielmehr, dass die Kreatininmethode hauptsächlich aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion, die wir bei 38 % aller untersuchten Patienten beobachteten, zur fehlerhaften Bestimmung der Muskelmasse führt. Außerdem stellten wir anhand von drei weiteren Methoden zur Diagnostik einer Proteindepletion fest, dass bei Patienten mit Leberzirrhose eine Mangelernährung vor allem dann auftritt, wenn gleichzeitig eine Nierenfunktionseinschränkung

besteht. Dies lässt die Hypothese zu, dass eine begleitende Niereninsuffizienz zur Katabolie bei chronischen Lebererkrankungen beiträgt.

2.1.2 Stellenwert der bioelektrischen Impedanzanalyse zur Diagnostik einer Mangelernährung bei Leberzirrhose

(Pirlich M, Schütz T, Spachos T, Ertl S, Weiß M-L, Lochs M, Plauth M. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000; 32: 1208-1215). Das Ganzkörperkalium (TBK), gemessen mit der ^{40}K -Methode, zeigt eine hohe Übereinstimmung mit dem Gesamt-Proteinbestand bzw. der Körperzellmasse des menschlichen Organismus. Ein reduziertes Ganzkörperkalium als Ausdruck einer abgelaufenen Proteinkatabolie ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. In dieser Arbeit fanden wir bei 41 Patienten mit Leberzirrhose ein durchschnittlich um 25 % vermindertes TBK, bei Patienten mit aszitischer Dekompensation sogar eine Verminderung um 34 % als Ausdruck einer schweren Protein-Mangelernährung. Im Vergleich zur aufwändigen ^{40}K -Methode ist die bioelektrische Impedanzanalyse eine einfache, kostengünstige und am Krankenbett durchführbare alternative Methode zur Bestimmung der Körperzellmasse. Die Validität der BIA wird bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund der begleitenden Hydratationsstörung jedoch angezweifelt. Wir konnten in dieser Arbeit erstmals zeigen, dass die BIA bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites eine gute Übereinstimmung zur ^{40}K -Methode als Goldstandard in der Bestimmung der Körperzellmasse zeigt. Bei Patienten mit ausgeprägter Hydratationsstörung und Aszites fanden wir eine gute Übereinstimmung der Mittelwerte, jedoch beim einzelnen Patienten eine deutliche Abweichung der Methoden (hohe „limits of agreement“ nach Bland & Altman). Dies schränkt die Anwendbarkeit für klinische Belange bei diesen Patienten ein. Desweiteren konnten wir an 20 Patienten, die aufgrund eines massiven Aszites eine Parazentese erhielten, zeigen, dass die BIA

nicht geeignet ist, intraperitoneale Flüssigkeit abzubilden, da offensichtlich der elektrische Strom hauptsächlich durch die Muskulatur der Rumpfwand geleitet wird.

2.1.3 Verlust der Körperzellmasse beim Cushing-Syndrom: Einfluss der Therapie

(Pirlich M, Biering H, Gerl H, Ventz M, Schmidt B, Ertl S, Lochs H. Loss of body cell mass in Cushing's syndrome: effect of treatment. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1078-1084). Die einfache Adipositas als Folge von Überernährung geht nicht nur mit einer vermehrten Fettmasse sondern auch mit einer vermehrten Muskel- bzw. Körperzellmasse einher, was sich aus dem unwillkürlichen Trainingseffekt durch die höhere Körpermasse erklärt. Das Cushing Syndrom nimmt unter den Erkrankungen, die mit einer Veränderung der Körperzusammensetzung einhergehen, eine Sonderstellung ein. Der Hyperkortisolismus bedingt einerseits eine starke Zunahme des Körpergewichtes zugunsten der stammbetonten Fettmasse, andererseits sind proximal betonte Muskelschwäche und verschmälerte Extremitäten Ausdruck einer katabolen Stoffwechselsituation. Bislang war nicht klar, ob der Hyperkortisolismus zu einer tatsächlichen Abnahme der Muskelmasse bzw. des Gesamtproteingehaltes des Organismus führt, oder lediglich einen Anstieg der Proteinsynthese parallel zur Zunahme der Fettmasse und des Gewichtes inhibiert. In dieser Arbeit konnten wir erstmals zeigen, dass Patienten mit Cushing Syndrom im Vergleich zu normalgewichtigen alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollpersonen tatsächlich eine verminderte absolute Körperzellmasse aufweisen (- 14 %). Im Vergleich zu adipösen Kontrollpersonen mit gleichem BMI war der Unterschied sogar noch deutlicher (-25 %). Dies ist ein klarer Beleg für einen katabolen Effekt des Hyperkortisolismus in den proteinreichen Geweben. In einer Subgruppe von Patienten wurde die Körperzusammensetzung in den ersten 6 Monaten nach erfolgreicher chirurgischer Therapie verfolgt. Hier zeigte sich zwar eine deutliche Abnahme des Körpergewichtes um 11 % mit drastischer Abnahme des Körperfettes, jedoch war noch kein Wiederan-

