

Aus dem  
Charité Centrum 13 für Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie  
Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und  
Rheumatologie (einschl. Arbeitsbereich Ernährungsmedizin), Campus Mitte  
Direktor: Professor Dr. med. Martin Zeitz

## Habilitationsschrift

# Krankheitsassoziierte Mangelernährung, Funktionalität und Prognose: die Bedeutung der Bioelektrischen Impedanzanalyse

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
der Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. rer. medic. Kristina Norman

geboren am 26.01.1974 in Göteborg, Schweden

Eingereicht: März 2011

Dekanin: Frau Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Manfred J. Müller

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Cornel C. Sieber

# Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	3
1	<u>Einleitung</u>	4
1.1	Prävalenz und Definition der krankheitsassoziierten Mangelernährung	4
1.2	Ursachen der krankheitsassoziierten Mangelernährung	6
1.3	Konsequenzen der krankheitsassoziierten Mangelernährung für den Patienten: Morbidität und Mortalität	11
1.4	Methoden zur Erfassung einer krankheitsassoziierten Mangelernährung und zur Beurteilung des Ernährungszustandes	12
2	<u>Eigene Arbeiten</u>	17
2.1	Einfluss der krankheitsassoziierten Mangelernährung auf die Lebensqualität bei Patienten mit benignen gastroenterologischen Erkrankungen	18
2.2	Krankheitsassoziierte Mangelernährung ist ein unabhängiger Risikofaktor für verringerte Muskelkraft und physische Lebensqualität bei onkologischen Patienten	25
2.3	Die krankheitsassoziierte Mangelernährung ist mit einer veränderten Zellmembranintegrität bzw. mit einer geringeren Anzahl intakter Zellmembranen assoziiert	32
2.4	Die Bioelektrische Vektorenanalyse als Ausdruck der Muskelkraft	39
2.5	Der Bioelektrische Phasenwinkel als unabhängiger Prädiktor einer beeinträchtigten Lebensqualität, Muskelfunktion und 6-Monatsmortalität	45
2.6	Die Therapie mit oraler Trinknahrung verbessert Muskelfunktion und Lebensqualität bei mangelernährten Patienten mit benignen, gastroenterologischer Grunderkrankung	54
3	<u>Diskussion</u>	64
3.1	Prävalenz und Definitionsproblem	64
3.2	Die Beziehung zwischen Krankheit und Mangelernährung: Ist Mangelernährung ein unabhängiger Einflussfaktor auf Muskelfunktion, Lebensqualität und Mortalität der Patienten?	65

3.3	Bioelektrische Impedanzanalyse zur Diagnostik der krankheitsassoziierten Mangelernährung: Neue Erkenntnisse	71
3.4	Ist eine Verbesserung der Muskelkraft, Lebensqualität und Impedanzparameter durch Intervention mit oraler Trinknahrung bei mangelernährten Patienten mit benignen Erkrankungen möglich?	77
4	<u>Zusammenfassung</u>	80
5	<u>Literatur</u>	82
6	<u>Danksagung</u>	96
7	<u>Eidesstattliche Erklärung</u>	97

## Abkürzungen

BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BIVA	Bioelektrische Impedanzvektorenanalyse
BMI	Body Mass Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
EORTC QLQ-30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
FFM	Fettfreie Masse
H	Körpergröße
MC4-R	Melanocortinrezeptor
MNA	Mini Nutritional Assessment
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NRS-2002	Nutritional Risk Score
PIF	Proteolysis inducing Factor
POMC	Proopiomelanocortin
R	Resistanz
SF-36	36-item Short-Form General Health Survey
SGA	Subjective Global Assessment
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Xc	Reaktanz

# 1 Einleitung

Eine Mangel- oder Unterernährung tritt überwiegend in den sogenannten Entwicklungs- und Schwellenländern auf und gilt weltweit als eines der bedeutendsten Gesundheitsprobleme mit weit reichenden Folgen für Morbidität und Mortalität. Einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge sind beispielsweise 50 Prozent der Kindermortalität auf eine Unterversorgung mit Energie und Nährstoffen zurückzuführen (1). In den westlichen Industrienationen stellt hingegen die Überernährung (Adipositas) und die damit assoziierten metabolischen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen das weitaus häufiger auftretende ernährungsassoziierte Problem dar, das mit einer deutlichen Belastung des Gesundheitssystems einhergeht.

In den westlichen Industrienationen ist dagegen ein beeinträchtigter Ernährungszustand im Sinne einer Mangel- oder Unterernährung sogar bei sozioökonomisch beeinträchtigten Schichten eher selten und tritt hauptsächlich als Folge von schweren oder chronischen Krankheiten auf. Ein länger währendes Ungleichgewicht zwischen (verringertes) Zufuhr und (erhöhtem) Bedarf führt zu einer Stoffwechselveränderung, einem Verlust der Körpermasse sowie einer beeinträchtigten Funktionalität (2). Das Vorliegen einer krankheitsassoziierten Mangelernährung verursacht bei den betroffenen Patienten ein höheres Risiko für eine schlechtere Prognose bezüglich Morbidität und Mortalität sowohl nach akut einsetzenden Erkrankungen oder chirurgischen Eingriffen als auch im Krankheitsverlauf chronischer Erkrankungen.

## 1.1 Prävalenz und Definition der krankheitsassoziierten Mangelernährung

In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird die Prävalenz der krankheitsassoziierten Mangelernährung bei stationär aufgenommenen Patienten europaweit auf ca. 30 Prozent geschätzt (3). Dabei variiert die Häufigkeit zwischen 20 und 60 Prozent in Abhängigkeit der untersuchten Populationen bzw. der verwendeten Definition und Diagnostik zur Feststellung der krankheitsassoziierten Mangelernährung. Laut der Multizenterstudie *German Hospital Malnutrition Study* weist in Deutschland jeder vierte stationspflichtige Patient bereits bei Aufnahme in das Krankenhaus mäßige bis

schwere Zeichen einer krankheitsassoziierten Mangelernährung auf (4). In Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Studien zeigte sich dabei die höchste Prävalenz bei onkologischen (5) sowie geriatrischen Patienten (6), die demnach als besonders gefährdete Populationen gelten.

Außerdem gibt es zahlreiche Hinweise, dass sich der Ernährungszustand von Patienten häufig während der Klinikbehandlung weiterhin verschlechtert, unter anderem weil die Mangelernährung nicht erkannt oder adäquat behandelt wird (7;8). Somit wird ein nicht genau quantifizierbarer Anteil der Patienten mit einem Ernährungsdefizit entlassen, was zu einer Beeinträchtigung der Rekonvaleszenz einerseits und zu einer höheren akuten Wiederaufnahme in das Krankenhaus andererseits führen kann (9;10). Untersuchungen legen außerdem nahe, dass sich die Prävalenz der Mangelernährung in den letzten Jahren nicht verändert hat (3).

International hat sich noch keine einheitliche Definition der krankheitsassoziierten Mangelernährung durchgesetzt. Somit kommt es durch Verwendung unterschiedlicher Methoden zur Erfassung des Ernährungszustands und verschiedener Kriterien zur Feststellung einer Mangelernährung zur ungenügenden Vergleichbarkeit von Studienergebnissen; zudem werden Begriffe unterschiedlich interpretiert. Die uneinheitliche Verwendung der Terminologie wird seit längerem auch von den Fachgesellschaften kritisiert.

In der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) wird der Oberbegriff Fehlernährung verwendet, der Unterernährung und Mangelernährung als zwei verschiedene Kategorien klinisch relevanter Ernährungsdefizite zusammenfasst (11). Während Unterernährung eine Folge länger wählender Unterversorgung mit Energie und Makronährstoffen darstellt, die mit einer deutlichen Gewichtsabnahme einhergeht und somit durch eine Verringerung des Body Mass Indexes (BMI) diagnostizierbar ist, gilt Mangelernährung als komplexeres Geschehen. Die DGEM unterteilt Mangelernährung in drei Kategorien:

- a) krankheitsassoziiertes Gewichtsverlust (signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust mit Zeichen der Krankheitsaktivität)
- b) Eiweißmangel (Verlust an Muskelmasse, Verringerung der viszeralen Proteinspeicher)
- c) spezifischer Nährstoffmangel (Defizit an essentiellen Mikronährstoffen wie Vitamine, Spurenelemente etc.)

Diese Einteilung dient zur Vereinheitlichung der Terminologie, in der Praxis sind die einzelnen Formen der Mangelernährung jedoch oft nicht einfach von einander zu trennen, da sie gleichzeitig vorliegen können. Insbesondere der krankheitsassoziierte Gewichtsverlust umfasst neben der Verringerung von Muskelmasse meist auch einen Mikronährstoffmangel.

Im europäischen Raum wird aktuell der Begriff Kachexie (engl. cachexia) befürwortet, der jedoch in seiner Definition weitgehend mit dem deutschen Begriff der krankheitsassoziierten Mangelernährung synonym ist. Die Kachexie wird als multifaktorielles, krankheitsassoziiertes Syndrom mit einem Gewichtsverlust von mindestens fünf Prozent in den vorangegangenen 12 Monaten bei Krankheitsgeschehen und mindestens drei der nachfolgend genannten Symptome definiert: Verringerung der Muskelkraft, Fatigue, Anorexie, geringer Fettfreie-Masse-Index, Veränderung der laborchemischen Parameter (12). Der Begriff Kachexie wird dabei von dem englischen Begriff Malnutrition als Ausdruck eines Nahrungsdefizits durch ein Ungleichgewicht zwischen Zufuhr und Bedarf sowie der Sarkopenie, einer verringerten Muskelmasse, abgegrenzt. Auch hier kommt es praktisch zur Überschneidung der einzelnen Syndrome. Die Autoren des Special Interest Groups „Cachexia-anorexia in chronic wasting disease“ weisen darauf hin, dass bei den meisten kachektischen Patienten auch eine Malnutrition zu finden ist (13). Im deutschen Sprachgebrauch wurde die Kachexie auch als extreme Form der krankheitsassoziierten Mangelernährung, bei der auch katabol wirkende Mediatoren eine Rolle spielen, bezeichnet (14).

In der vorliegenden Habilitationsschrift bezieht sich der Begriff „krankheitsassoziierte Mangelernährung“ auf den krankheitsassoziierten Gewichtsverlust mit verringerter Körpermasse, bei dem von Makro- und Mikronährstoffdefiziten auszugehen ist.

## **1.2 Ursachen der krankheitsassoziierten Mangelernährung**

Im Gegensatz zur reinen Unterernährung (Unterversorgung mit Energie und Nährstoffen) sind die Ursachen einer krankheitsassoziierten Mangelernährung meist multifaktoriell. Zu den wichtigsten Risikofaktoren eines schlechten Ernährungszustandes zählen dabei eine reduzierte Nahrungszufuhr aufgrund von

Appetitsverlust, Schmerzen, Obstruktionen oder Kau- und Schluckbeschwerden, verminderte Nährstoffverwertung oder erhöhter Bedarf sowie unkontrollierter Substanzabbau (verursacht durch katabole Mediatoren). Bei gastrointestinalen Erkrankungen wie beispielsweise der unbehandelten oder therapierefraktären Zöliakie, Morbus Whipple, der intestinalen Lymphose oder den intestinalen Infektionen kommt es häufig zu einer Malabsorption, einer quantitativ verringerten Resorption der zugeführten Nahrung. Nach Magenresektion, beim Kurzdarmsyndrom oder bei hochsitzenden Fisteln ist eine Verringerung der Resorption ebenso wahrscheinlich. Die Maldigestion verhindert beim Gallensäurenverlustsyndrom, exokriner Pankreatitis oder bakterieller Fehlbesiedelung im Darm die qualitative Verwertung der Nahrung. Akute und chronische Krankheitsgeschehen sind demnach grundsätzlich mit dem Risiko behaftet, eine Mangelernährung zu verursachen oder verschlimmern (3).

### **1.2.1 Verringerte Nahrungszufuhr**

#### *Anorexie*

Die Anorexie (griech. Appetitsverlust) gilt als Hauptursache für die verringerte Nahrungszufuhr bei schwerwiegenden Erkrankungen. Sie wird nicht nur durch den Appetitsverlust, sondern auch durch Veränderungen des Geruchs- und Geschmacksempfinden und frühzeitige Sättigung charakterisiert. Jede systemische inflammatorische Reaktion bei schweren Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder Organinsuffizienzen ist mit einer Anorexie assoziiert. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind noch nicht eindeutig geklärt, aber der aktuellen Theorie zufolge handelt es sich dabei um eine Resistenz des Melanokortinsystems im Hypothalamus gegenüber Signalen, die den Energiebedarf übermitteln (15). Beim Anorexiesyndrom sind weder verringerte Leptinwerte (16) noch erhöhte Ghrelinwerte (17) mit einer Steigerung der Energieaufnahme verbunden, wie es unter physiologischen Bedingungen der Fall wäre. Die inadäquate Reaktion des Melanokortinsystems scheint dabei durch eine persistierende Aktivierung der Proopiomelanocortin (POMC) exprimierenden Neurone zustande zu kommen. Dem Melanocortinrezeptor MC4-R kommt in dem Anorexiesyndrom eine besondere Rolle zu, da es in Tiermodellen durch die Infusion von MC4-R Antagonisten zu einer Verbesserung des Appetits und einer Normalisierung des Gewichtes kommt (18-20).

Die bei entzündlichen Prozessen ausgeschütteten, proinflammatorischen Zytokine, insbesondere Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sind ebenfalls für die



Entstehung der Anorexie mitverantwortlich. In Tiermodellen wurde wiederholt gezeigt, dass die Injektion mit TNF- $\alpha$  (21-24) oder Lipopolysacchariden (25) bei den Versuchstieren zu einer Anorexie und in weiterer Folge zu einem Abbau der Skelettmuskulatur führt. Interleukin-1-Werte sind bei anorektischen Tieren erhöht (26) und invers mit der Nahrungsaufnahme korreliert. Eine intrahypothalamische Injektion des Interleukin-1-Rezeptors wirkt im experimentellen Design der Anorexie entgegen (27). Da POMC-Neuronen auch den Interleukin-6-Rezeptor exprimieren und eine Interleukin-6-Injektion die Frequenz der Aktionspotentiale der POMC-Neurone erhöht, wird vermutet, dass Interleukin-6 in der Dysfunktion des Melanokortinsystem involviert ist (28) und es so zu einem Zusammenspiel von Melanokortinsystem und Zytokinen kommt.

