

Aus der Charité Universitätsmedizin Berlin- Medizinische Klinik mit  
Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie.

DISSERTATION

**Ernährungsintervention mit enteraler Sondennahrung bei  
Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose.**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**DOKTOR MEDICINAE**

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
der Humboldt- Universität zu Berlin

von

Tam Ngan Luu

aus der Ho chi minh Stadt- Vietnam

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Lochs  
2. Prof. Dr. med. B. Wiedenmann  
3. Prof. Dr. med. M. Plauth

Datum der Promotion: 22.07.2009

## GLIEDERUNG

	Seite
<b>I. Einleitung</b>	<b>5 - 10</b>
1. Allgemeine Erkenntnisse über Leberzirrhose	5 - 6
2. Mangelernährung und ihre klinischen Folgen	6 - 7
3. Übersicht der Studienernährung	7 - 10
4. Fragestellung	10
5. Hypothesen	10
<b>II. Ziel</b>	<b>10 - 11</b>
1. Hauptziel	10
2. Nebenziel	11
<b>III. Methodik</b>	<b>11- 22</b>
3.1 Patienten	11
3.2 Fallzahlabstschätzung	12
3.3 Studiendesign	12 -13
3.4 Abbruchkriterien	13
3.5 Untersuchungsplan	13 - 14
3.6 Einteilung der Leberzirrhose nach Child Pugh	14
3.7 Erfassung einer hepatischen enzephalopathie	14 - 15
3.7.1 Klinische Klassifikation	14
3.7.2 Psychometrische Tests	15
3.8 Erhebung des Ernährungszustandes	16- 19
3.8.1 Basisparameter	16
3.8.2 Anthropometrie	16
3.8.3 Subjective Global Assessment	17
3.8.4 Bioelektrische Impedanzanalyse	18 - 19
3.9 Messungen der Muskelfunktion	19
3.9.1 Handmuskelkraft	19
3.9.2 Lungenfunktion	19
3.10 Parameter	20
3.11 Ernährungstherapie	20 - 21
3.11.1 Ernährungsberatung	20
3.11.2 Dokumentation der oralen Nahrungsaufnahme	20
3.11.3 Enterale Ernährung	20 - 21

3.12 Ethische Aspekte	21
3.13. Aufklärung, Einverständniserklärung	21
3.14 Statistik	21 - 22
<b>IV. ERGEBNISSE</b>	<b>23- 45</b>
<b>4.1 Basisdaten</b>	<b>23 - 28</b>
4.1.1 Klinische Charakterisierung	23 - 26
4.1.2 Ernährungszustand	26 - 28
<b>4.2 Nahrungszufuhr</b>	<b>29 - 31</b>
4.2.1 Oralnahrung	29 - 30.
4.2.2 Orale und enterale Nahrungszufuhr	30 – 31
<b>4.3 Ergebnisse der Intervention</b>	<b>31 - 45</b>
4.3.1 Veränderung des Ernährungszustandes	31 – 36
4.3.2 Veränderung der Funktionsparameter.	36 - 42
4.3.3 Veränderung des Blutbildes	42 – 43
4.3.4 Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	44 - 45
<b>V. DISKUSSION</b>	<b>46- 57</b>
5.1 Basisdaten	46 – 48
5.2 Nahrungszufuhr	48 – 49
5.3 Ergebnisse der Intervention	50 - 57
5.3.1 Veränderung des Ernährungszustandes	50 -51
5.3.2 Veränderung der Funktionsparameter	51 – 55
5.3.3 Veränderungen des Blutbildes	55
5.3.4 Komplikationen	56 - 57
<b>VI. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>58- 59</b>
<b>VII. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>60 - 65</b>
<b>ANHANG 1:</b> Lebenslauf	<b>66 - 67</b>
<b>ANHANG 2:</b> Beratungsstandard Leberzirrhose	<b>68</b>
Curriculum Ernährungsberatung Leberzirrhose	69 – 72
<b>ANHANG 3:</b> Psychometrietest	<b>73- 80</b>
<b>Danksagung</b>	<b>81</b>
<b>Erklärung</b>	<b>82</b>

## **I. EINLEITUNG**

### **1. 1 Allgemeine Erkenntnisse über Leberzirrhose**

Leberzirrhose ist eine chronische Lebererkrankung. Aus der fortschreitenden Zerstörung der Läppchen und Gefäßstruktur der Leber durch Entzündung und Fibrose entwickelt sich die portale Hypertension mit Bildung intrahepatischer porto-systemischer Shunts und letztlich die Leberinsuffizienz (1).