stieg der Muskel- oder Körperzellmasse zu beobachten. Dieser fehlende anabole Effekt lässt sich am ehesten als Folge des Steroidentzugssyndroms mit Inappetenz und Adynamie erklären und ist ein weiterer Beleg für die Annahme, dass Anabolie in Erholungsphasen nach katabolem Stress nicht nur eine ausreichende Substratzufuhr sondern auch körperliches Training erfordert.

2.1.4 Verbesserte Bestimmung der Körperzellmasse durch segmentale Bioimpedanzanalyse bei Patienten mit Mangelernährung oder Akromegalie

(Pirlich M, Schütz T, Ockenga J, Biering H, Gerl H, Schmidt B, Ertl S, Plauth M, Lochs H. Improved assessment of body cell mass by segmental bioimpedance analysis in malnourished subjects and acromegaly. Clin Nutrition 2003; 22: 167-174). In dieser Arbeit verfolgten wir die Hypothese, dass eine segmentale Applikationsweise (getrennte Messung von Armen, Beinen und Rumpf) der bioelektrischen Impedanzanalyse zu einer besseren Bestimmung der Körperzellmasse führen könnte. Als Referenzmethode diente wiederum die ^{40}K -Methode. Neben gesunden Kontrollpersonen wurden Patienten mit Leberzirrhose und Cushing-Syndrom als Modelle für Katabolie-induzierende Erkrankungen sowie Patienten mit unbehandelter Akromegalie als Modell für eine überschießende Anabolie untersucht. Die ^{40}K -Messung zeigte erwartungsgemäß einen deutlichen Verlust der Körperzellmasse bei Leberzirrhose und Cushing-Syndrom sowie eine erhöhte Körperzellmasse bei Patienten mit Akromegalie. Aus den Messgrößen der segmentalen und Ganzkörper-Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse sowie zusätzlicher Parameter (Größe, Gewicht) wurden mittels multipler Regressionsanalyse für jede Erkrankungsgruppe populationspezifische Prädiktionsformeln für die BCM ermittelt. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Prädiktion durch Einschluss von segmentalen Messungen bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites, bei Cushing-Syndrom und bei Patienten mit Akromegalie. Bei Patienten mit Aszites ließ sich jedoch keine substantielle Verbesserung durch populationspezifische For-

meln erzielen. Offenbar stößt die BIA bei ausgeprägten Hydratationsstörungen an technische Grenzen, die wahrscheinlich mit einer erhöhten Variabilität des Wasseranteils der fettfreien Masse zusammenhängen.

2.2 Prävalenz und klinische Bedeutung der Mangelernährung

2.2.1 Prävalenz der Mangelernährung bei hospitalisierten Patienten: Bedeutung der Grunderkrankung

(Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Burmester G-R, Baumann G, Plauth M, Lübke HJ, Lochs H. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003; 21: 245-251). In dieser Arbeit untersuchten wir, wie häufig bei 502 konsekutiv rekrutierten internistischen Patienten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme Zeichen der Mangelernährung gefunden werden und welche Bedeutung dabei die Grunderkrankung hat. Als Kriterium diente das Subjective Global Assessment (SGA), ein klinischer Score zur Diagnostik einer Mangelernährung. Insgesamt wurden 24 % aller Patienten mit dem SGA als mangelernährt klassifiziert. Diese Patienten hatten auch anhand von Albumin, Anthropometrie und BIA einen signifikant schlechteren Ernährungszustand (niedrigere viszerale Proteinspeicher sowie eine verminderte Muskel-, Fett- und Körperzellmasse). Am häufigsten mangelernährt waren Patienten mit Malignomen, wobei hier wiederum Patienten mit hepatischen oder pankreatobiliären Karzinomen mit über 60 % die höchste Prävalenz aufwiesen. Benigne Erkrankung mit hoher Prävalenz der Mangelernährung > 25 % waren chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronische Herzinsuffizienz, gutartige Lungenerkrankungen sowie rheumatoide Arthritis. Eine Ausgangshypothese der Arbeit – Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes könnten häufiger mangelernährt sein als andere internistische Patienten – bestätigte sich nicht. Wir beobachteten Mangelernährung z.B. auch bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Apoplex, Vaskulitis, koronarer Herzerkrankung.