Bei der Anorexie handelt es sich insgesamt um ein komplexes, adaptives, evolutionär angelegtes Konzept, das bei Vorliegen von akutem Stress (Krankheit, Trauma) zur Einsparung der für die Nahrungssuche notwendigen Energie dient, um die Heilungsprozesse des Körpers zu fördern.

### *Passagestörungen*

Eine verringerte Nahrungszufuhr findet sich des Weiteren häufig bei Passagestörungen des Gastrointestinaltrakts, wie sie durch Karzinome des Ösophagus, des Magens oder der Bauchspeicheldrüse verursacht werden. Neben der Stenose können bei diesen Tumorerkrankungen auch Motilitätsstörungen auftreten, die die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. Achalasie, das Zenker-Divertikel und peptische, sowie chronische Stenosen des Dünndarms wie bei Morbus Crohn zählen zu den gutartigen Erkrankungen, bei denen es zu einer verringerten Nahrungsaufnahme kommen kann. Dabei halten betroffene Patienten häufig unbewusst Diäten ein, um durch faserarme oder kalorienreduzierte Ernährung Symptome zu vermeiden.

Störungen des Kau- und Schluckvorganges stehen bei einer Reihe von neurologischen und neuromuskulären Erkrankungen im Vordergrund. Bei geriatrischen Patienten kommen Kaustörungen durch schlechten Zahnstatus bzw. schlecht sitzende Zahnprothesen hinzu (29).

### *Therapienebenwirkungen als Einflussfaktor auf den Ernährungszustand*

Die meisten Zytostatika sind mit Nebenwirkungen wie Übelkeit und Anorexie, gastrointestinalen Störungen inklusive Diarrhöe und Geschmacksveränderungen verbunden. Besonders bei aggressiven Behandlungen wie Radiochemotherapie bei Kopf- und Halstumoren treten schmerzhaftes Mukositis, Schluckstörungen und systemische Entzündungsreaktionen häufig gleichzeitig auf und können so eine Nahrungsaufnahme teilweise gänzlich verhindern (30). Polymedikation, beispielsweise im höheren Alter, gilt ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer krankheitsassoziierten Mangelernährung (31).

#### **1.2.2 Metabolische Veränderungen und erhöhter Bedarf**

Die Vermutung, dass gravierende Erkrankungen grundsätzlich mit einem Hypermetabolismus einhergehen, gilt mittlerweile bis auf einige Ausnahmen als widerlegt. Die tatsächlich gemessene Erhöhung des Ruheenergieumsatzes ist in den meisten Fällen auf die veränderte Körperzusammensetzung zurückzuführen: bei einer krankheitsassoziierten Mangelernährung kommt es durch den Gewichtsverlust zur Abnahme der Muskelmasse und damit zu einem höheren relativen Anteil an viszeraler Organmasse, die mit einem höheren Energiestoffwechsel assoziiert sind (32;33).

Bei manchen Krankheitsbildern wie Sepsis, Hyperthyreose oder gewissen Tumorerkrankungen zeigt sich hingegen ein echter Hypermetabolismus. Studien bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen zeigten, dass bezogen auf den nach Harris-Benedict ermittelten basalen Energiebedarf 26 Prozent der Patienten hypermetabol, 41 Prozent normo- und 33 Prozent sogar hypometabol waren (34). Messungen von kachektischen Patienten mit Pankreaskarzinom mittels indirekter Kalorimetrie zeigten einen um 33 Prozent erhöhten Ruheumsatz (35). Eine ähnliche hypermetabole Stoffwechsellage konnte bei Patienten mit Lungentumoren nachgewiesen werden, wohingegen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren weitgehend normometabol waren (36).

Im Gegensatz zum klassischen Hungerstoffwechsel, bei dem es durch zahlreiche Adaptionsmechanismen letztendlich zur Einsparung endogener Proteinreserven kommt, sind diese Umstellungen bei einer zugrundeliegenden schweren Erkrankung oft nicht gegeben. Als Folge treten häufig krankheitsspezifische metabolische Veränderungen auf.

Bei onkologischen Patienten sind beispielsweise spezifische Störungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel bekannt: Eine relative Glukoseintoleranz und Insulinresistenz mit gesteigerter Glukoneogenese treten bereits im Frühstadium beinahe regelhaft auf. Die Insulinresistenz nimmt dabei einen ausschlaggebenden Einfluss auf den Stoffwechsel. Die postabsorptive Glukoseoxidation ist meistens verringert, während die Oxidation der Fettsäuren gleichzeitig häufig zunimmt. Diese charakteristischen Veränderungen sind bei mangelernährten Tumorpatienten stärker ausgeprägt (37). Der Proteinstoffwechsel ist bei onkologischen Patienten außerdem durch eine erhöhte Proteolyse und eine verringerte Proteinsynthese charakterisiert (38).

Bei manchen Tumorerkrankungen werden außerdem im fortgeschrittenen Stadium Metaboliten freigesetzt, die einen beträchtlichen Substanzverlust induzieren können. Bei kachektischen Tumorpatienten wurde das sogenannte Proteolysis inducing Factor (PIF) aus dem Harn isoliert (39), das mit dem Gewichtsverlust der Patienten korrelierte. Das Glykoprotein aktiviert die Proteolyse über das Ubiquitin-Proteasom-System (40) und trägt somit substantiell zum Verlust der Skelettmuskulatur bei (41). Auch der Lipid-mobilizing Factor (LMF), ein Zink- $\alpha$ 2-Glykoprotein (42), der im Harn kachektischer Patienten gefunden werden kann, erhöhte bei in vitro-Inkubation mit menschlichen Adipozyten die Lipolyse (43) und reduzierte im Tiermodell die Fettmasse um 42 Prozent.

### **1.2.3 Klinikassoziierte Risikofaktoren, die die Entstehung der krankheitsassoziierten Mangelernährung fördern**

Zahlreiche Studien belegen, dass die Erkennung der krankheitsassoziierten Mangelernährung im Krankenhaus oder in Langzeitpflegeeinrichtungen durch mangelnde Aufmerksamkeit des ärztlichen und pflegerischen Personals unzureichend ist (44;45) und die Mangelernährung dementsprechend nicht therapiert wird (7;45). Durch den zunehmenden Kostendruck steht außerdem häufig kein ernährungsmedizinisches Fachpersonal zur Verfügung, sodass eine fachgerechte Versorgung der Patienten nicht immer gewährleistet ist. Daraus folgt, dass sich der Ernährungszustand häufig während des Krankenhausaufenthaltes verschlechtert, wie es die Untersuchungen von Weinsier et al. (46) und McWhirter et al. (44) zeigen.

Des Weiteren kommen im Krankenhausbetrieb zahlreiche logistische Faktoren hinzu, die eine adäquate Nahrungsaufnahme der Patienten erschweren. Studien belegen,

dass vor allem lange Nüchternphasen und Untersuchungen mit den Essenszeiten interferieren. Dabei ist die Nahrungsversorgung meist zeitlich zu unflexibel, um Mahlzeiten außerhalb der geplanten Zeiten zu liefern und damit die Verpflegung des Patienten sicherzustellen. Aber auch die Krankenhauskost selbst wird oft als geschmacklich unzulänglich kritisiert und von den Patienten als Ursache verringerter Nahrungszufuhr angeführt (6;47). Dafür sprechen auch Daten, die den teils unnötig hohen Anteil an Nahrung, der im Krankenhaus weggeworfen wird, dokumentieren (48;49).

### **1.3 Konsequenzen der krankheitsassoziierten Mangelernährung für den Patienten: Morbidität und Mortalität**

Die Konsequenzen der krankheitsassoziierten Mangelernährung für betroffene Patienten sind vielfältig. Mangelernährung bedingt einen ungünstigeren Krankheitsverlauf, eine höhere (Ko-)Morbidität und Mortalität sowie eine beeinträchtigte Lebensqualität (3).

Die krankheitsassoziierte Mangelernährung übt einen signifikanten Einfluss auf die Rekonvaleszenz nach Krankheit, Operation sowie Verletzung aus (6;50) und ist generell mit einem höheren postoperativen Risiko insbesondere für nosokomiale Infektionen, verzögerte Wundheilung und Wundheilungsstörungen assoziiert (51-58).

Infolge der erhöhten Morbidität ist sowohl die Behandlungs- als auch die stationäre Liegedauer von mangelernährten Patienten erhöht (44;46;59-62). Entsprechend einer eigenen aktuellen Übersichtsarbeit weisen mangelernährte Patienten im Vergleich zu wohlernährten Patienten eine um 40 bis 70 Prozent verlängerte Krankenhausverweildauer auf (3).

Im Verlauf von akut einsetzenden Ereignissen wie Hüftfraktur (50;63) oder Schlaganfall (64), bzw. nach operativen Eingriffen wie Thorakotomie (65) oder Lungenresektion (66), kardialen Eingriffen (67) sowie Organtransplantationen (68-70) ist eine enge Beziehung zwischen krankheitsbedingter Mangelernährung und erhöhter Mortalität beschrieben worden. Mangelernährte Intensivpatienten haben eine höhere Komplikationsrate und weisen eine erhöhte Mortalität auf (71). Patienten, die sich mangelernährt einer Chemotherapie unterziehen, zeigen eine deutlich geringere Ansprechrate auf Chemotherapeutika (72-75) und erfahren somit eine schlechtere Prognose. Aber auch im Rahmen von chronischen Krankheiten wie Leberzirrhose

(70;76;77), terminaler Niereninsuffizienz (78;79), chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (80-83) oder HIV/AIDS (84;85) ist die krankheitsassoziierte Mangelernährung mit einer signifikant höheren Sterblichkeit assoziiert.

## **1.4 Methoden zur Erfassung einer krankheitsassoziierten Mangelernährung und zur Beurteilung des Ernährungszustandes**

### **1.4.1 Screening auf Mangelernährung**

Die Methoden zur Diagnostik einer krankheitsassoziierten Mangelernährung müssen vor allem im stationären Bereich dem Anspruch gerecht werden, schnell, zuverlässig und zeitnahe das Risiko einer Mangelernährung einzuschätzen. Ein niedriger Body Mass Index (Körpergewicht [kg]/ Körpergröße [m]<sup>2</sup>), der von der WHO global als Kriterium einer Unterernährung (BMI < 18,5) herangezogen wird, eignet sich nicht, um eine krankheitsassoziierte Mangelernährung zuverlässig abzubilden. Der BMI setzt die Körpermasse in Relation zur Körpergröße und gilt somit am ehesten als Maß für Ernährungsdefizite, die auf eine pure Unterversorgung zurückzuführen sind. In westlichen Ländern, die von einer zunehmenden Adipositasprävalenz geprägt sind, gilt hingegen, unabhängig vom BMI, der schwere, unbeabsichtigte Gewichtsverlust (> 10 Prozent innerhalb der vorangegangenen sechs Monate) als Indikator für katabole Prozesse und somit als Leitsymptom der krankheitsassoziierten Mangelernährung. Darüber hinaus können Ödeme den BMI beeinträchtigen, was des Weiteren zu seiner Unspezifität beiträgt.

Zahlreiche mehr oder minder komplexe Screening-Methoden sind entwickelt worden, die jedoch nicht nur teilweise Einzug in den klinischen Alltag gehalten haben. Die Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) empfiehlt in ihrer S3 Leitlinie (86) drei Screeninginstrumente für den stationären (Nutritional Risk Score, NRS-2002) und ambulanten Bereich (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST) sowie ein Instrument für geriatrische Langzeitpflegeeinrichtungen (Mini Nutritional Assessment, MNA). Diese Instrumente sind vorwiegend so beschaffen, dass sie verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mangelernährung, wie etwa Gewichtsverlust, Abnahme des BMI, verringerte Nahrungsaufnahme und Krankheitsschwere berücksichtigen.

Die Methode zur Diagnostik der krankheitsassoziierten Mangelernährung, die in den von dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten Verwendung fand, ist jedoch der von Detsky und Kollegen (87) entwickelte Subjective Global Assessment (SGA), welcher von der Amerikanischen Gesellschaft für Parenterale und Enterale Ernährung empfohlen wird. Der SGA besteht aus einer Kombination anamnestischer Daten und einer körperlichen Untersuchung, weshalb er eine Sonderstellung unter den Screening- und Assessmentverfahren einnimmt. Da keine numerische Gewichtung der einzelnen Parameter vorgenommen wird, ist der SGA im strengen Sinne auch kein Score, sondern eine subjektive Einschätzung des Ernährungszustands, wobei jedoch die Einteilung in die Kategorien „gut ernährt“ (SGA A), „mild oder moderat mangelernährt/mit Verdacht auf Mangelernährung“ (SGA B) oder „schwer mangelernährt“ (SGA C) nach festgelegten Anweisungen vorgenommen werden muss. Der SGA ist in zahlreichen Studien validiert und gilt als eine der besten klinischen Methoden, um das Vorliegen einer Mangelernährung zu erfassen. Die Klassifizierung SGA C wird auch in den Leitlinien der ESPEN als Maß für eine schwere Mangelernährung anerkannt.

#### **1.4.2 Die Bioelektrische Impedanzanalyse zur Erfassung der Körperzusammensetzung**

Eine Veränderung des Ernährungszustands geht erfahrungsgemäß immer mit einer Veränderung der Körperzusammensetzung einher, so dass die Zusammensetzung des Körpers eine zentrale Größe der Ernährungsmedizin ist. Veränderungen der Körperzusammensetzung im Sinne einer reduzierten Muskelmasse oder Körperzellmasse sind eng mit Funktionseinbußen und einer verschlechterten Prognose korreliert (84;88). Die Erfassung der Körperzusammensetzung ermöglicht es außerdem, Veränderungen der Körperkompartimente auch bei gleich bleibendem Gewicht darzustellen.

Es gibt für die Erfassung der Körperzusammensetzung mehrere validierte Goldstandardmethoden, die jedoch aufgrund von Kosten, Aufwand, Invasivität oder Strahlenbelastung für die klinische Routine nicht geeignet sind. Hierzu zählen beispielsweise die In-Vivo-Neutronenaktivierung für die Ermittlung des Ganzkörperproteins, Unterwasserwiegen oder Air Displacement Plethysmographie für die Bestimmung des Körperfetts und die Isotopendilution für die Messung des Ganzkörperwassers. Diese Methoden sind der Forschung vorbehalten.