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes Mellitus oder Krebs steigt die Mortalitätsrate bei Leberzirrhose an. In einer umfangreichen Studie in 41 Ländern wurde bestätigt, dass der Trend der Mortalitätsrate bis 2002 bei Leberzirrhose in Großbritannien, Nordirland und den osteuropäischen Ländern zunahm (2). In den USA steht Leberzirrhose bei Erwachsenen an 12. Stelle und bei der Altersgruppe der 45 bis 54 Jährigen an 5. Stelle der Mortalitätsstatistik.(3).

Die Inzidenz der Leberzirrhose liegt in Europa und in den USA bei circa 250/100.000 Menschen pro Jahr, im Vergleich dazu in Asien bei circa 150/100.000.

Leberzirrhose ist die Spätfolge verschiedener Lebererkrankungen. In Bezug auf die Ätiologie wird die Leberzirrhose durch Alkoholabusus, Virushepatitis B, C und D, und andere Ursachen wie primäre biliäre Zirrhose, Budd- Chiari- Syndrom u.a ausgelöst. In Europa und in den USA ist die Leberzirrhose zu 60% auf Alkoholabusus, 30% auf Virushepatitis und 10% auf andere Ursachen zurückzuführen. Obwohl es keine offiziellen Daten aus Vietnam gibt, rechnet man mit mindestens zehnfach höherer Anzahl der Fälle von B und C Virushepatitis als in den USA und Europa. Außerdem ist Vietnam ein Land, in dem sehr viel Alkohol konsumiert wird, z.B 264 Millionen Liter im Jahr 1997. Dazu kommt, dass der Großteil der Alkoholika zu Hause unkontrolliert hergestellt wird (4). Es ist daher zu erwarten, dass die Inzidenz der Leberzirrhose in Vietnam künftig ansteigen wird.

Im Frühstadium der Leberzirrhose sind die Symtome unspezifisch wie z. B. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Völlegefühl im Oberbauch. In der fortgeschrittenen Phase der Erkrankung kommt es jedoch zum Auftreten spezifischer Symtome (Ikterus, Aszites, Ödeme,

Mangelernährung usw.), Zeichen verminderter Syntheseleistung der Leber (Abnahme der Cholinesterase, des Quickwertes, des Serumalbumins und Antithrombins III) bzw. zum Anstieg verschiedener Enzyme (Transaminase, Gamma-Glutamyltranspeptidase, alkalische Phosphatase usw.), sowie sichtbaren Kollateralen auf der Bauchdecke (Caput Medusae), Splenomegalie, Aszites und Ösophagusvarizen als Zeichen der portalen Hypertonie. Die Patienten sterben meistens an den Komplikationen wie Varizenblutung, hämorrhagische Diathese, Sepsis, sowie hepatische Enzephalopathie und Kachexia. Neben den Behandlungsmethoden wie Allgemeinmassnahmen (Alkoholverbot, Vermeidung aller potentiell lebertoxischen Medikamente, und eine entsprechende Diät), der Behandlung der Grundkrankheit (immunsuppressive Therapie bei Autoimmunhepatitis, Versuch einer Viruselimination bei chronischer Virushepatitis, Eisenentfernung bei Hämochromatose usw.) bzw. der Behandlung von Komplikationen hat sich die Lebertransplantation in den letzten Jahrzehnten zu einer standardmässigen Behandlung bei endständiger Leberinsuffizienz entwickelt. Wegen der geringen Verfügbarkeit von Leberspendern versterben ungefähr 20% der Patienten aufgrund von Wartezeiten von bis zu 3 Jahren (5). Eine entsprechende Nahrungsversorgung spielt daher eine wichtige Rolle in der allgemeinen Therapie, um Komplikationen zu verhindern, und ein Überleben bis zur Transplantation zu gewährleisten.

## **1. 2. Mangelernährung und ihre klinische Folgen**

Eine der wichtigsten Funktionen der Leber ist die Regulation des Nahrungsstoffwechsels. Bei Leberzirrhose entwickelt sich eine Mangelernährung aufgrund der Veränderung des Metabolismus, der Malabsorption bzw. Malverdauung, Anorexie, einer iatrogenen Diätrestriktion, und geringer Nahrungszufuhr (6). Die Mangelernährung ist die wohl häufigste Komplikation chronischer Lebererkrankungen und von grosser Relevanz für ihre Prognose und Therapie. Die Mangelernährung kann sich in allen klinischen Phasen der Leberzirrhose bemerkbar machen. Jedoch ist das Auftreten einer Mangelernährung bei der Mehrzahl der Patienten erst in der fortgeschrittenen Phase zu beobachten. Mangelernährung führt zu einer Verzögerung der Wundheilung, einem hohen Infektionsrisiko, einer reduzierten

Proteinsynthese und einem abgeschwächten regenerativen Potential der Leber. Die Mortalität bei Infektionen mangelernährter Patienten ist zwanzigfach höher als bei gesunden Menschen. Darüber hinaus steigt die Inzidenz der Peritonitis, Sepsis, Harnwegsinfektionen oder Pneumonie um mehr als zehnfach an, und die Mortalität erhöht sich um 3- bis 10-fach (7).