kung oder systemischen Infektionen. Patienten mit Mangelernährung waren knapp 12 Jahre älter als gut ernährte Patienten und zeigten eine durchschnittlich 40 % längere Krankenhausverweildauer. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Behandlungskosten noch über Tagessätze vergütet wurden, wird deutlich, dass Mangelernährung erhöhte Behandlungskosten verursacht.

2.2.2 Prävalenz der Mangelernährung bei 1760 Patienten bei Krankenhausaufnahme: eine kontrollierte Populationsstudie zur Körperzusammensetzung

(Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Lübke HJ, Lochs H, Pichard C. Prevalence of malnutrition in 1760 patients at hospital admission: a controlled population study of body composition. *Clinical Nutrition* 2003; 22: 473-481). Die zugrundeliegende Studie wurde gemeinsam mit der Genfer Arbeitsgruppe um Claude Pichard unter ähnlichen Bedingungen sowohl in Genf als auch in Berlin durchgeführt. Bei insgesamt 1760 konsekutiv stationär aufgenommenen Patienten (n=995 Patienten in Genf und n=765 Patienten in Berlin) wurde die Körperzusammensetzung mittels bioelektrischer Impedanzanalyse gemessen und mit den Daten von 1760 gesunden alters- und größenge-matchten Kontrollpersonen verglichen. Zwischen den beiden Studienzentren ergaben sich deutliche Unterschiede: Im Berliner Studienarm wurden signifikant mehr adipöse Patienten identifiziert, während eine erniedrigte fettfreie Masse als Zeichen einer Proteinkatabolie deutlich seltener beobachtet wurde als bei den Genfer Patienten (17.3 % vs. 31.3 %). Interessanterweise fand sich eine erniedrigte fettfreie Masse bereits bei 5 bzw. 13 % der Berliner bzw. Genfer Patienten mit einem normalen Body Mass Index von 20-24.9 kg/m², was die Insensitivität des BMI für differenziertere Fragen der Mangelernährung zeigt. Insgesamt belegt diese Studie, dass Angaben zur Häufigkeit von Ernährungsdefiziten bei Patienten nicht einfach auf andere Regionen oder Länder übertragbar sind, selbst wenn die ökonomischen und politischen Bedingungen eine hohe Ähnlichkeit aufweisen, und dass daher jeweils eigene Daten erhoben werden müssen.

2.2.3 Einfluss der Mangelernährung auf die Behandlungsdauer im Krankenhaus

(Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is nutritional depletion by Nutritional Risk Index (NRI) associated with increased length of hospital stay (LOS)? J Parent Enter Nutri 2004; 28: 99-104). Dies ist eine weitere Arbeit, in der Genfer und Berliner Daten vergleichend analysiert wurden. Untersucht wurde die prognostische Bedeutung des Nutritional Risk Index (errechnet aus Serumalbumin und Gewichtsverlust) an konsekutiv stationär aufgenommenen Patienten (n=652 in Genf, n=621 in Berlin). Entsprechend dem NRI wurde jeder 4. Patient dieser Studie als moderat oder schwer mangelernährt klassifiziert. Nach Stratifizierung entsprechend dem Alter der Patienten fanden wir bei den Berliner Patienten eine signifikante Beziehung zwischen dem NRI am Tag der stationären Aufnahme und der Dauer der Krankenhausbehandlung (> 11 Tage) mit odds ratios von 2.7 ($p < 0,005$) für moderate Mangelernährung und 5,5 ($p < 0,05$) für schwere Mangelernährung im Vergleich zu gut ernährten Patienten. Ein ähnliches Ergebnis brachte die gleiche Untersuchung an den Genfer Patienten. Im Gegensatz dazu fand sich keine Beziehung zwischen einem niedrigen Body Mass Index und der Länge der Krankenhausbehandlung. Die Arbeit zeigt, dass der NRI ein guter Prädiktor für die Kurzzeit-Prognose, abgeschätzt an der Krankenhausverweildauer, von Klinikpatienten ist, was seine Brauchbarkeit als Screening-Instrument für eine nutritiv bedingtes Risiko stützt.