Die Bioelektrische Impedanzanalyse hingegen ist eine kostengünstige, nicht invasive Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, welche sich ambulant oder in der Klinik als so genannte „bedside“ Methode gut einsetzen lässt. Sie basiert auf der Messung des Widerstands des Körpers gegen einen schwachen elektrischen Wechselstrom zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. In einer vereinfachten Betrachtungsweise leiten Elektrolyt- und flüssigkeitsreiche Gewebe (Flüssigkeitskompartimente) den Wechselstrom weiter, die Zellmembranen fungieren aufgrund ihrer Lipiddoppelschicht hingegen als Isolator (89).

Die Impedanz  $Z$  ist dabei der ermittelte Ohm'sche Gesamtwiderstand in einem elektrischen Wechselstromfeld mit konstanter Stromstärke, welches beim Menschen üblicherweise über eine tetrapolare Elektrodenanordnung erzeugt wird (90). Die Impedanz besteht aus zwei Teilwiderständen, der Resistanz ( $R$ ) und der Reaktanz ( $X_c$ ). Die Resistanz ist der reine Ohm'sche 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. Durch eine phasensensitive Elektronik wird die Unterscheidung der Teilwiderstände  $R$  und  $X_c$  möglich, weil Kondensatoren im Wechselstromkreis eine Zeitverschiebung zwischen Spannungsmaximum und Strommaximum bewirken. Da es sich um Summenvektoren handelt, lässt sich die Phasenverschiebung als Winkel (Phasenwinkel  $\phi$ ) berechnen.

Zur Berechnung der Körperzusammensetzung sind unter Verwendung unterschiedlicher Referenzmethoden zahlreiche Algorithmen für unterschiedliche Populationen entwickelt worden. Mit Hilfe der ermittelten Widerstandswerte Resistanz und Reaktanz sowie personenbezogenen Parametern wie Körpergewicht und –größe, Geschlecht und Alter kann anschließend mit Hilfe von Regressionskoeffizienten der Wassergehalt des Körpers ermittelt werden. Physikalische Grundlage ist die Formel  $V = \rho \times L^2 / R$ , wobei  $\rho$  der spezifische Widerstand des Leiters und  $L$  die Länge des Leiters (Körpers) ist. Vereinfacht betrachtet, wird die fettfreie Masse (FFM) unter Annahme eines konstanten Hydrierungsgrades von 73 Prozent aus dem Ganzkörperwasser ermittelt, die Fettmasse wird jedoch lediglich aus der Differenz zwischen Körpergewicht und fettfreier Masse abgeleitet. Die Reaktanz und der Phasenwinkel werden zur Berechnung der Körperzellmasse ( $FFM \times 0,29 \times \ln$  des Phasenwinkels bei 50 kHz) verwendet; aus der Differenz der Körperzellmasse zur Körpermagermasse wird die extrazelluläre Masse errechnet (77).

Bei Störungen des Hydratationszustandes wie Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen oder Adipositas verlieren allgemeine Formeln zur Berechnung der Körperkompartimente, welche an einer Population von gesunden, schlanken Probanden validiert worden sind, somit ihre Gültigkeit. Die Interpretation der BIA-Ergebnisse darf demnach nicht unkritisch erfolgen.

### **1.4.3 Die Bedeutung der Impedanzparameter und der Bioelektrischen Vektorenanalyse**

Aufgrund der Unzulänglichkeit der Berechnung der Körperkompartimente mit Hilfe der BIA bei gewissen Krankheitsbildern (91) haben die im Rahmen der Impedanzmessung erhobenen Rohwerte, insbesondere der Phasenwinkel, zunehmend an wissenschaftlicher Aufmerksamkeit gewonnen.

Die Interpretation der Teilwiderstände bzw. des Phasenwinkels unterliegt im Vergleich zur Berechnung der Körperkompartimente nicht den Formel inhärenten Fehlerquellen und erlaubt außerdem gewichtsunabhängige Aussagen. Der Phasenwinkel berechnet sich direkt aus Reaktanz und Resistanz  $[(X_c/R) \times 180^\circ/\pi]$  und liefert damit Informationen über den Zustand der Gewebshydratation sowie die Integrität der Zellmembranen und der interzellulären Verbindungen. Die genaue Bedeutung des Phasenwinkels ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Studienergebnisse legen jedoch den Schluss nahe, dass ein hoher Phasenwinkel mit einer hohen Anzahl an intakten Zellmembranen und einer guten Zellfunktion assoziiert ist (92;93) und damit als globaler Marker des Gesundheitszustandes interpretiert werden kann (94). Ein niedriger Phasenwinkel wurde zudem als Indikator einer klinisch relevanten Mangelernährung interpretiert, die durch eine Steigerung der extrazellulären Masse und einer gleichzeitigen verringerten Körperzellmasse sowie durch einen funktionellen Verlust gekennzeichnet ist (95). Was den Phasenwinkel als klinischen Marker auszeichnet, ist dessen hohe prognostische Aussagekraft. Ein niedriger Phasenwinkel zeigte sich in Studien bei Patienten mit HIV-Erkrankung (96;97), Krebserkrankungen (98-103), Leberzirrhose (95), amyotropher Lateralsklerose (104), systemischer Sklerose (105) sowie bei Dialysepatienten (106-108) und chirurgischen Patienten (109) als hervorragender Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf (Überlebenszeit, Progression der Erkrankung, Auftreten postoperativer Komplikationen).



Eine weitere Betrachtungsweise der Impedanzparameter erlaubt die Bioelektrische Impedanzvektoranalyse (BIVA). In diesem Modell nach Piccoli et al. (110) werden die Parameter Resistanz und Reaktanz ins Verhältnis zur Körpergröße (H) gesetzt ( $R/H$  bzw.  $X_c/H$ ) und unabhängig vom Körpergewicht betrachtet. Die Darstellung erfolgt dabei als bivariater Vektor in einem Koordinatensystem, dem Vektorgraphen. Die Lage des Vektors gibt Aufschluss über Hydratation und Körperzellmasse. Vereinfacht erklärt, führt eine geringere Resistanz zu einer Verkürzung des Vektors und reflektiert dabei einen Flüssigkeitsüberschuss. Eine verringerte Hydrierung bis hin zur Exsikkose bewirkt hingegen einen längeren Vektor. Veränderungen der Reaktanz verursachen eine Wanderung des Vektors nach oben oder unten. Eine niedrigere Reaktanz ist als eine verminderte Körperzellmasse zu interpretieren, eine höhere Reaktanz lässt wiederum auf eine höhere Anzahl an Körperzellen schließen (111). Die BIVA ermöglicht somit eine detaillierte Betrachtung des Hydratationszustands (Exsikkose, Hyperhydratation) sowie der Körperzellmasse (reduziert, erhöht) im Vergleich zur alleinigen Betrachtung des Phasenwinkels. Damit ist die Differenzierung zwischen adipösen (hoher Phasenwinkel, kurzer Vektor) und athletischen Individuen (hoher Phasenwinkel, langer Vektor) ebenso möglich, wie die Unterscheidung zwischen kachektischen (niedriger Phasenwinkel, kurzer Vektor) und schlanken Individuen (niedriger Phasenwinkel, langer Vektor). Im Vektorgraph lassen sich zudem einzelne Werte auch im Vergleich zu Referenzkollektiven darstellen, was eine sofortige Beurteilung der Patienten erlaubt. Diese Referenzkollektive werden üblicherweise in Form von drei Toleranzellipsen entsprechend der 50., 75. und 95. Referenzperzentile gesunder Populationen dargestellt, um den Abstand des individuellen Messwerts von den Referenzperzentilen zu beurteilen. Für Deutschland existieren alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierte Referenzwerte (112). Andererseits sind durch die Angabe von mittleren Vektoren Darstellung und Vergleich von Gruppen möglich.

## 2 Eigene Arbeiten

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden sechs Originalarbeiten vorgestellt, die im Rahmen von Querschnittstudien und randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien folgende Fragestellungen untersuchen:

- 1) Welche Bedeutung hat die krankheitsassoziierte Mangelernährung auf die Lebensqualität bei Tumorpatienten und bei Patienten mit benignen Grunderkrankungen?
- 2) Welchen Einfluss übt die krankheitsassoziierte Mangelernährung auf die Muskelfunktion bei Tumorpatienten aus? Am Beispiel der
  - a. maximalen Handkraft
  - b. maximalen Knieextensionskraft
  - c. und des expiratorischen Spitzenflusses
- 3) Wie verändert sich die Körperzusammensetzung am Beispiel der Impedanzparameter bei einer krankheitsassoziierten Mangelernährung?
  - a. Wie stellt sich die krankheitsassoziierte Mangelernährung in der Impedanzvektorenanalyse dar?
  - b. Welchen Zusammenhang gibt es zwischen den Impedanzparametern und der Muskelfunktion?
  - c. Inwiefern spielen die Impedanzparameter eine Rolle für die Lebensqualität?
  - d. Welche prognostische Bedeutung haben die mit der Bioelektrischen Impedanzanalyse erfassten Rohwerte (Phasenwinkel)?
- 4) Welchen Einfluss hat eine poststationäre Intervention mit Trinknahrung bei mangelernährten Patienten mit benignen Grunderkrankungen auf Muskelfunktion, Lebensqualität und Impedanzparameter sowie die stationäre Wiederaufnahmerate?

## **2.1 Einfluss der krankheitsassoziierten Mangelernährung auf die Lebensqualität bei Patienten mit benignen gastroenterologischen Erkrankungen**

Kristina Norman, Henriette Kirchner, Herbert Lochs, Matthias Pirlich. Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. World Journal of Gastroenterology 2006; 12(21): 3380-3385.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Lebensqualität anhand des Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey (SF-36) bei 200 Patienten mit benignen gastroenterologischen Erkrankungen (34,5 Prozent mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und 30,5 Prozent mit Leberzirrhose) untersucht. Es konnte insgesamt eine beeinträchtigte Lebensqualität bei allen Patienten im Vergleich zu Normwerten festgestellt werden. Mangelernährte Patienten zeigten zudem eine signifikante Verschlechterung von sieben der acht Skalen des Fragebogens. Patienten mit Leberzirrhose wiesen eine insgesamt bessere Lebensqualität als Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auf, bei einer Mangelernährung zeigte sich jedoch eine stärkere Beeinflussung der Lebensqualität bei den Patienten mit Leberzirrhose als bei den Patienten mit CED.

## **2.2 Krankheitsassoziierte Mangelernährung ist ein unabhängiger Risikofaktor für verringerte Muskelkraft und physische Lebensqualität bei onkologischen Patienten**

Kristina Norman, Nicole Stobäus, Christine Smoliner, Daniela Zocher, Ramona Scheufele, Luzia Valentini, Herbert Lochs, Matthias Pirlich. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clinical Nutrition* 29 (2010) 586-591.

In dieser Arbeit wurden Determinanten der Muskelfunktion der oberen und unteren Extremitäten und der unterstützenden Atemmuskulatur sowie der physischen Lebensqualität des EORTC QLQ-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire) bei 189 konsekutiv aufgenommenen Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen untersucht.

Dafür wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, krankheitsbedingter Mangelernährung (erfasst mit Hilfe des SGA), BMI, Krankheitsstadium nach UICC, Tumorlokalisierung, Behandlungsart, Anzahl der Komorbiditäten und der täglich eingenommenen Medikamente in einer Regressionsanalyse nach dem Generalisierten Modell, welche eine Analyse numerischer und kategorialer Variablen erlaubt, auf maximale Handkraft, Knieextensionskraft und expiratorischen Spitzenfluss und die physische Funktionsskala des EORTC QLQ-30 untersucht.

Es konnte festgestellt werden, dass nach den biologischen Parametern Alter und Geschlecht, die auch bei gesunden Probanden die stärksten Einflussfaktoren darstellen, die krankheitsassoziierte Mangelernährung den größten Einfluss auf die Muskelkraft hatte (Schätzer der Effektgröße in Prozent: Handkraft: 11%,  $p < 0,001$ ; Knieextensionskraft: 12%,  $p < 0,001$ ; expiratorischer Spitzenfluss 30%,  $p = 0,008$ ). Der Einfluss auf die physische Funktionsskala war ebenfalls signifikant (19%,  $p < 0,0001$ ). Die untersuchten Krankheitsparameter zeigten in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss. Es kann geschlussfolgert werden, dass krankheitsassoziierte Mangelernährung einen signifikanten und unabhängigen Risikofaktor für eine verringerte Muskelfunktion darstellt.

### **2.3 Die krankheitsassoziierte Mangelernährung ist mit einer veränderten Zellmembranintegrität bzw. mit einer geringeren Anzahl intakter Zellmembranen assoziiert**

Kristina Norman, Christine Smoliner, Anne Kilbert, Luzia Valentini, Herbert Lochs and Matthias Pirlich. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the bioelectrical impedance vector analysis. *British Journal of Nutrition* (2008) 100, 590–595.

Da die klassische Berechnung der Körperzusammensetzung mit Hilfe der Bioelektrischen Impedanzanalyse gerade bei kranken und mangelernährten Populationen mit Einschränkungen behaftet ist, wurde in dieser Arbeit die Darstellung der krankheitsassoziierten Mangelernährung in der Bioelektrischen Impedanzvektorenanalyse untersucht, einem Koordinatensystem in dem die erfassten Teilwiderstände direkt dargestellt werden.

Dazu wurden 242 Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen rekrutiert, wovon 94 als moderat und 50 als schwer mangelernährt eingeschätzt wurden. In der Vektorenanalyse wiesen alle Patienten eine vergleichbare Hydratation ( $R/H$ ) auf, aber es wurde eine signifikant verringerte Körperzellmasse ( $X_c/H$ ) bei den mangelernährten Patienten beobachtet. Dadurch ergab sich eine signifikante Vektormigration zwischen der Gruppe der wohlernährten bzw. moderat Mangelernährten (SGA A/B) und der Gruppe der schwer mangelernährten Patienten (SGA C) (113). Diese für eine katabole Situation charakteristische Vektormigration wurde jedoch nicht beobachtet, wenn das Kollektiv lediglich nach BMI-Klassen stratifiziert wurde. Dies deutet darauf hin, dass akute Mangelernährung im Gegensatz zum reinen Untergewicht mit einer Störung der Zellmembranintegrität bzw. einer geringeren Anzahl intakter Zellmembranen assoziiert ist.