Aus der zunehmenden Verringerung der Fett- und Muskelmasse ergibt sich ein Eiweiß- und Energiemangel, der bei 30 - 65% der Patienten mit Leberzirrhose auftritt (8). Weiterhin korreliert der Verlust an Muskelmasse und/oder die Reduktion der Fettmasse nicht nur mit dem höheren Risiko der Mortalität (9, 10), sondern wirkt sich auch auf den Erfolg einer Lebertransplantation aus (11). Außerdem wurde gezeigt, dass Leberzirrhose sich durch die signifikante Reduktion der Körperzellmasse und des Körperfettes und durch die Umverteilung des Körperwassers auszeichnet (12).

Bei Leberzirrhose tritt Mangelernährung weltweit bei 30 - 60% der Patienten auf. In Vietnam ist die Problematik einer Mangelernährung bei Leberzirrhose als besonders hoch einzuschätzen. Das ist dadurch bedingt, dass der Patient mit Leberzirrhose erstmalig in einem sehr fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung aufgrund von Komplikationen wie schwerer akuter Blutung oder hepatischer Enzephalopathie hospitalisiert wird. Dabei ist weiters zu beachten, dass die Mangelernährung in der Bevölkerung Vietnams generell sehr hoch ist. Laut eines Berichtes des Ernährungszentrums in Ho Chi Minh Stadt beträgt die tägliche Energiezufuhr 1900 kcal pro Tag und beinhaltet 13,2% Eiweiß und 12% Fett, was Mangelernährung zur Folge hat. So sind bei Frauen zwischen 15 und 49 Jahren 28,5% mangelernährt, bei Kindern unter 5 Jahren sind es 33,8% und zwischen 6 und 14 Jahren sind 32,8% mangelernährt. Daraus lässt sich schließen, dass die Inzidenz von Mangelernährung bei Patienten mit Leberzirrhose als sehr hoch einzuschätzen ist.

### **1. 3. Übersicht der Ernährungsstudien bei Leberzirrhose**

Eine adäquate Energiezufuhr lässt sich dennoch bedingt durch die häufig vorliegende Anorexie auf oralem Weg oft nicht erreichen und je schwerer die Leberinsuffizienz ist, desto weniger können die Patienten eine ausreichende Nahrungszufuhr erhalten. Diese Problematik wurde in einigen Studien

bestätigt. In der Studie von Venegas et. al (13) erhielten circa. 90% der Leberzirrhosepatienten eine zu geringe Nahrungszufuhr (geringes Eiweiss unter 1,0 g Eiweiss / kg Körpergewicht / Tag und niedrige Kalorienzufuhr von maximal 30 kcal / kg Körpergewicht / Tag). In einer weiteren Studie an 396 Patienten mit Leberzirrhose wurde ebenfalls detailliert beschrieben, dass die Energieaufnahme unter 30 kcal/ Kg Gewicht / Tag und die Eiweissaufnahme unter 1g / Kg Körpergewicht/ Tag lag (14). Aus diesem Grund ist eine Ernährungstherapie mit zusätzlicher Nahrungszufuhr wie Trinknahrung oder Spätabendsmahlzeit, bzw. Sonden- oder parenterale Ernährung erforderlich. In Ernährungsstudien konnte tatsächlich gezeigt werden, dass Ernährungstherapie nicht nur einen positiven Effekt auf den Ernährungszustand und die Leberfunktion, sondern auch auf den klinischen Verlauf (sinkende Mortalitätsrate, Abnahme von Aszites und Enzephalopathie) hat.

Aus Studien von Campillo et al und Bories et al geht hervor, dass eine einmonatige orale Ernährung mit  $40,1 \pm 2,0$  kcal und  $1,44 \pm 0,8$ g Protein / kg Körpergewicht / Tag einen positiven Einfluss auf den Ernährungszustand, die Leberfunktion und auf das C-reaktive Protein hatte (15, 16, 17).

Bei der langfristigen (3 bis 12 Monate) Applikation einer Trinknahrung zusätzlich zur oralen Diät besserten sich nicht nur der Ernährungszustand, Funktionszustand der Leber und biologische Parameter inklusive Child Score (18), sondern auch die zell-vermittelte Immunfunktion (19, 20).