2.2.4 Prognostische Bedeutung eines Verlusts der Körperzellmasse bei Patienten mit Leberzirrhose

(Selberg O, Böttcher J, Pirlich M, Henkel E, Manns MP, Müller MJ. Clinical significance and correlate of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. Hepatology Research 1999; 16: 36-48). Mangelernährung wird als zusätzlicher Risikofaktor für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen diskutiert. In dieser Arbeit wurde der Ernährungsstatus von 225 Patienten mit

Leberzirrhose mit der aufwändigen Ganzkörperkalium-Methode als Goldstandard für die Bestimmung der Körperzellmasse untersucht. Durchschnittlich hatten die Patienten mit Leberzirrhose eine im Vergleich zu Gesunden $> 30\%$ verminderte Körperzellmasse. Dieser Verlust an BCM war unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung nach Child-Pugh oder der biochemisch fassbaren Leberfunktion. Patienten mit BCM-Verlust $> 35\%$ hatten jedoch eine signifikant höhere 5-Jahresmortalität als Patienten mit höherer BCM. Diese Arbeit widerlegt eine gängige Annahme, nach der das Ausmaß der Proteinkatabolie bei Leberzirrhose eng mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert ist. Vielmehr ist ein Verlust an BCM ein offensichtlich frühes Krankheitsmerkmal bei Leberzirrhose mit hoher prognostischer Bedeutung.

2.3 Sozioökonomische Risikofaktoren für eine Mangelernährung

(Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Minko N, Lübke HJ, Rossnagel K, Willich SN, Lochs H. Malnutrition in hospitalized patients: impact of social status, life habits and disease. Nutrition 2004, Paper accepted). In dieser Studie wurde der Einfluss verschiedener potentieller Risikofaktoren für eine Mangelernährung – diagnostiziert mit dem Subjective Global Assessment – an 794 konsekutiven Patienten untersucht. 22 % der Gesamtgruppe wurden als mangelernährt klassifiziert. Ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung hatten Patienten mit malignen Erkrankungen oder einer hohen Anzahl verschiedener Medikamente pro Tag (als Surrogatmarker einer Polymorbidität). Die stärksten Risikofaktoren für eine Mangelernährung in der Gesamtgruppe waren aber ein Alter > 60 Jahre, die Lebenssituation („alleine lebend“) und eine niedrige Schulbildung. Der Anteil mangelernährter Patienten stieg mit dem Alter exponentiell ($< 10\%$ bei den 18-30jährigen, $< 20\%$ bei den bis 60jährigen, $> 50\%$ bei Patienten der Altersgruppe ≥ 80 Jahre). Mittels multivariater Regressionsanalyse wurden unterschiedliche Risikofaktoren für unterschiedliche Altersgruppen gefunden. Bei den > 60 jährigen Patienten waren die Lebenssituation (alleine

lebend) und die Polymorbidität die einzigen unabhängigen Risikofaktoren für eine Mangelernährung, während bei den jüngeren Patienten maligne Erkrankungen und Polymorbidität als unabhängige Risikofaktoren identifiziert wurden. Lebensstilbedingte Gesundheitsrisiken wie Rauchen oder Alkoholkonsum ebenso wie der Bildungsstand spielten hingegen in den Subgruppen eine untergeordnete Rolle. Diese Arbeit zeigt, dass das Problem der krankheitsassoziierten Mangelernährung vor allem ein Problem multimorbider, älterer und allein lebender Menschen ist. Dies wirft die Frage auf, ob eine rein medizinische Therapie für diese große und aufgrund des demographischen Wandels zunehmende Gruppe an Patienten ausreichend ist oder nicht viel mehr künftige poststationäre Behandlungsstrategien auch soziale Interventionen berücksichtigen sollten.