## 2.4 Die Bioelektrische Vektorenanalyse als Ausdruck der Muskelkraft

Kristina Norman, Matthias Pirlich, Janice Sorensen, Pia Christensen, Martin Kemps, Tatjana Schütz, Herbert Lochs, Jens Kondrup. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clinical Nutrition* 28 (2009) 78–82.

Als Nächstes wurde der Zusammenhang zwischen den in der BIVA dargestellten Teilwiderständen Reaktanz/H und Resistanz/H und der Handkraft untersucht. Dafür wurden die Daten von insgesamt 363 stationären Patienten aus Berlin und Kopenhagen gesammelt. Die Patienten wurden ihren Handkraftwerten entsprechend in Quintilen unterteilt und diese Gruppen im Vektorgraph analysiert. Dabei konnte eine signifikante Vektormigration zwischen den Gruppen beobachtet werden. In einer Regressionsanalyse zeigte sich nach Adjustierung der Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, sowie Zentrum) ein entsprechend signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Teilwiderständen und der Handkraft (Beta-Koeffizienten für Resistanz/H: - 0,063 und Reaktanz/H: 0,573,  $p < 0,0001$ ). Damit sind eine Zunahme der Körperzellmasse bzw. –integrität und eine Normalisierung der Hydratation mit einer Steigerung der Handkraft assoziiert.

## **2.5 Der Bioelektrische Phasenwinkel als unabhängiger Prädiktor einer beeinträchtigten Lebensqualität, Muskelfunktion und 6-Monatsmortalität**

Kristina Norman, Nicole Stobäus, Daniela Zocher, Anja Bosy-Westphal, Antje Szramek, Ramona Scheufele, Christine Smoliner and Matthias Pirlich. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. American Journal of Clinical Nutrition 2010;92:612–9.

In dieser Studie wurde untersucht, inwiefern der bioelektrische Phasenwinkel, der Arktan des Quotienten der Teilwiderstände Reaktanz und Resistanz, ein geeigneter Indikator eines verschlechterten Zustands und der 6-Monatsmortalität bei 399 Tumorpatienten ist. Es konnte gezeigt werden, dass ein Phasenwinkel unter der fünften Referenzperzentile der deutschen alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierten Normwerte mit signifikant schlechterer Muskelkraft, Funktionalität und verringerter Lebensqualität assoziiert war. Außerdem zeigte sich in einer Regressionsanalyse nach dem Generalisierten Modell der nach Normwerten standardisierte Phasenwinkel als stärkster, unabhängiger Prädiktor der 6-Monatsmortalität, der krankheitsassoziierten Mangelernährung und der Globalen Funktionsskalen des EORTC QLQ - 30 Fragebogens.

Diese Daten lassen den Schluss zu, dass sich die fünfte Referenzperzentile der Phasenwinkelnormwerte als objektiver, klinisch-relevanter Cut-off-Parameter eignet, um Risikopatienten zu identifizieren.

## **2.6 Die Therapie mit oraler Trinknahrung verbessert Muskelfunktion und Lebensqualität bei mangelernährten Patienten mit benigner, gastroenterologischer Grunderkrankung**

Kristina Norman, Henriette Kirchner, Manuela Freudenreich, Johann Ockenga, Herbert Lochs, Matthias Pirlich. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease—A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition* (2008) 27, 48–56.

Diese kontrolliert-randomisierte Interventionsstudie untersuchte den Effekt einer poststationären, dreimonatigen Intervention mit oraler Trinknahrung und Diätberatung bei Entlassung vs. nur Diätberatung (Kontrollgruppe) bei Entlassung bei 80 mangelernährten Patienten mit benignen Grunderkrankungen. Dabei zeigte sich in der Interventionsgruppe (n=38) eine signifikante Verbesserung der Handkraft und des expiratorischen Spitzenflusses und eine gleichzeitige signifikante Zunahme der Lebensqualität (sechs von acht Skalen), während sich diese Parameter in der Kontrollgruppe (n=42) im Rahmen der Studie nicht veränderten. Des Weiteren wurde eine signifikant erhöhte Wiederaufnahmerate bei den Kontrollpatienten innerhalb der drei Monate verzeichnet (20 vs. 10 in der Interventionsgruppe,  $p = 0,041$ )



### **3 Diskussion**

Die krankheitsassoziierte Mangelernährung gehört zu den bedeutenden klinischen Problemen mit ernstzunehmenden Folgen für Morbidität und Mortalität. Trotz der Aufmerksamkeitsarbeit der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) mit ihrer Stichtag-Prävalenzerfassung NutritionDay 2006-2010 (114) und der Resolution des Ministerkommittees des Europarats über die Verpflegung und Ernährungsversorgung in Krankenhäusern aus dem Jahre 2003 (48;115) ist die Prävalenz immer noch bei ca. 27 Prozent in Deutschland, wie unsere Multizenterstudie *German Hospital Malnutrition Study* an 13 Kliniken zeigte. Diese Prävalenz ist vergleichbar mit den aktuellen europäischen Daten des NutritionDay, wonach 27 Prozent der 21.007 untersuchten stationären Patienten ein ernährungsbedingtes Risiko aufweisen (114). Durch den hohen Kostendruck und zunehmende Arbeitsbelastung im DRG-System besteht die Gefahr, dass die krankheitsassoziierte Mangelernährung weiterhin ein nicht erkanntes und somit unbehandeltes Problem bleibt. Es bedarf überzeugender Daten, dass krankheitsassoziierte Mangelernährung ein eigenständiges Problem darstellt und daher eine adäquate Ernährungstherapie vonnöten ist, um den klinischen Verlauf betroffener Patienten zu verbessern.

#### **3.1 Prävalenz und Definitionsproblem**

Das Fehlen einer einheitlichen Definition der krankheitsassoziierten Mangelernährung und diagnostischer Standards zur Erfassung des Ernährungszustands stellt ein großes Problem in der Bewusstmachung der Bedeutung dar. Dies erklärt zum Teil die unterschiedlichen Prävalenzen in den Querschnittstudien seit 1990, die wir in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst haben (3). Während der gewichtete Mittelwert der Länder mit vergleichbarem sozioökonomischen Hintergrund bei 31,4 Prozent lag, rangierte die Häufigkeit in Europa zwischen sieben und 46 Prozent. Dies lässt sich maßgeblich auf die unterschiedliche Methodik zurückführen, die in den Studien verwendet wurde. Besonders in älteren Studien wurden vielfach komplizierte Scores verwendet, die aufgrund ihrer unbestrittenen prognostischen Bedeutung Laborparameter wie beispielsweise Serumalbumin (Nutritional Risk Index) (116) und Lymphozytenanzahl

(Likelihood of Malnutrition Score) (59) mit berücksichtigen. Da Laborparameter vielfach krankheitsbedingt verändert sind, kann etwa Albumin nur bei Abwesenheit renaler (117) oder hepatischer Dysfunktion (118) als Indikator einer Mangelernährung gewertet werden. Außerdem sind Laborwerte mit Kosten verbunden und stehen nicht zeitnah zur Verfügung, sodass diese Scores kaum Eingang in die klinische Routine gefunden haben. Des Weiteren kamen in den Studien auch vermehrt anthropometrische Parameter zum Einsatz, wie beispielsweise BMI, Oberarmumfang und Trizephshautfalte bei McWhirter et al. (44) und Corish et al. (60). Die WHO empfiehlt einen BMI  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  als Indikator für Unterernährung. In Ländern mit Nahrungsüberfluss und übergewichtiger Bevölkerung ist der BMI jedoch ein ungeeignetes Kriterium für die Diagnose einer krankheitsassoziierten Mangelernährung. Laut der Nationalen Verzehrstudie II gelten in Deutschland 66 Prozent der Männer und 50,6 Prozent der Frauen als übergewichtig, davon sind 20,5 Prozent der Männer und 21,2 Prozent der Frauen sogar adipös. Das bedeutet, dass die Mehrzahl der Patienten auch bei Katabolie mit ausgeprägtem Gewichtsverlust den Grenzwert von  $18,5 \text{ kg/m}^2$  nicht erreichen wird. Vielmehr gilt deshalb der unbeabsichtigte Gewichtsverlust als Indikator der Katabolie (5;119;120), weswegen er in den empfohlenen Instrumenten zur Erfassung des Ernährungszustandes (SGA, NRS-2002, MNA, MUST) als Kernpunkt integriert ist und sich auch als Leitsymptom in den neuen Konsensusdefinitionen der Kachexie wiederfindet (12;13;121).

### **3.2 Die Beziehung zwischen Krankheit und Mangelernährung: Ist Mangelernährung ein unabhängiger Einflussfaktor auf Muskelfunktion, Lebensqualität und Mortalität der Patienten?**

Ein weiteres grundsätzliches Problem für die Akzeptanz krankheitsassoziierter Mangelernährung besteht in der engen Wechselwirkung zwischen Krankheit und Mangelernährung. Es ist unumstritten, dass eine zunehmende Krankheitsschwere mit einem höheren Risiko einer Mangelernährung assoziiert ist, wie es beispielsweise bei chronischen Lebererkrankungen der Fall ist (122;123). Da sich jedoch Ursache und Wirkung nicht leicht voneinander trennen lassen, wird Mangelernährung oftmals lediglich als Begleitphänomen einer Erkrankung betrachtet, die unter Umständen keiner eigenständigen Behandlung bedarf. Die Konsequenzen der Mangelernährung

werden somit vielfach der Grunderkrankung zugeschrieben. Dabei ist es durch sorgfältige Studiendesigns und differenzierterer Analyse zum Teil möglich, den Einfluss der krankheitsassoziierten Mangelernährung per se nachzuweisen.

### **3.2.1 Muskelfunktion**

Verringerte Muskelkraft ist ein prominentes Phänomen der krankheitsassoziierten Mangelernährung, da es bei kataboler Stoffwechsellage bzw. zu geringer Proteinaufnahme zu einem Abbau der Skelettmuskulatur, der größten Proteinreserve des Körpers, kommt (124). Diese Veränderungen führen neben einer beeinträchtigten Muskelmorphologie (125;126) auch zu einer messbaren Verringerung der Muskelkraft (127-130). Dabei gilt die Muskelfunktion als besonders sensibler Marker von Ernährungsdefiziten, denn die Veränderungen der Muskelkraft treten bei Mangelernährung charakteristischerweise zu einem viel früheren Zeitpunkt auf als signifikante Veränderungen der Körperzusammensetzung messbar werden (128;129). Nach adäquater Nahrungsaufnahme scheint sich die Muskelfunktion auch früher als Laborwerte oder anthropometrische Parameter zu normalisieren (131).

Eine Verringerung der Muskelfunktion ist mit weitreichenden Folgen assoziiert: der funktionelle Zustand ist insgesamt beeinträchtigt, was eine verzögerte Mobilisation und Rekonvaleszenzdauer, sowie in weiterer Folge längere Krankenhausaufenthalte mit sich bringen kann (132-135). Besonders bei älteren Menschen ist eine beeinträchtigte Muskelkraft von hoher Relevanz, da sie u.a. eine höhere Sturzneigung bedingt und somit zum Verlust der Selbstständigkeit beiträgt (136;137).

Obwohl die Handkraftmessung lediglich eine einfache isometrische Kraftmessung der oberen Extremitäten ist und nicht als Alleinmarker des funktionellen Status herangezogen werden bzw. synonym mit Parametern der Muskelfunktion der unteren Extremitäten verwendet werden darf, verfügt sie über eine hohe prognostische Aussagekraft in Bezug auf den kurzfristigen klinischen Verlauf sowie die Langzeitprognose (132).

In unserer Untersuchung zu den Determinanten der Muskelfunktion bei 189 Tumorpatienten ist es gelungen, einen unabhängigen Einfluss der krankheitsassoziierten Mangelernährung zu belegen (138). Nach den stärksten biologischen Determinanten Alter und Geschlecht war die Muskelfunktion der oberen wie die der unteren Extremitäten - gemessen anhand der Handkraft, Knieextensionskraft sowie des expiratorischen Spitzenflusses - am stärksten von

der krankheitsassoziierten Mangelernährung abhängig. Die in diesem Modell verwendeten Krankheitsparameter wie Stadium der Krebserkrankung nach UICC, Tumorlokalisierung oder Anzahl der Komorbiditäten wiesen keinen signifikanten Einfluss auf die Muskelfunktion auf. Lediglich die Anzahl der täglich konsumierten Medikamente war ein Prädiktor für die Knieextensionskraft. Wurde die krankheitsassoziierte Mangelernährung jedoch aus dem Modell ausgeschlossen, so waren Krankheitsschwere und Tumorlokalisierung ebenfalls mit einem signifikanten Einfluss auf die Muskelfunktion assoziiert. Es lässt sich somit schlussfolgern, dass die krankheitsassoziierte Mangelernährung einen Einfluss auf die Muskelkraft ausübt, der über den der Grunderkrankung hinausgeht.

Damit konnten auch die Ergebnisse unserer früheren Untersuchung an 287 stationären Patienten bestätigt werden, in der mangelernährte Patienten (SGA B oder C) auch stratifiziert nach ihren BMI-Klassen signifikant geringere Handkraftwerte als gut ernährte Patienten (SGA A) erzielten (130). In dieser Studie erwies sich die Körperzellmasse in einem Regressionsmodell als signifikanter Prädiktor der Handkraft. Da die mit Hilfe der Bioelektrischen Impedanzanalyse errechnete Körperzellmasse maßgeblich vom Phasenwinkel abhängig ist ( $FFM \times 0,29 \times \ln$  des Phasenwinkels bei 50 kHz) (68;77), haben wir in einer weiteren Studie bei einem größeren onkologischen Studienkollektiv den Zusammenhang zwischen Phasenwinkel und Handkraft untersucht (150). In dem verwendeten Regressionsmodell wurden potentielle Risikofaktoren wie Tumorart, Krankheitsschwere nach UICC und Behandlungsart sowie Alter, Geschlecht, BMI, Ernährungszustand nach SGA und Phasenwinkel eingeschlossen. Dabei zeigten Phasenwinkel und Ernährungszustand unabhängig voneinander einen signifikanten Einfluss auf die Muskelfunktion. Das lässt vermuten, dass der Phasenwinkel mehr als ein reiner Indikator des Ernährungszustandes ist.