In einer Reihe von randomisierten und kontrollierten Studien wurde zusätzlich festgestellt, dass die enterale Sondenernährung wirksamer als die Trinknahrung ist. Cabre und Mitarbeiter beschrieben signifikante Effekte einer enteralen Sondenernährung, in der die Interventionsgruppe Sondenernährung mit 2115 kcal und 71g Protein / Tag und die Kontrollgruppe eine salzarme Diät (2200 kcal und 70 bis 80g Protein / Tag) erhielten. Die Konzentration des Serumalbumins sowie das Child Score besserten sich nur in der Interventionsgruppe, und die Mortalitätsrate der Interventionsgruppe während des Krankenhausaufenthaltes war niedriger (12%) als die der Kontrollgruppe (47%) (21). In zwei Studien von Mendenhall et al und Kearns et al wurde außerdem die Verbesserung der Leberfunktion nach der einmonatigen Sondenernährung aufgezeigt (22, 23). Laut Ledesma et al wirkte sich eine drei-wöchentliche enterale Sondenernährung signifikant auf die Konzentrationen

des Serumtotalproteins und C3 der Aszitesflüssigkeit aus (24). In einer aktuellen Studie von Norman et al führte bereits eine 14-tägige nasoenterale Nahrungszufuhr zu einer signifikanten Verbesserung der Muskelfunktion und der Leberfunktion, während in der Kontrollgruppe keine Veränderung nachweisbar war (25).

In einer weiteren Studie von Campillo et al, in der 20 Patienten wegen zu geringer Energiezufuhr ( $< 25$  kcal / kg Körpergewicht) erst  $12,4 \pm 8,3$  Tage nach der Hospitalisierung eine enterale Sondenernährung ( $1216 \pm 480$  kcal / kg Körpergewicht / Tag und  $50 \pm 22$ g Eiweiss / kg Körpergewicht / Tag) erhielten, wurde jedoch gezeigt, dass die Mortalitätsrate dieser Patienten höher als bei den Patienten mit oraler Ernährung war ( $p < 0.001$ ) (14). Zusätzlich wurden in einer weiteren Studie Patienten, die ab dem 1. Tag der Hospitalisierung Sondenernährung (1665 kcal pro Tag) und ab dem 4.Tag eine normale Diät erhielten mit Patienten, die in den ersten 3 Tagen nüchtern bleiben mussten und ab dem 4.Tag eine normale Diät erhielten, verglichen. Am 4., 7., und 35. Tag gab es in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen des Ernährungszustandes und der Leberfunktion (26).

Aufgrund dieser Ernährungsstudien konnte zusammenfassend festgestellt werden, dass bei der Leberzirrhose die Nahrungsrestriktion wie Eiweisseinschränkung nicht empfehlenswert ist, sondern im Gegenteil, die hoch-kalorische (25 - 40 kcal / kg Körpergewicht / Tag) und eiweissreiche (1,0 - 1,5g/ kg Körpergewicht / Tag) Ernährung, die durch Gabe von Trink- oder Sondennahrung gedeckt werden kann, eine wichtige Therapiemaßnahme ist (siehe ESPEN Leitlinien, Referenz 27). Die enteral Ernährung mit Sondennahrung bei Leberzirrhose ist gut verträglich und führt zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes und der Leberfunktion sowie zu einer Reduktion der Komplikationsrate und Verlängerung des Überlebens. Es wird zur Zeit aber noch diskutiert, wann und wie lange die in den ESPEN Leitlinien empfohlene enterale Ernährung bei Leberzirrhose durchgeführt werden sollte, und ob sich eine frühe enterale Ernährung über 2 Wochen direkt nach stationärer Aufnahme auf das klinische Ergebnis auswirkt. Diese Fragestellung wurde in der vorliegenden kontrollierten klinischen Studie untersucht. Studienziel war es, bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B oder C) unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung den Effekt einer

14-tägigen enteralen Sondenernährung direkt nach Krankenhausaufnahme im Vergleich zu einer normalen Diätbehandlung zu untersuchen.

#### **1. 4. Fragestellung:**

Wird durch eine stationär über 2 Wochen durchgeführte enterale Sondenernährung eine Verbesserung des Ernährungszustandes, der Körperfunktion und des klinischen Verlaufs erreicht?

Ist diese Ernährungstherapie einer Diätbehandlung überlegen?

#### **1. 5. Hypothesen**

Hypothese 1A:

Eine 14-tägige enterale Ernährungsintervention mit hoch-kalorischer Kost bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose verbessert den Ernährungszustand.

Hypothese 1B:

Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose mit Diätberatung ohne eine enterale Ernährungsintervention verbessern ihren Ernährungszustand nicht.

Hypothese 2A:

Eine 14-tägige enterale Ernährungsintervention mit hoch-kalorischer Kost bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose verbessert und/oder erhält die Körperfunktionen und verringert die Komplikationsrate.

Hypothese 2B:

Bei Patienten ohne enterale Ernährungsintervention tritt keine Verbesserung ihrer Körperfunktionen und der Komplikationsrate auf.

## **II. ZIEL DER UNTERSUCHUNG**

### **2.1 Hauptziel:**

- Nach einer 14-tägigen enteralen Ernährung direkt nach Krankenhausaufnahme wird ein besserer Ernährungszustand als nach Diätberatung erwartet.

## **2.2 Nebenziel:**

- Nach einer 14-tägigen enteralen Ernährung direkt nach Krankenhausaufnahme wird eine bessere Körperfunktion (Leber-, Muskelfunktion, und kognitive Funktion) und geringere Komplikationsrate während des klinischen Aufenthaltes als nach Diätberatung erwartet.

## **3. METHODIK**

### **3.1 Patienten**

Die Studie wurde von 01/2004 bis 07/2005 in der medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité Campus Mitte in Berlin / Deutschland durchgeführt.

Für den Studieneinschluss kamen grundsätzlich alle stationär behandlungspflichtigen Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose unabhängig von der Ätiologie und vom initialen Ernährungszustand in Betracht. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren wie folgt:

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre.
- Leberzirrhose (sonografische, klinische und histologische Diagnose) Stadium Child B und C (Einteilung nach Child Pugh-Kriterien, s.u.)
- Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Leberzirrhose Child A
- Hepatozelluläres Karzinom oder andere begleitende konsumierende Erkrankung
- Stadium der hepatischen Enzephalopathie > 2
- TIPSS Anlage in den letzten 3 Monaten (da der Einfluss eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) auf die zu untersuchenden Parameter nicht ausgeschlossen werden kann).
- Fehlendes Einverständnis

### 3.2 Fallzahlabschätzung

Die Trizephshautfalte ändert sich früher als andere Parameter und ihr Mittelwert ist 17,1 mm (SD 1,4 mm) (16, 17). Durch die Ernährungsintervention erwarten wir eine Zunahme der maximalen Trizephshautfalte von 2 mm (bei einer Trennschärfe von 95% und einem Testniveau von 5%)

$$(\mu_1 - \mu_2)^2 = f(\alpha, P)\sigma^2 \left[ \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right] \quad (28)$$

$$(\mu_1 - \mu_2)^2 = 2^2$$

$$f(\alpha, P) = 15,2$$

$$\sigma^2 = 1,4^2$$

$$N = \frac{15,2 \times 1,4^2 \times 2}{2^2} = 15.$$

Wir brauchen 20 Patienten pro Gruppe.

### 3.3 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte und kontrollierte zweiarmige Interventionsstudie.

Nach Einholen der Einverständniserklärung erfolgte die zufallsbedingte Zuteilung der Patienten in eine Kontrollgruppe oder in eine Interventionsgruppe entsprechend einer Randomisierungsliste. Die Kontrollgruppe bekam eine standardisierte Ernährungsberatung zur hoch-kalorischen, eiweissreichen oralen Ernährung, die von der Klinikküche zur Verfügung gestellt wurde. Die Interventionsgruppe erhielt die gleiche Ernährungsberatung und zusätzlich zur oralen Nahrungszufuhr eine bedarfsdeckende hoch-kalorische eiweissreiche enterale Ernährung nach den Empfehlungen der Espen Richtlinie über eine nasogastrale Sonde (29).

Die medizinische Behandlung der Patienten erfolgte in beiden Gruppen in gleicher Weise nach den entsprechenden klinischen Erfordernissen und Richtlinien der Fachgesellschaften.

Bei den Patienten wurden innerhalb von 48 h nach stationärer Aufnahme neben den biologischen und klinischen Grundcharakteristika sowohl der Ernährungszustand als auch spezifische Organfunktionen untersucht

(Muskelkraft, Nieren- und Leberfunktion, Ausmaß einer hepatischen Enzephalopathie).

Während der Studie wurde die orale sowie enterale Nahrungsaufnahme der Patienten täglich dokumentiert, um die Energie- und Eiweisszufuhr quantitativ zu erfassen. Nach 14 Tagen wurde eine zweite Untersuchung (Ernährungszustand, Muskelkraft, Organfunktionen, Enzephalopathie) durchgeführt und klinisch relevante Komplikationen (Aszites, gastrointestinale Blutungen, Infektionen, u.s.w.) dokumentiert.