### **3.2.2 Lebensqualität**

Die Erfassung der Lebensqualität ist mittlerweile fester Bestandteil der medizinischen Forschung. Das Interesse an der Lebensqualität als primärer oder sekundärer Endpunkt für Interventionsstudien wurde unter anderem durch Innovationen auf dem Gebiet der Tumorforschung ausgelöst, die neben Behandlungserfolgen auch intensive Nebenwirkungen mit sich gebracht haben.

Die Lebensqualität stellt ein komplexes multifaktorielles Konstrukt dar, das von der WHO als Wahrnehmung der eigenen Stellung im Leben unter Berücksichtigung des umgebenden Kultur- und Wertesystems bzw. den Zielen und Erwartungen, definiert wird. Diese Mehrdimensionalität der Lebensqualität verdeutlicht, wie schwierig es sein kann, eine etwaige Beeinträchtigung auf einzelne Ursachen zurückzuführen. Um diesem Problem gerecht zu werden, wurden Messinstrumente entwickelt, die hauptsächlich auf drei Bereiche fokussieren: das körperliche, emotionale und soziale Wohlergehen.

Ein Zusammenhang zwischen einem schlechten Ernährungszustand und einer beeinträchtigten Lebensqualität wurde früh bei Hämodialyse-Patienten (139;140), chirurgischen Patienten (141), älteren Patienten (142;143) sowie onkologischen Patienten festgestellt (74;144-146). Da ähnliche Daten für Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen, die ein hohes Risiko für Mangelernährung haben, nicht vorlagen, untersuchten wir mit Hilfe des validierten SF-36 Fragebogens den Zusammenhang zwischen Lebensqualität und krankheitsbedingter Mangelernährung an einem entsprechenden Kollektiv von 200 Patienten. Wir konnten zeigen, dass mangelernährte Patienten bei beinahe allen Skalen der erfassten Lebensqualität signifikant geringere Werte als gut ernährte Patienten aufwiesen. Dabei waren Patienten mit Leberzirrhose bei Vorliegen einer Mangelernährung stärker in ihrer Lebensqualität eingeschränkt als Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Eine Einschränkung der Aussagekraft dieser Arbeit liegt darin, dass der Einfluss der Mangelernährung auf die Lebensqualität nicht von dem der Krankheitsschwere zu trennen ist. Die mangelernährten Patienten wiesen auch durchgehend höhere Krankheitsschweren nach Child Pugh Score bzw. Crohn's Disease Activity Index auf.

Interessanterweise war die Lebensqualität in Bezug auf Schmerzen, soziales und emotionales Wohlergehen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand bei Patienten mit CED schlechter als bei Patienten mit Leberzirrhose. Obwohl die Patienten mit CED signifikant jünger waren, gab es anders als erwartet keine Unterschiede in Bezug auf die physischen Funktionsskalen. Berücksichtigt man die wesentlich bessere Überlebensrate bei CED, legt das den Schluss nahe, dass akute Symptome wie Diarrhöe und Schmerzen die Lebensqualität stärker beeinflussen als die mit einer schlechten Prognose assoziierte Krankheitsschwere. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Poupon und Kollegen bei Patienten mit biliärer Zirrhose, bei denen keine

Korrelationen zwischen den objektiven Krankheitsparametern wie Leberfunktionstests oder histologischen Befunden und der Lebensqualität festgestellt werden konnten (147). Auch bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom waren Schlafstörungen wesentlich stärker mit der Lebensqualität assoziiert als Tumormasse bzw. das Vorliegen eines hepatozellulären Versagens.(148).

Um den Einfluss des Ernährungszustands differenzierter von dem der Grunderkrankung zu trennen, untersuchten Ravasco und Kollegen die Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei 271 onkologischen Patienten unter Radiotherapie (145). Dabei erwies sich ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust neben der Tumorlokalisierung als stärkster Risikofaktor, gefolgt von der Protein- und Energieaufnahme, Zustand nach Operation sowie einer zusätzlichen Chemotherapie.

Dies veranlasste uns in einer Studie an onkologischen Patienten zu einer vergleichbaren Regressionsanalyse der Determinanten der physischen Lebensqualität (149). Wir konnten bei 189 Patienten mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen ebenfalls zeigen, dass die krankheitsassoziierte Mangelernährung ein signifikanter Einflussfaktor für die Lebensqualität darstellt. Den stärksten Einfluss hatte jedoch das Vorliegen einer Depression; von den weiteren Krankheitsparametern (Tumorlokalisierung, Behandlungsart) war in diesem Modell interessanterweise nur die Anzahl der täglich eingenommenen Medikamente signifikant mit der Lebensqualität assoziiert. Durch das Modell konnte allerdings lediglich 52 Prozent der Variabilität erklärt werden, was wiederum die Komplexität des Konstrukts Lebensqualität verdeutlicht.

Da der Einfluss auf die physische Lebensqualität beschränkt war, analysierten wir in einem zweiten Schritt den Einfluss der objektiv erfassbaren Muskelkraft. Beim Einschluss der Handkraft und Knieextensionskraft in das Regressionsmodell verlor der Ernährungszustand an Signifikanz, während die Knieextensionskraft als einziger Prädiktor der physischen Lebensqualität übrigblieb. Da der Ernährungszustand jedoch eine wesentliche Determinante der Muskelkraft ist, legt das den Schluss nahe, dass der Mechanismus des Einflusses der krankheitsassoziierten Mangelernährung auf die Lebensqualität maßgeblich über die Verringerung der Muskelfunktion zustande kommt.

In einer weiteren Arbeit an einem größeren onkologischen Kollektiv (n=399) haben wir anschließend die Beziehung zwischen dem bioelektrischen Phasenwinkel und der

physischen Lebensqualität untersucht (150). Grundlage dafür waren die Zusammenhänge zwischen Phasenwinkel und Muskelfunktion einerseits (95;150) und der Muskelfunktion und physischen Lebensqualität andererseits (149). Es zeigte sich, dass der Phasenwinkel unabhängig vom Ernährungszustand und der Muskelfunktion einen signifikanten Einfluss auf die physische Lebensqualität hatte. Dabei lassen sich die Ergebnisse einer kleinen retrospektiven Beobachtungsstudie bestätigen, die eine Assoziation zwischen Phasenwinkel und den physischen Funktionsskalen, der Fatigue sowie dem globalen Gesundheitszustand fanden (146).

### **3.2.3 Mortalität**

Auch die Beziehung zwischen krankheitsassoziierter Mangelernährung und Mortalität ist schwierig zu interpretieren. Da das Risiko der Mangelernährung bei vielen Krankheitsbildern mit dem Schweregrad der Erkrankung zunimmt (72;85;96;151), ist es durch die enge Wechselbeziehung zwischen Krankheit und Ernährungszustand beinahe unmöglich, die Folgen der Mangelernährung von den Folgen der zugrunde liegenden Erkrankung zuverlässig zu trennen.

So können auch viele der zahlreichen Arbeiten (68;70;152-158), die eine Assoziation zwischen krankheitsbedingter Mangelernährung und Mortalität gezeigt haben, keine Kausalität belegen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ist allerdings gezeigt worden, dass die Reduktion der Körperzellmasse bei mangelernährten Patienten selbst nach erfolgreicher Therapie durch eine Lebertransplantation mit einem signifikant verschlechterten postoperativen Verlauf assoziiert war (70).

Um die Auswirkungen auf die Mortalität differenzierter zu untersuchen und den Effekt des Ernährungszustands von dem der zugrunde liegenden Erkrankung zu trennen, bedarf es einer ausreichend hohen Fallzahl, einer sorgfältigen Erfassung potentieller Einflussfaktoren sowie einer etablierten Beurteilung der Krankheitsschwere. In einer Studie an 171 Patienten mit chronischem Herzversagen gelang es Anker et al (153) zu zeigen, dass ein Gewichtsverlust von über 7,5 Prozent in den vorangegangenen sechs Monaten mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert war. Dabei war der Gewichtsverlust ein von den etablierten Krankheitsparametern (Krankheitsschwere nach NYHA, linksventrikuläres Auswurfsvolumen, maximale Sauerstoffaufnahme, Alter und Plasma-Natrium) unabhängiger Einflussfaktor der 18 - Monats-Mortalität.

Diese Ergebnisse ließen sich später von derselben Arbeitsgruppe in einer großen Beobachtungsstudie bei Patienten mit chronischem Herzversagen bestätigen (119).

Dies veranlasste uns, die Risikofaktoren der Mortalität bei 399 onkologischen Patienten zu analysieren (150). Von den untersuchten Parametern (Krankheitsschwere nach UICC, Tumorart, Behandlungsart, Alter, Geschlecht sowie Ernährungszustand und Phasenwinkel) waren letztendlich nur die UICC Stadien III und IV, sowie Ernährungszustand und Phasenwinkel signifikante Prädiktoren der Mortalität. Damit konnte erneut gezeigt werden, dass die krankheitsassoziierte Mangelernährung einen unabhängigen Einfluss auf die Mortalität hat, der getrennt von dem Einfluss der Grunderkrankung zu werten ist.

### **3.3 Bioelektrische Impedanzanalyse zur Diagnostik krankheitsassozierten Mangelernährung: Neue Erkenntnisse**

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) findet seit über 30 Jahren zur Berechnung der Körperzusammensetzung Anwendung, da sie kostengünstig, einfach und nicht-invasiv ist. Da die Methode den Widerstand des Körpers gegen einen schwachen elektrischen Strom nutzt, und die weitere Ermittlung der Körperkompartimente auf geeignete Algorithmen beruht, gilt sie als indirekte Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Dadurch ergeben sich einige relevante Fehlerquellen: es müssen geeignete alters- und BMI-stratifizierte sowie populationsspezifische Formeln zur Berechnung des Ganzkörperwassers verwendet werden; außerdem muss eine konstante Hydrierung des Körpers angenommen werden, um vom ermittelten Ganzkörperwasser auf die fettfreie Masse schließen zu können. Die Übertragbarkeit von Formeln auf andere Populationen oder bestimmte Patientengruppen ist aufgrund verschiedener Einflussfaktoren häufig nicht möglich. Formeln, die beispielsweise an gesunden schlanken Probanden entwickelt wurden, führen zu einer Unterschätzung der Fettmasse und Überschätzung der fettfreien Masse bei Adipösen (159). Außerdem ist es notwendig, das Körpergewicht sowie die Körpergröße genau zu erfassen, da ansonsten die berechneten Körperkompartimente über- bzw. unterschätzt werden (160). Obwohl die BIA eine technisch einfache Methode mit sehr guter Reproduzierbarkeit darstellt, ist bei der Interpretation der Messergebnisse besondere Sorgfalt geboten.



Die mit der BIA erfassten Rohparameter dagegen unterliegen nicht den Formel-inhärenten Fehlern und sind aufgrund der prognostischen Aussagekraft in den letzten Jahren Gegenstand intensiver ernährungsmedizinischer Forschung geworden.

### **3.3.1 Bioelektrische Impedanzvektorenanalyse (BIVA) zur Erfassung der krankheitsassoziierten Mangelernährung**

Die BIVA hat sich bereits als eine sehr effektive Methode zur Bestimmung des Hydratationszustandes bei Patienten mit Nierenerkrankungen (161-163), Leberzirrhose (164) sowie intensivmedizinischen Patienten (165) erwiesen. Eine zuverlässige Berechnung der Körperzusammensetzung durch die BIA Parameter ist gerade bei diesen Patientenpopulationen im herkömmlichen Sinne sehr schwierig. Mit Hilfe der BIVA ist es jedoch beispielsweise möglich, Hämodialysepatienten zu identifizieren, die aufgrund eines kritischen Flüssigkeitsüberschusses ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. In der Studie von Nescolarde et al. war die Bestimmung des Hydratationszustandes durch die BIVA sogar der klinischen Einschätzung überlegen (161). Bei onkologischen Patienten spiegelt die Vektorenlage auch die Krankheitsschwere nach UICC wider (166).

Da eine krankheitsassoziierte Mangelernährung meist mit Veränderungen der Körperzusammensetzung assoziiert ist, war es nahe liegend, den Einfluss der krankheitsassoziierten Mangelernährung auf die BIA Parameter zu untersuchen. In einer Studie an 112 älteren Heimbewohnern konnten wir beobachten, dass die Einschätzung des Ernährungszustands anhand des Mini Nutritional Assessments (MNA) auch mit Veränderungen der nach Körpergröße stratifizierten Resistanz und Reaktanz einhergingen (167). Im Vektorgraphen kam es zu einer charakteristischen Migration der dargestellten MNA Gruppen. Die mittleren Vektoren der Gruppen MNA II und III (Risiko bzw. Vorliegen einer Mangelernährung) unterschieden sich signifikant von dem Mittelwerts-Vektor der gut ernährten Gruppe. Die Gruppen wiesen dabei eine vergleichbare Hydratation ( $R/H$ ) auf, aber eine signifikant verringerte Körperzellmasse ( $X_c/H$ ). Diese Studie lieferte den ersten Hinweis, dass eine krankheitsassoziierte Mangelernährung im Vektorgraphen darstellbar ist.

Das veranlasste uns dazu, auch Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen, die ein hohes Risiko für eine krankheitsassoziierte Mangelernährung

haben, mit Hilfe der BIVA genauer zu analysieren (113). Von den 242 eingeschlossenen Patienten waren laut dem Subjective Global Assessment (SGA) 39 Prozent moderat und 21 Prozent schwer mangelernährt. Es zeigte sich wiederum eine signifikante Vektormigration zwischen der Gruppe der wohlernährten bzw. moderat mangelernährten (SGA A/B) und schwer mangelernährten Patienten (SGA C). Die Gruppen wiesen ebenfalls eine vergleichbare Hydratation (R/H) aber eine signifikant geringere Körperzellmasse (Xc/H) auf. Diese für die katabole Situation charakteristische Vektormigration wurde jedoch nicht beobachtet, wenn das Kollektiv lediglich nach BMI-Klassen stratifiziert wurde. Das legt den Schluss nahe, dass akute Mangelernährung im Gegensatz zum reinen Untergewicht mit einer Störung der Zellmembranintegrität oder einer geringeren Anzahl intakter Zellmembranen assoziiert ist. Dadurch wird die BIVA ein attraktives Instrument zur Evaluation des Ernährungszustands, insbesondere bei Patienten mit Hydratationsstörungen oder bei Patienten, bei denen das Körpergewicht nicht zuverlässig erhoben werden kann.

In Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe aus Kopenhagen konnten wir in einer weiteren Studie auch eine funktionelle Aussage der BIVA belegen (168). Da sich bei einer verbesserten Körperzusammensetzung auch die Muskelkraft erhöht, untersuchten wir den Zusammenhang zwischen den Widerständen R/H und Xc/H und der Handkraft bei stationären Patienten. Dabei zeigte sich in einer Regressionsanalyse, dass die Abnahme von R/H sowie eine Erhöhung von Xc/H mit einer Zunahme der Handkraft signifikant assoziiert waren. Als wir die Patienten anhand ihrer Handkraft in Quintilen unterteilten, zeigten diese Gruppen auch eine dementsprechende Vektormigration in der BIVA. Damit erlaubt die BIVA auch eine gewisse Aussage über den funktionellen Zustand des Patienten, womit sie dem Anspruch der funktionellen Körperzusammensetzung gleichzeitig Zusammensetzung und Funktion dazustellen, gerecht wird.

### **3.3.2 Der Phasenwinkel als ernährungsmedizinische Variable**

Der Phasenwinkel stellt den Arktan des Verhältnisses Reaktanz zu Resistanz dar und beschreibt damit den Zusammenhang zwischen Körperzellmasse und Extrazellulärmasse. Dieses Verhältnis gilt wiederum als einer der sensibelsten Indikatoren der krankheitsassoziierten Mangelernährung, da es in der katabolen Lage zu einer Verringerung der Körperzellmasse bei kompensatorischer Zunahme

der Extrazellulärmasse kommt (169). In unserer Studie bei älteren Pflegeheimbewohnern war ein verschlechterter Ernährungszustand, beurteilt anhand des MNA, auch mit einer signifikanten Abnahme des Phasenwinkels assoziiert (167). Eine enge Korrelation zwischen dem Phasenwinkel und dem anhand des SGA erfassten Ernährungszustand zeigte sich auch in unserer Untersuchung an 242 Patienten mit benignen gastroenterologischen Grunderkrankungen (113) sowie in einer Studie bei präoperativen Patienten (170). Patienten, die aufgrund des SGA als schwer mangelernährt (SGA C) eingestuft wurden, wiesen die geringsten Phasenwinkel auf. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Studie an Patienten mit kolorektalem Karzinom (100) ermittelt werden. Allerdings zeigte sich in der Studie von Gupta et al., dass es bei einer Festlegung des Cut-off-Wertes für den Phasenwinkel bei  $6,0^\circ$  zwar eine ausreichende Sensitivität (82,8 Prozent) im Vergleich zum SGA zu verzeichnen war, allerdings nur eine geringe Spezifität (54,5 Prozent). Dies verdeutlicht, dass der Phasenwinkel zwar im engen Zusammenhang mit dem Ernährungszustand steht, jedoch von weiteren Einflussfaktoren bestimmt wird. Ein verringerter Phasenwinkel ist ein unbestrittener Risikofaktor für einen beeinträchtigten Verlauf, der allerdings einer weiteren sorgfältigen Anamnese bedarf. Lediglich eine Beurteilung des Ernährungszustandes in den Kategorien „gut“ oder „schlecht ernährt“ anhand des Phasenwinkels vorzunehmen, ist nicht zu empfehlen.

### **3.3.3 Der Phasenwinkel und seine prognostische Aussagekraft**

Es wurde früh erkannt, dass kranke Personen im Vergleich zur gesunden Vergleichspopulation einen niedrigeren Phasenwinkel haben (95;171), weshalb der Phasenwinkel in zahlreichen Studien bei verschiedenen klinischen Krankheitsbildern insbesondere in Bezug auf die prognostische Aussagekraft untersucht wurde.

Studien bei Patienten mit HIV-Erkrankung (96;97), Krebserkrankungen (98-103), Leberzirrhose (95), amyotropher Lateralsklerose (104) sowie bei Dialysepatienten (106-108;172) und chirurgischen Patienten (109) haben dabei eine hohe prognostische Aussagekraft in Bezug auf einen ungünstigen klinischen Verlauf (Überlebenszeit, Progression der Erkrankung, Auftreten postoperativer Komplikationen) und die Mortalität belegen können.

Allerdings wurden die Cut-off-Werte des Phasenwinkels, die für die Beurteilung des klinischen Verlaufs in den meisten Studien verwendet wurden, innerhalb der untersuchten Studienpopulationen generiert. In den Studien von Schwenk et al. (97)

und Maggiore et al. (107) wurden beispielsweise die tiefsten Quartile verwendet, in den Studien von Gupta et al. (98;99) wurde der Verlauf anhand des Medians des Phasenwinkels beurteilt.

Dadurch ist naturgemäß die Streubreite der verwendeten Werte in den verschiedenen Studien sehr groß. Somit ist die Validität dieser Cut-off-Werte immer nur für Populationen gewährleistet, die mit dem Krankheitskollektiv, aus dem sie entwickelt worden sind, vergleichbar sind. Außerdem berücksichtigen sie nicht die maßgeblichen Determinanten des Phasenwinkels wie Alter, Geschlecht oder BMI (173).

Die Verwendung von Referenzwerten würde hingegen den Vergleich verschiedener Krankheitskollektive mit gesunden Personen ermöglichen, womit die Festlegung jeweiliger krankheitsspezifischer Cut-off-Werte vermeidbar wäre. Ob die Aussagekraft für einzelne Krankheitspopulationen dadurch womöglich niedriger ist, da die Referenzwerte aus einem gesunden Kollektiv hervorgehen, bleibt offen. Voraussetzung ist jedoch, dass unter gleichen Bedingungen und mit dem gleichen Messinstrument gemessen wird.

Mehrere Referenzwerte sind publiziert worden (111;174), allerdings sind die deutschen Referenzwerte, die anhand von 214.732 gesunden Probanden generiert wurden (173), die einzigen, welche alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierte Perzentilen präsentieren.

Das veranlasste uns dazu, die klinische Aussagekraft der fünften alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierten Referenzperzentile bei 399 onkologischen Patienten zu untersuchen (150). Dabei konnten wir zeigen, dass Patienten mit einem Phasenwinkel unter der fünften Referenzperzentile Beeinträchtigungen in fast allen untersuchten Parametern aufwiesen. Sie waren signifikant häufiger mangelernährt und hatten einen geringeren BMI sowie geringere anthropometrisch erfasste Armmuskel- und Armfettflächen, obwohl die Referenzperzentilen nach BMI stratifiziert waren. Außerdem waren Handkraft und expiratorischer Spitzenfluss, sowie Karnofsky Index bei diesen Patienten signifikant beeinträchtigt und letztendlich wiesen mangelernährte Patienten auch eine höhere Krankheitsschwere sowie eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer auf. Bis auf vier Skalen der mit Hilfe des EORTC QLQ-30 Fragebogens ermittelten Lebensqualität waren alle signifikant verringert, das Risiko für eine Depression war ebenfalls dementsprechend erhöht.

Das Risiko innerhalb von sechs Monaten nach Entlassung zu versterben, war bei einem Phasenwinkel unterhalb der fünften Referenzperzentile um das vierfache erhöht.

Dies verdeutlicht eindrücklich, dass die fünfte Referenzperzentile des Phasenwinkels ein markanter Indikator für einen schlechten Ernährungszustand und einen eingeschränkten funktionellen Zustand ist, sowie mit einer erhöhten Krankheitsschwere und 6-Monatsmortalität bei Tumorpatienten einhergeht.

Da die Einteilung anhand der fünften Referenzperzentile lediglich eine dichotome Einschätzung (unterhalb/oberhalb) erlaubt, haben wir in einem zweiten Schritt den Phasenwinkel nach den Referenzwerten nach folgender Formel standardisiert: (Z-Score: individueller Phasenwinkel - Mittelwert des Referenzkollektives/Standardabweichung des Referenzkollektives). Der Z-Score stellt dabei ein Maß der Abweichung des individuellen Phasenwinkels vom Referenzkollektiv dar. Außerdem kann so auch ein Vergleich zwischen Subjekten vorgenommen werden, die sich im Alter oder Geschlecht unterscheiden.

Es zeigte sich, dass lediglich 11,8 Prozent der Patienten einen höheren Wert als vorhergesagt aufwiesen. Circa 24 Prozent lagen eine Standardabweichung unterhalb (-1 SD), der Rest der Patienten hatten Werte zwischen -1 und -6 SD. Da der standardisierte Phasenwinkel unabhängig von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht oder BMI ist, wird ein Vergleich des klinischen Verlaufs aller Studienpatienten möglich. Wir untersuchten deshalb den Einfluss des standardisierten Phasenwinkels auf Muskelfunktion, Ernährungszustand nach SGA, physische Lebensqualität und 6-Monats-Mortalität. Der standardisierte Phasenwinkel erwies sich als signifikanter Risikofaktor für eine schlechtere Muskelfunktion und eine verschlechterte physische Lebensqualität. Dabei war der Einfluss auf die Handkraft unabhängig vom Einfluss des Ernährungszustands, sowie der Einfluss auf die Lebensqualität ebenfalls unabhängig vom Einfluss der Muskelkraft und Ernährungszustand war. Wiederum schienen Krankheitsparameter keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Muskelkraft oder physische Lebensqualität auszuüben. Zusammen mit BMI, Alter und UICC Stadium IV war der Phasenwinkel auch ein unabhängiger Risikofaktor für einen schlechteren Ernährungszustand (SGA B und C).

Bezüglich der Mortalität ergab sich eine ähnliche Situation. Die UICC Stadien III und IV, der Ernährungszustand nach SGA und der standardisierte Phasenwinkel waren

unabhängige Prädiktoren der 6-Monats-Mortalität. Anhand der größeren Area under the curve (AOC, Flächen unter der Kurve) in einer Receiver operating characteristic (ROC) Kurve wurde auch geschlussfolgert, dass der standardisierte Phasenwinkel sogar mit einer besseren Vorhersagekraft In Bezug auf die Mortalität assoziiert war, als SGA und UICC Stadium.

Der Phasenwinkel zeigte demnach in allen Analysen einen zusätzlichen, über die krankheitsassoziierte Mangelernährung und zugrundeliegende Erkrankung hinausgehenden Effekt. Diese Beobachtungen legen nahe, dass der Einfluss des Phasenwinkels sich nicht auf eine Ursache reduzieren lässt. Er ist aller Wahrscheinlichkeit nach ein globaler Gesundheitsmarker, der von dem komplexen Zusammenspiel zwischen Ernährungszustand, physischem Zustand und Erkrankung beeinflusst wird.

### **3.4 Ist eine Verbesserung der Muskelkraft, Lebensqualität und Impedanzparameter durch Intervention mit oraler Trinknahrung bei mangelernährten Patienten mit benignen Erkrankungen möglich?**

Der Nutzen einer Ernährungstherapie zur Behebung einer Mangelernährung ist außerhalb von ernährungsmedizinischen Expertengruppen noch immer umstritten (175;176). Dazu trägt unter anderem bei, dass in bisherigen Interventionsstudien überwiegend nur die Gewichtszunahme als Hauptkriterium für den Erfolg einer Ernährungstherapie erhoben wurde. Dabei ist es nahe liegender, die Körperzusammensetzung als Endpunkt zu wählen, da sie maßgeblich über die Funktion entscheidet. Auch in Metaanalysen (177;178) wird geschlussfolgert, dass nur die detaillierte Betrachtung der Körperzusammensetzung ein Rückschluss über den Effekt der Ernährungstherapie erlaubt. Außerdem wurde gefordert, dass auch vermehrt funktionelle Parameter erfasst werden, da diese für Rekonvaleszenz und Lebensqualität entscheidend sind.

Mehrere Studien haben auch gezeigt, dass insbesondere die orale Ernährungstherapie bei mangelernährten Patienten mit benignen Erkrankungen bzw. bei postoperativem Gewichtsverlust zu einem Anstieg von fettfreier Masse und Körperzellmasse führt (179;180).

Um die Effekte auf Muskelkraft, Lebensqualität und Körperzusammensetzung zu untersuchen, haben wir eine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie mit oraler Trinknahrung bei mangelernährten Patienten durchgeführt (10). Wir entschieden uns dabei für Patienten mit benignen Grunderkrankungen, um die Ergebnisse nicht durch katabole, tumorspezifische Stoffwechselveränderungen zu verfälschen. Da die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zu kurz ist, um wesentliche Veränderungen der Körperzusammensetzung durch Ernährungsintervention zu erlauben, wählten wir einen dreimonatigen poststationären Zeitraum. Patienten, die bei Entlassung mangelernährt waren, erhielten randomisiert entweder eine Diätberatung zur energie- und proteinreichen Kost (Kontrollgruppe) oder eine Diätberatung und zusätzlich orale energie- und proteinreiche Trinknahrung (Interventionspatienten). Bei Entlassung und nach drei Monaten wurden Körperzusammensetzung mit Hilfe der BIA, Handkraft sowie expiratorischer Spitzenfluss und Lebensqualität mit Hilfe des SF-36 erfasst. Es zeigte sich, dass sich bei Interventionspatienten die Muskelkraft und damit einhergehend alle acht Skalen der subjektiv erfassten Lebensqualität verbesserten, während Kontrollpatienten diesbezüglich keine signifikanten Veränderungen aufwiesen, da sich lediglich drei von acht Skalen verbesserten. Die Zunahme der Handkraft war bei Interventionspatienten auch nach Stratifizierung nach Armmuskelfläche signifikant höher als bei den Kontrollpatienten und korrelierte mit der Zunahme der physischen Funktionsskalen. Bei der errechneten Körperzusammensetzung zeigten sich in Bezug auf die Körperzellmasse keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der Betrachtung des Phasenwinkels, kam es jedoch ausschließlich in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung. Diese Diskrepanz lässt sich so erklären, dass in der Berechnung der Körperzellmasse etliche weitere patientenbezogene Parameter wie Alter, Körpergröße und -gewicht berücksichtigt werden. Während sich die Variablen Alter und Größe im Laufe der Studie nicht veränderten und somit unflexible Einflussfaktoren darstellen, war das Gewicht bei beiden Gruppen signifikant höher bei Studien-Ende. Damit ist die Erhöhung der Körperzellmasse am ehesten durch den statistischen Zusammenhang mit dem Körpergewicht und der fettfreien Masse zu erklären. Dies verdeutlicht wiederum die Schwierigkeit, die Änderungen der anhand der BIA berechneten Körperzusammensetzung zu interpretieren. Die Veränderungen des Phasenwinkels sind von diesen Fehlerquellen unabhängig. Wird das Gesamtbild betrachtet, so zeigt sich bei einer Intervention mit protein- und

energiereicher Trinknahrung eine überzeugende Verbesserung der Impedanzparameter, der Muskelkraft sowie der Lebensqualität. Außerdem kam es in der Kontrollgruppe zu einer signifikant erhöhten Wiederaufnahmerate während der Studiendauer. In einer weiteren Analyse konnten wir dementsprechend auch die Kosteneffektivität dieser Therapie anhand internationaler Schwellenwerte nachweisen (181).