### 3.4 Abbruchkriterien

Abbruchkriterien für die Interventionsgruppe waren Kontraindikationen für die enterale Ernährung (nicht nutzbarer Gastrointestinaltrakt durch Perforation, Blutung, Ileus u.s.w.; Kreislaufinstabilität oder Aspiration).

Patienten der Kontrollgruppe erhielten bei einer unzureichenden Nahrungsaufnahme (< 500 kcal / Tag für >3 Tage) eine Supplementation mit zusätzlicher Trinknahrung. Wurde die Nahrungsaufnahme dadurch nicht verbessert, wurden auch die Kontrollpatienten enteral ernährt. Die Messungen wurden jedoch in diesen 2 Fällen fortgesetzt und die Ergebnisse berücksichtigt.

### 3.5 Untersuchungsplan

Folgende Untersuchungen wurden bei der Aufnahme und am Ende der 14-tägigen Studie durchgeführt:

	Aufnahme	2 Wochen
<b>Ernährungszustand</b>		
Subjective global assessment	×	
Anthropometrie	×	×
Bioelektrische Impedanzanalyse	×	×
<b>Muskelfunktion</b>		
Handmuskelkraft (Handgrip)	×	×
Lungenfunktion (Peakflow)	×	×

<b>Laborparameter</b>		
Blutbild und Differentialblutbild	×	×
Lebersyntheseparameter	×	×
Nierenfunktion	×	×
<b>Kognitive Funktion</b>		
Psychometrietest	×	×

### 3.6 Einteilung der Leberzirrhose nach Child Pugh

Der klinische Schweregrad der Erkrankung wurde anhand der folgenden Parameter entsprechend dem Child-Pugh Score klassifiziert (30):

<b>Parameter</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
Serumalbumin (g/dl)	>3,5	3- 3,5	< 3
Serumbilirubin (mg/dl)	< 2	2- 3	>3
Quick-Wert (%)	> 70	40- 70	< 40
Aszites	fehlend	gering	ausgeprägt
Enzephalopathie	keine	Stadium I + II	Stadium III + IV

Child-Pugh Score: A (5-6 Punkte) B (7- 9 Punkte) und C (10- 15 Punkte)

### 3.7 Erfassung einer hepatischen Enzephalopathie.

#### 3.7.1 Klinische Klassifikation

Das Ausmaß einer hepatischen Enzephalopathie wurden nach den Westhaven-Kriterien (31) klinisch klassifiziert.

Stadium I :

Unklare verlangsamte Sprache, schwankende Stimmung, Apraxie, nachlassende Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Schlafstörungen und Verlangsamung.

Stadium II:

Orientierungs und Gedächtnisstörungen, Lethargie, teilweise Somnolenz, Ataxie, Dysarthrie und Hyperreflexie.

Stadium III:

Inkohärenz, Verwirrtheit, Sprachzerfall, Perseverationen, Schläfrigkeit bis hin zum Stupor, Pyramidenbahnzeichen.

Stadium IV:

Coma hepaticum (nicht weckbar), Areflexie, Tonusverlust oder generalisierte Streckhaltung.

### **3.7.2 Psychometrische Tests**

Zur Erkennung und Quantifizierung einer evtl. unter der Ernährungstherapie auftretenden subklinischen bzw. latenten portosystemischen Enzephalopathie wurden psychometrische Tests durchgeführt.

Dabei wurde eine in Anlehnung an Hamster und Schomerus (32, 33) verkürzte und neu validierte Testbatterie eingesetzt (34). Diese umfasst den Zahlenverbindungstest NCT- A und NCT- B, den Kreise-Punktieren-Test, den Linien-Nachfahr-Test und den Zahlen-Symbol-Test. Im Vergleich zu Einzeltests wird durch die Kombination Sensitivität und Spezifität gesteigert. Die durch Vergabe von Wertpunkten mögliche Quantifizierung der Testergebnisse ist vor allem für eine Verlaufsbeurteilung vorteilhaft. Der Lerneffekt wurde durch das Anwenden unterschiedlicher Testreihen vor und nach der Therapie weitgehend vermieden.

Die psychometrische Testreihe wurde vor und während der Ernährungstherapie unter definierten Bedingungen (Konstanz von Tageszeit, Raum, Untersucher) durchgeführt. Bei jeder vom Patient verlangten Aufgabe wurde ein Formblatt vorgelegt und durch einen standardisierten Text erklärt.

Die Ergebnisse vor und nach der Ernährungstherapie wurden mit Normwerten verglichen. Testwerte, die im Bereich zwischen plus und minus einer Standardabweichung von altersstandardisierten Normalwerten lagen, wurde ein Wertpunkt von 0 zugeordnet. Testwerte außerhalb der einfachen, zweifachen und dreifachen Standardabweichung führten zu -1, -2 bzw. -3 Wertpunkten. Testwerte oberhalb der einfachen Standardabweichung wurden mit 1 Wertpunkt gewichtet. Die Summe der auf diese Weise ermittelten Wertpunkte entspricht dem PSE-Score. Als pathologisch gilt ein Score von < -4 Wertpunkten.