## 4 Zusammenfassung

Die krankheitsassoziierte Mangelernährung stellt ein klinisch relevantes Problem mit weit reichenden Folgen für Morbidität und Mortalität dar. Die vorliegende Habilitationsschrift fasst Originalarbeiten zusammen, die nachweisen, dass die krankheitsassoziierte Mangelernährung bei Tumorpatienten ein signifikanter und krankheitsunabhängiger Einflussfaktor der Muskelfunktion der oberen und unteren Extremitäten sowie der unterstützenden Atemmuskulatur ist. Durch den Zusammenhang zwischen dem funktionellen Zustand und der subjektiv erfassten Lebensqualität beeinflusst die krankheitsassoziierte Mangelernährung in Folge auch die physische Komponente der Lebensqualität bei Patienten mit benignen oder onkologischen Erkrankungen. Ein wesentlicher Anteil der Arbeiten widmet sich der mit Hilfe der BIA erfassten Impedanzparameter sowie der Vektorenanalyse und ihrer Bedeutung in der Beurteilung der krankheitsassoziierten Mangelernährung und des funktionellen Zustands. Es konnte gezeigt werden, dass eine krankheitsassoziierte Mangelernährung in der BIVA darstellbar ist, wobei die Darstellung der katabolen Situation im Vektorgraphen durch die Verringerung der Körperzellmasse bei vergleichbarer Hydratation derart charakteristisch ist, dass sie leicht von einem stabilen Untergewicht zu differenzieren ist. Besonders für Patienten mit Störungen der Hydratation, bei denen die Körperzusammensetzung nicht valide berechnet werden kann, ist diese Methode für die klinische Beurteilung des Ernährungszustandes demnach interessant. Außerdem wurde demonstriert, dass die BIVA Parameter (Resistanz und Reaktanz nach Körpergröße adjustiert) auch einen Bezug zum funktionellen Zustand aufweisen, indem die Reaktanz positiv und die Resistanz negativ mit der Handkraft korreliert ist. Eine Unterteilung der Studienpopulation entsprechend ihrer Handkraft in Quintilen zeigte analog eine signifikante Vektorenmigration. Damit kann die BIVA darstellen, dass eine Verbesserung der Körperzusammensetzung mit einer verbesserten Muskelkraft verbunden ist, womit sie dem Anspruch der gleichzeitigen Darstellung von Zusammensetzung und Funktion gerecht wird.

Der Phasenwinkel hingegen konnte als prognostischer Marker für die Mortalität bei Tumorpatienten bestätigt werden. Hierbei wurde erstmals die fünfte Perzentile der geschlechts-, alters-, und BMI-stratifizierten Referenzwerte verwendet und in Bezug auf seine Aussagekraft etabliert. Ein Phasenwinkel unter der fünften Perzentile ist ein

Risikofaktor für einen verschlechterten Ernährungszustand, eine verschlechterte Muskelfunktion und beeinträchtigte Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität. Damit wird auch deutlich, dass der Phasenwinkel im Gegensatz zur detaillierten Betrachtung in der Vektorenanalyse nicht als alleiniger Indikator des Ernährungszustands, wie oftmals vereinfachend dargestellt, gelten kann. Ein Phasenwinkel unter der fünften Referenzperzentile darf demnach nicht lediglich als Hinweis für krankheitsassoziierte Mangelernährung verstanden werden, vielmehr ist er ein globaler Marker des Gesundheitszustands, der einer weitergehenden Untersuchung bedarf. In einer neueren Herangehensweise wurde der Phasenwinkel auch nach den Referenzwerten standardisiert (Z- Score: individueller Phasenwinkel - Mittelwert des Referenzkollektives)/Standardabweichung des Referenzkollektives). Dadurch erlauben die Werte eine unmittelbare Beurteilung der Abweichung des individuellen Phasenwinkels vom Referenzkollektiv und sind somit der dichotomen Betrachtung (ober- und unterhalb einer Referenzperzentile) überlegen.

## 5 Literatur

- (1) Mwale M. 2. Infant and child mortality. Demographic and Health Surveys ([http://www.measuredhs.com/topics/infant\\_child\\_mortality.cfm](http://www.measuredhs.com/topics/infant_child_mortality.cfm)) 2004 January 20.
- (2) Kinoshian B, Jeejeebhoy KN. What is malnutrition? Does it matter? Nutrition 1995;11(2 Suppl):196-7.
- (3) Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. Clin Nutr 2008 February;27(1):5-15.
- (4) Pirlich M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lubke HJ, Bischoff SC et al. The German hospital malnutrition study. Clin Nutr 2006 August;25(4):563-72.
- (5) Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980 October;69(4):491-7.
- (6) Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. Jama 1999;281(21):2013-9.
- (7) Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. Clin Nutr 1999 June;18(3):141-7.
- (8) Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. Clin Nutr 2002;21(6):461-8.
- (9) Friedmann JM, Jensen GL, Smiciklas-Wright H, McCamish MA. Predicting early nonelective hospital readmission in nutritionally compromised older adults. Am J Clin Nutr 1997;65(6):1714-20.
- (10) Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. Clin Nutr 2008 February;27(1):48-56.
- (11) Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ, Ockenga J. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. Akt Ernähr -Med 2003;28:10-25.
- (12) Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008 December;27(6):793-9.
- (13) Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr 2010 April;29(2):154-9.

- (14) Pirlich M. Was ist Mangelernährung? Editorial. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:575-8.
- (15) Laviano A, Inui A, Marks DL, Meguid MM, Pichard C, Rossi FF et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008 November;295(5):E1000-E1008.
- (16) Machado AP, Costa Rosa LF, Seelaender MC. Adipose tissue in Walker 256 tumour-induced cachexia: possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration. *Cell Tissue Res* 2004 December;318(3):503-14.
- (17) Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005 March;2(3):158-65.
- (18) Chen C, Jiang W, Tucci F, Tran JA, Fleck BA, Hoare SR et al. Discovery of 1-[2-[(1S)-(3-dimethylaminopropionyl)amino-2-methylpropyl]-4-methylphenyl]-4-[(2R)-methyl-3-(4-chlorophenyl)-propionyl]piperazine as an orally active antagonist of the melanocortin-4 receptor for the potential treatment of cachexia. *J Med Chem* 2007 November 1;50(22):5249-52.
- (19) Cheung WW, Kuo HJ, Markison S, Chen C, Foster AC, Marks DL et al. Peripheral administration of the melanocortin-4 receptor antagonist NBI-12i ameliorates uremia-associated cachexia in mice. *J Am Soc Nephrol* 2007 September;18(9):2517-24.
- (20) Markison S, Foster AC, Chen C, Brookhart GB, Hesse A, Hoare SR et al. The regulation of feeding and metabolic rate and the prevention of murine cancer cachexia with a small-molecule melanocortin-4 receptor antagonist. *Endocrinology* 2005 June;146(6):2766-73.
- (21) Oliff A. The role of tumor necrosis factor (cachectin) in cachexia. *Cell* 1988;54(2):141-2.
- (22) Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988;167(3):1211-27.
- (23) Tracey KJ, Morgello S, Koplín B, Fahey TJ3, Fox J, Aledo A et al. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production. Cachectin/tumor necrosis factor-secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. *J Clin Invest* 1990;86(6):2014-24.
- (24) Michie HR, Sherman ML, Spriggs DR, Rounds J, Christie M, Wilmore DW. Chronic TNF infusion causes anorexia but not accelerated nitrogen loss. *Ann Surg* 1989 January;209(1):19-24.
- (25) Sachot C, Poole S, Luheshi GN. Circulating leptin mediates lipopolysaccharide-induced anorexia and fever in rats. *J Physiol* 2004 November 15;561(Pt 1):263-72.

- (26) Opara EI, Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ. Correlation between food intake and CSF IL-1 alpha in anorectic tumor bearing rats. *Neuroreport* 1995 March 27;6(5):750-2.
- (27) Laviano A, Gleason JR, Meguid MM, Yang ZJ, Cangiano C, Rossi FF. Effects of intra-VMN mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats. *J Investig Med* 2000 January;48(1):40-8.
- (28) Scarlett JM, Jobst EE, Enriori PJ, Bowe DD, Batra AK, Grant WF et al. Regulation of central melanocortin signaling by interleukin-1 beta. *Endocrinology* 2007 September;148(9):4217-25.
- (29) Altenhövel A, Norman K, Smoliner C, Peroz I. The impact of self-perceived masticatory function on nutrition and gastrointestinal complaints in the elderly . *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2011;in press.
- (30) Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004 September;6(5):423-31.
- (31) Pirlich M, Norman K, Lochs H, Bauditz J. Role of intestinal function in cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006 September;9(5):603-6.
- (32) Jebb SA. Sir David Cuthbertson Medal Lecture. Energy metabolism in cancer and human immunodeficiency virus infection. *Proc Nutr Soc* 1997 July;56(2):763-75.
- (33) Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CM, Baracos VE. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009 April;89(4):1173-9.
- (34) Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983 February;197(2):152-62.
- (35) Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994 April;219(4):325-31.
- (36) Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH. Energy balance in relation to cancer cachexia. *Clin Nutr* 1990 December;9(6):319-24.
- (37) Hansell DT, Davies JW, Shenkin A, Burns HJ. The oxidation of body fuel stores in cancer patients. *Ann Surg* 1986 December;204(6):637-42.
- (38) Dworzak F, Ferrari P, Gavazzi C, Maiorana C, Bozzetti F. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer* 1998;82:42-8.
- (39) Cabal-Manzano R, Bhargava P, Torres-Duarte A, Marshall J, Bhargava P, Wainer IW. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with

- gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *Br J Cancer* 2001 June 15;84(12):1599-601.
- (40) Wyke SM, Tisdale MJ. NF-kappaB mediates proteolysis-inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle. *Br J Cancer* 2005 February 28;92(4):711-21.
- (41) Lorite MJ, Smith HJ, Arnold JA, Morris A, Thompson MG, Tisdale MJ. Activation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis-inducing factor (PIF). *Br J Cancer* 2001 July 20;85(2):297-302.
- (42) Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, Ueyama H, Ohkubo I, Tisdale MJ. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 1998 June 1;58(11):2353-8.
- (43) Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, Price SA, Tisdale MJ. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res* 1998 June 1;58(11):2359-65.
- (44) McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Bmj* 1994;308(6934):945-8.
- (45) Suominen MH, Sandelin E, Soini H, Pitkala KH. How well do nurses recognize malnutrition in elderly patients? *Eur J Clin Nutr* 2009 February;63(2):292-6.
- (46) Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth CE, Jr. Hospital malnutrition. A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr* 1979;32(2):418-26.
- (47) Incalzi RA, Gemma A, Capparella O, Cipriani L, Landi F, Carbonin P. Energy intake and in-hospital starvation. A clinically relevant relationship. *Arch Intern Med* 1996;156(4):425-9.
- (48) Grieger JA, Nowson CA. Nutrient intake and plate waste from an Australian residential care facility. *Eur J Clin Nutr* 2007 May;61(5):655-63.
- (49) Barton AD, Beigg CL, Macdonald IA, Allison SP. High food wastage and low nutritional intakes in hospital patients. *Clin Nutr* 2000;19(6):445-9.
- (50) Bastow MD, Rawlings J, Allison SP. Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck of femur: a randomised controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6405):1589-92.
- (51) Haydock DA, Hill GL. Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10(6):550-4.
- (52) Mullen JL, Buzby GP, Waldman MT, Gertner MH, Hobbs CL, Rosato EF. Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surg Forum* 1979;30:80-2.
- (53) Mullen JL, Gertner MH, Buzby GP, Goodhart GL, Rosato EF. Implications of malnutrition in the surgical patient. *Arch Surg* 1979;114(2):121-5.

- (54) Mullen JL, Buzby GP, Matthews DC, Smale BF, Rosato EF. Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutritional support. *Ann Surg* 1980;192(5):604-13.
- (55) Nakamura K, Moriyama Y, Kariyazono H, Hamada N, Toyohira H, Taira A et al. Influence of preoperative nutritional state on inflammatory response after surgery. *Nutrition* 1999;15(11-12):834-41.
- (56) Symreng T, Anderberg B, Kagedal B, Norr A, Schildt B, Sjodahl R. Nutritional assessment and clinical course in 112 elective surgical patients. *Acta Chir Scand* 1983;149(7):657-62.
- (57) Windsor JA, Knight GS, Hill GL. Wound healing response in surgical patients: recent food intake is more important than nutritional status. *Br J Surg* 1988;75(2):135-7.
- (58) Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988;207(3):290-6.
- (59) Coats KG, Morgan SL, Bartolucci AA, Weinsier RL. Hospital-associated malnutrition: a reevaluation 12 years later. *J Am Diet Assoc* 1993;93(1):27-33.
- (60) Corish CA, Flood P, Mulligan S, Kennedy NP. Apparent low frequency of undernutrition in Dublin hospital in-patients: should we review the anthropometric thresholds for clinical practice? *Br J Nutr* 2000;84(3):325-35.
- (61) Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):936-43.
- (62) Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997;66(5):1232-9.
- (63) Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, Delmas PD, Vasey H, Bonjour JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990;335(8696):1013-6.
- (64) Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):275-81.
- (65) Bashir Y, Graham TR, Torrance A, Gibson GJ, Corris PA. Nutritional state of patients with lung cancer undergoing thoracotomy. *Thorax* 1990;45(3):183-6.
- (66) Mazolewski P, Turner JF, Baker M, Kurtz T, Little AG. The impact of nutritional status on the outcome of lung volume reduction surgery: a prospective study. *Chest* 1999;116(3):693-6.
- (67) Abel RM, Fischer JE, Buckley MJ, Barnett GO, Austen GW. Malnutrition in cardiac patients: results of a prospective, randomized evaluation of early postoperative total parenteral nutrition (TPN). *Acta Chir Scand Suppl* 1976;466(77):77.