### 3.8 Erhebung des Ernährungszustandes

#### 3.8.1 Basisparameter

- Körpergewicht (morgens nüchtern, bei entleerter Blase, mit geeichter Personenwaage SECA 910; Messgenauigkeit 100g)

- Körpergröße (morgens, mit geeichtem SECA 910 Stadiometer, Messgenauigkeit 1mm)

- Body Mass Index (BMI) Mangelernährung ( $\text{kg/m}^2$ ). Der BMI wurde zur Klassifikation einer Mangelernährung entsprechend den Grenzwerten nach Barendregt (35) verwendet:

BMI 20-25:	Normal
BMI > 30:	Übergewicht
BMI 18-20:	mögliche Mangelernährung
BMI < 18:	Mangelernährung

#### 3.8.2 Anthropometrie

Anthropometrische Messungen erfassen die Dicke von Hautfalten oder Umfänge bzw. Abstände von Körperteilen an festgelegten Referenzpunkten zur Bestimmung des Ernährungszustandes. In dieser Studie wurden der mittlere Oberarmumfang (OAU) als Summengröße für Fett- und Muskelmasse sowie die Trizepshautfaltendicke (TSF) als Parameter der subkutanen Fettmasse bestimmt. Dazu wurde ein nicht-elastisches Maßband bzw. eine geeichte Kaliperzange benutzt. Das Kaliper (Fa. Holtain, Crymich, UK) übt eine definierte und konstante Kraft von  $10 \text{ g/mm}^2$  aus, die Kontaktfläche beträgt  $40 \text{ mm}^2$ . Der OAU wird am entspannten, herabhängenden nichtdominanten Arm in der Mitte der Verbindungslinie zwischen Acromion scapulä und dem Olecranon gemessen. Auf gleicher Höhe (Mitte des Oberarmes) werden die Hautfalten über M. Trizeps gemessen. Zur Klassifikation der Mangelernährung wurden die Meßwerte mit Perzentilendaten aus der NYHANES I nach Frisancho (36) verglichen.

Die Messergebnisse wurden nach Barenkregt wie folgt interpretiert:

5-15. Perzentile	mässige Mangelernährung
< 5. Perzentile	schwere Mangelernährung

### **3.8.3 Subjective Global Assessment (SGA)**

Das SGA ist eine einfache klinische Methode zur Einschätzung des Ernährungszustandes, die sich aus einem Anamneseteil und einer kurzen körperlichen Untersuchung zusammensetzt. Die SGA-Anamnese konzentriert sich auf den Gewichtsverlauf innerhalb der letzten sechs Monate, wobei ein Gewichtsverlust kritisch bewertet wird. Unterstützend wird nach der Nahrungsaufnahme, nach gastrointestinalen Symptomen sowie nach der Leistungsfähigkeit gefragt.

Der Gewichtsverlust wird eingeteilt in: weniger als 5 %, 5 bis 10%, bzw. mehr als 10% in 6 Monaten. Der Gewichtsverlust ist der zentrale Punkt zur Bildung des SGA-Scores. Er wird durch die weiteren Fragen bzw. die Untersuchung gestützt bzw. relativiert.

Auch eine Anamnese der Nahrungszufuhr der vergangenen Wochen wird bewertet. Wurde weniger gegessen, werden Dauer, Menge und Art der reduzierten Zufuhr abgefragt. Weiters wird ermittelt ob gastrointestinale Symptome in den vergangenen Wochen auf regelmäßiger Basis bestanden haben und ob die körperlichen Leistungsfähigkeit eingeschränkt war. Zuletzt wird die Schwere einer eventuell vorhandenen Krankheit beurteilt und ob sie metabolischen Stress auslöst.

Die körperliche Untersuchung konzentriert sich auf Zeichen des Gewichtsverlustes, es wird gezielt nach Verlust von subkutanem Gewebe (Thorax) und Muskelatrophie (Quadrizeps, Deltoideus) sowie nach Knöchelödemen und Anasarka gesucht. Aus dem Anamneseteil und der körperlichen Untersuchung ergibt sich dann der subjektive Gesamteindruck, wobei die Kategorien „wohl ernährt“ (SGA A), „mild oder moderat mangelernährt/mit Verdacht auf Mangelernährung“ (SGA B) und „schwer unterernährt“ (SGA C) unterschieden werden (37).