- (68) Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(3):288-96.
- (69) Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994;57(3):469-72.
- (70) Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997 March;25(3):652-7.
- (71) Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996;12(1):23-9.
- (72) Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European Journal of Cancer* 1998;34(4):503-9.
- (73) Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr* 2002 November;132(11 Suppl):3465S-6S.
- (74) Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer Res* 2002 November;22(6B):3661-8.
- (75) Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004 May 17;90(10):1905-11.
- (76) Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001 June;17(6):445-50.
- (77) Lautz HU, Selberg O, Korber J, Burger M, Muller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig* 1992;70(6):478-86.
- (78) De Lima JJ, da Fonseca JA, Godoy AD. Baseline variables associated with early death and extended survival on dialysis. *Ren Fail* 1998 July;20(4):581-7.
- (79) Kushner RF, de Vries PM, Gudivaka R. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. *Am J Clin Nutr* 1996;64(3 Suppl):503S-9S.
- (80) Braun SR, Dixon RM, Keim NL, Luby M, Anderegg A, Shrago ES. Predictive clinical value of nutritional assessment factors in COPD. *Chest* 1984;85(3):353-7.
- (81) Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow



- obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(3):733-8.
- (82) Knowles JB, Fairbairn MS, Wiggs BJ, Chan-Yan C, Pardy RL. Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest* 1988;93(5):977-83.
- (83) Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1151-6.
- (84) Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN, Jr. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989;50(3):444-7.
- (85) Suttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995 March 1;8(3):239-46.
- (86) Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003 August;22(4):415-21.
- (87) Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(1):8-13.
- (88) Ott M, Lembcke B, Fischer H, Jager R, Polat H, Geier H et al. Early changes of body composition in human immunodeficiency virus- infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1993;57(1):15-9.
- (89) Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance - what does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996;64(Suppl.):388S-96S.
- (90) Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 1992 April;11(2):199-209.
- (91) Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005 May;8(3):311-7.
- (92) Mattar JA. Application of total body bioimpedance to the critically ill patient. Brazilian Group for Bioimpedance Study. *New Horiz* 1996 November;4(4):493-503.
- (93) Zdolsek HJ, Lindahl OA, Sjoberg F. Non-invasive assessment of fluid volume status in the interstitium after haemodialysis. *Physiol Meas* 2000 May;21(2):211-20.
- (94) Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988;48(1):16-23.

- (95) Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002 April;86(6):509-16.
- (96) Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9(1):20-5.
- (97) Schwenk A, Beisenherz A, Romer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):496-501.
- (98) Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004 December;92(6):957-62.
- (99) Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004 December;80(6):1634-8.
- (100) Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J* 2008;7:19.
- (101) Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:249.
- (102) Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009;9:37.
- (103) Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000 February;16(2):120-4.
- (104) Desport JC, Marin B, Funalot B, Preux PM, Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008 October;9(5):273-8.
- (105) Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen CJ, Becker C, Schneider U et al. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010 November;69(11):1951-7.
- (106) Fein PA, Gundumalla G, Jordan A, Matza B, Chattopadhyay J, Avram MM. Usefulness of bioelectrical impedance analysis in monitoring nutrition status and survival of peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2002;18:195-9.

- (107) Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996 December;50(6):2103-8.
- (108) Mushnick R, Fein PA, Mittman N, Goel N, Chattopadhyay J, Avram MM. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003 November;(87):S53-S56.
- (109) Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr* 2005 October;24(5):830-8.
- (110) Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 1994 August;46(2):534-9.
- (111) Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition* 2002 February;18(2):153-67.
- (112) Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Piccoli A, Muller MJ. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr* 2005 July;82(1):60-8.
- (113) Norman K, Smoliner C, Kilbert A, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the bioelectrical impedance vector analysis. *Br J Nutr* 2008 September;100(3):590-5.
- (114) Schindler K, Pernicka E, Laviano A, Howard P, Schutz T, Bauer P et al. 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. *Clin Nutr* 2010 October;29(5):552-9.
- (115) Council of Europe CoM. Resolution ResAP[2003]3 on Food and Nutritional Care in Hospitals. <https://wcm.coe.int> . 2003.
- (116) Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980 January;139(1):160-7.
- (117) de Mutsert R., Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009 March;19(2):127-35.
- (118) Klein S. The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology* 1990;99(6):1845-6.
- (119) Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of

- treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003 March 29;361(9363):1077-83.
- (120) Wallace JL, Schwartz RS, LaCroix AZ, Uhlmann RF, Pearlman RA. Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(4):329-37.
- (121) Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011 February 4.
- (122) Figueiredo FA, De Mello PR, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 February;20(2):209-16.
- (123) Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007 May;85(5):1257-66.
- (124) Heymsfield SB, Mcmanus C, Stevens V, Smith J. Muscle mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1192-9.
- (125) Oumi M, Miyoshi M, Yamamoto T. Ultrastructural changes and glutathione depletion in the skeletal muscle induced by protein malnutrition. *Ultrastruct Pathol* 2001 November;25(6):431-6.
- (126) Russell DM, Walker PM, Leiter LA, Sima AA, Tanner WK, Mickle DA et al. Metabolic and structural changes in skeletal muscle during hypocaloric dieting. *Am J Clin Nutr* 1984 April;39(4):503-13.
- (127) Vaz M, Thangam S, Prabhu A, Shetty PS. Maximal voluntary contraction as a functional indicator of adult chronic undernutrition. *Br J Nutr* 1996 July;76(1):9-15.
- (128) Russell DM, Leiter LA, Whitwell J, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Skeletal muscle function during hypocaloric diets and fasting: a comparison with standard nutritional assessment parameters. *Am J Clin Nutr* 1983 January;37(1):133-8.
- (129) Lopes J, Russell DM, Whitwell J, Jeejeebhoy KN. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1982 October;36(4):602-10.
- (130) Norman K, Schutz T, Kemps M, Josef LH, Lochs H, Pirlich M. The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr* 2005 February;24(1):143-50.
- (131) Christie PM, Hill GL. Effect of intravenous nutrition and function in acute attacks of inflammatory disease. *Gastroenterology* 1990;99:730.
- (132) Norman K, Stobaus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* 2010 October 29.

- (133) Guo CB, Zhang W, Ma DQ, Zhang KH, Huang JQ. Hand grip strength: an indicator of nutritional state and the mix of postoperative complications in patients with oral and maxillofacial cancers. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34(4):325-7.
- (134) Hunt DR, Rowlands BJ, Johnston D. Hand grip strength--a simple prognostic indicator in surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985;9(6):701-4.
- (135) Mahalakshmi VN, Ananthakrishnan N, Kate V, Sahai A, Trakroo M. Handgrip strength and endurance as a predictor of postoperative morbidity in surgical patients: can it serve as a simple bedside test? *Int Surg* 2004 April;89(2):115-21.
- (136) Bohannon RW. Grip strength predicts outcome. *Age Ageing* 2006 May;35(3):320.
- (137) Bohannon RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther* 2008;31(1):3-10.
- (138) Budziareck MB, Pureza Duarte RR, Barbosa-Silva MC. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr* 2008 June;27(3):357-62.
- (139) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001 December;12(12):2797-806.
- (140) Ohri-Vachaspati P, Sehgal AR. Quality of life implications of inadequate protein nutrition among hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 1999 January;9(1):9-13.
- (141) Larsson J, Akerlind I, Permerth J, Hornqvist JO. Impact of nutritional state on quality of life in surgical patients. *Nutrition* 1995;11(2 Suppl):217-20.
- (142) Maaravi Y, Berry EM, Ginsberg G, Cohen A, Stessman J. Nutrition and quality of life in the aged: the Jerusalem 70-year olds longitudinal study. *Aging (Milano)* 2000 June;12(3):173-9.
- (143) Vetta F, Ronzoni S, Taglieri G, Bollea MR. The impact of malnutrition on the quality of life in the elderly. *Clin Nutr* 1999 October;18(5):259-67.
- (144) Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 2003 May;67(2):213-20.
- (145) Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004 April;12(4):246-52.
- (146) Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol* 2006 July;59(7):704-9.

- (147) Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon R, Chwalow J. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004 August;40(2):489-94.
- (148) Bianchi G, Loguercio C, Sgarbi D, Abbiati R, Brunetti N, De Simone T et al. Reduced quality of life of patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2003 January;35(1):46-54.
- (149) Norman K, Stobaus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L et al. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin Nutr* 2010 March 16.
- (150) Norman K, Stobaus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010 September;92(3):612-9.
- (151) White H, Pieper C, Schmader K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 1998 October;46(10):1223-7.
- (152) Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996 April;63(4):602-9.
- (153) Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349(9058):1050-3.
- (154) Aviles A, Yanez J, Lopez T, Garcia EL, Guzman R, Diaz-Maqueo JC. Malnutrition as an adverse prognostic factor in patients with diffuse large cell lymphoma. *Arch Med Res* 1995;26(1):31-4.
- (155) Lai SL, Perng RP. Impact of nutritional status on the survival of lung cancer patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998 March;61(3):134-40.
- (156) Rey-Ferro M, Castano R, Orozco O, Serna A, Moreno A. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition* 1997 October;13(10):878-81.
- (157) Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994 October;71(4):304-10.
- (158) Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 June;157(6 Pt 1):1791-7.
- (159) Heath EM, Adams TD, Daines MM, Hunt SC. Bioelectric impedance and hydrostatic weighting with and without head submersion in persons who are morbidly obese. *J Am Diet Assoc* 1998;98:869-75.

- (160) Pirlich M, Plauth M, Lochs H. Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung. *Akt Ernähr -Med* 1999;24:81-90.
- (161) Nescolarde L, Piccoli A, Roman A, Nunez A, Morales R, Tamayo J et al. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. *Physiol Meas* 2004 October;25(5):1271-80.
- (162) Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. Body fluid overload and bioelectrical impedance analysis in renal patients. *Miner Electrolyte Metabol* 1996;22(76):78.
- (163) Piccoli A. Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. The Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group. *Kidney Int* 1998 April;53(4):1036-43.
- (164) Guglielmi FW, Mastronuzzi T, Pietrini L, Panarese A, Panella C, Francavilla A. The RXc graph in evaluating and monitoring fluid balance in patients with liver cirrhosis. *Ann N Y Acad Sci* 1999 April 20;873:105-11.
- (165) Piccoli A, Pittoni G, Facco E, Favaro E, Pillon L. Relationship between central venous pressure and bioimpedance vector analysis in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000 January;28(1):132-7.
- (166) Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Crepaldi G, Bononi A et al. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. *Nutrition* 2003 June;19(6):510-4.
- (167) Norman K, Smoliner C, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition* 2007 July;23(7-8):564-9.
- (168) Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schutz T et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr* 2009 February;28(1):78-82.
- (169) Shizgal HM. The effect of malnutrition on body composition. *Surg Gynecol Obstet* 1981 January;152(1):22-6.
- (170) Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr* 2005 October;24(5):830-8.
- (171) Dumler F, Kilates C. Body composition analysis by bioelectrical impedance in chronic maintenance dialysis patients: comparisons to the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Ren Nutr* 2003 April;13(2):166-72.
- (172) Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;6:75-81.

- (173) Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Later W, Wiese S, Muller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006 July;30(4):309-16.
- (174) Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN, Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005 July;82(1):49-52.
- (175) Koretz RL. Do data support nutrition support? Part II. enteral artificial nutrition. *J Am Diet Assoc* 2007 August;107(8):1374-80.
- (176) Koretz RL. Enteral nutrition: a hard look at some soft evidence. *Nutr Clin Pract* 2009 June;24(3):316-24.
- (177) Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001;74(1):6-24.
- (178) Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. *Ann Intern Med* 2006 January 3;144(1):37-48.
- (179) Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000 June;46(6):813-8.
- (180) Paton NI, Chua YK, Earnest A, Chee CB. Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Am J Clin Nutr* 2004 August;80(2):460-5.
- (181) Norman K, Pirlich M, Smoliner C, Kilbert A, Schulzke J, Ockenga J et al. Cost-effectiveness of a 3-month intervention with oral nutritional supplements in disease-related malnutrition: a randomised controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2011 Mar 16. [Epub ahead of print]



## 6 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Matthias Pirlich gebührt mein innigster Dank für die langjährige umfassende Unterstützung. Durch seine engagierte Förderung und Ermutigung konnte ich früh selbstständig wissenschaftlich arbeiten.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Herbert Lochs danken, der als Klinikdirektor stets die ernährungsmedizinische Forschung befürwortet und ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Jörg-Dieter Schulzke sowie Herrn Prof. Dr. Martin Zeitz, die meine Arbeit in den letzten anderthalb Jahren unterstützt und aktiv die Habilitation gefördert haben.

Meinen lieben Kolleginnen Nicole Stobäus, Christine Smoliner und Henriette Kirchner, gebührt der allerherzlichste Dank für die wunderbare Kooperation über die Jahre hinweg, die diese Arbeit überhaupt möglich gemacht haben. Außerdem möchte ich allen Master- und DoktoratsstudentInnen danken, die mit ihrer Arbeit zu den Originalarbeiten beigetragen haben: Judith Reiß, Daniela Zocher, Antje Szramek, Ayse Zammar, Dominik Stübler und Jivko Nikolov.

Auch möchte ich Frau Dr. Anja Bosy-Westphal für die exzellente Kooperation und interessante Zusammenarbeit in letzter Zeit danken. Frau Prof. Birgit Babitsch, die mich im Rahmen des Mentoring-Programms uneigennützig gecoach und aktiv gefördert hat, gebührt ebenso mein herzlicher Dank.

Auch meinen vielen Kollegen in der Klinik und Herrn Prof. Dr. Johann Ockenga möchte ich für die Kooperation danken, die die Studien erst möglich gemacht haben.

An ganz besonderer Stelle möchte ich meiner Kollegin Manuela Freudenreich, die vom ersten Tag an meine wissenschaftliche Arbeit unterstützt und gefördert hat, vom ganzen Herzen für ihre Ermutigung und enge Freundschaft danken.

Auch meinen Eltern und meinem Lebensgefährten, die meinen Weg unerschütterlich begleitet haben, gilt mein herzlichster Dank.

## 7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,

dass die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

dass mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist

Kristina Norman

Datum

Unterschrift