### **3.8.4 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)**

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist basiert auf der elektrischen Widerstandsmessung im menschlichen Körper mit einer tetrapolaren Elektrodenanordnung. Dabei wird über zwei Elektrodenpaare, die auf dem Hand- und Fußrücken der rechten Körperhälfte befestigt werden, in der Messperson ein homogenes elektrisches Feld mit 800  $\mu$ Amp Stromstärke

und 50 kHz Frequenz erzeugt. Der Gesamtwiderstand (Impedanz Z) setzt sich dabei aus zwei Anteilen zusammen: der Resistanz R (Ohmscher Widerstand des Ganzkörperwassers) und der Reaktanz Xc (kapazitiver Widerstand durch die Kondensatoreigenschaften der Zellen). Die Differenzierung dieser Teilkomponenten der Impedanz wird durch eine phasensensitive Elektronik ermöglicht (Zeitverschiebung des Strommaximums vom Spannungsmaximum). Dabei gilt:  $Z^2 = R^2 + Xc^2$

Die Messung erfolgte mit dem Gerät BIA 2000-M (Fa. Data Input GmbH, Darmstadt). Für die Berechnung einzelner Kompartimente wurden folgende Algorithmen verwendet:

- a) Ganzkörperwasser (TBW) : errechnet sich aus der gemessenen Resistanz nach der Formel von Kushner (38):

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

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

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

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

$$FFM = TBW/0,732$$

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

$$BCM = FFM \times 0,29$$

Die Validität der BCM-Formel wurde u.a. an gesunden Kontrollen und mangelernährten Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich mit der Ganzkörperkaliummessung als Referenzmethode überprüft und zeigte bei Patienten ohne gravierende Hydratationsstörung eine gute Übereinstimmung (39).

- d) ECM/BCM-Index: die extrazelluläre Masse (ECM) errechnet sich aus der Differenz FFM – BCM. Der Quotient ECM/BCM – auch ECM/BCM-Index – ist bei Gesunden meist < 1. Bei ausgeprägter Hyperhydratation und bei katabolen Erkrankungen steigt der ECM/BCM-Index an, auch wenn das Körpergewicht

oder die FFM unauffällig erscheinen.

e) Phasenwinkel:

Jede stoffwechselaktive Zelle hat an der Zellmembran eine elektrische Potentialdifferenz von ca. 50-100 mV. Eine reine Zellmembranmasse hätte einen Phasenwinkel von 90 Grad, reines Elektrolytwasser hat einen Phasenwinkel von 0 Grad. Er ist ein generelles Mass für die Membranintegrität der Zellen und lässt Aussagen über den Zustand der Zellen und den Gesundheitszustand des Organismus zu. Die Höhe des Phasenwinkels ermöglicht eine grundsätzliche Einteilung des Ernährungszustandes. Der Phasenwinkel steigt grundsätzlich bei Verbesserung des Ernährungs- oder Trainingszustandes des Patienten, bzw. sinkt grundsätzlich bei einer Verschlechterung des Ernährungs- oder Trainingszustandes oder bei anderweitigen Störungen oder Schädigung der Zellmembran des Patienten.

### **3.9 Messungen der Muskelfunktion:**

#### **3.9.1 Handmuskelkraft**

Die Handmuskelkraft korreliert eng mit dem Ernährungszustand und dem postoperativen Verlauf. Sie ist ein sensibler Parameter zur Detektion von Veränderungen der Muskelfunktion bei prolongiertem Fasten oder der Erholung von katabolen Phasen durch Ernährungsinterventionen (33, 40).

Es wurde die Muskelkraft der dominanten Hand mittels Handmuskelkraft-Dynamometrie mit dem Jamar© Dynamometer gemessen.

Die Patienten führten den Test im Sitzen mit angewinkeltem Arm (90°) durch. Sie wurden aufgefordert, den Messhandgriff so kräftig wie möglich zu drücken. Der Test wurde insgesamt 3 Mal mit jeweils 15 Sekunden Pause durchgeführt. Es wurde in der Auswertung der höchste Wert verwendet.

#### **3.9.2 Lungenfunktion**

Die Kraft der Atemmuskulatur wurde durch Messung der maximalen expiratorischen Flussgeschwindigkeit mit dem Peak Flow Meter Vitalograph® (Fa. Vitalograph, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Die Probanden hielten das Gerät selbst in der Hand und führten die Messung im Stehen oder Sitzen drei Mal durch. Es wurde in der Auswertung der Maximalwert verwendet.

### **3.10 Laborparameter**

Alle Laborwerte wurden nach Standardverfahren bestimmt.

- Blutbild und Differentialblutbild
- Elektrolyteparameter: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>
- Leberfunktionsparameter u.a: Albumin, Quick, Cholinesterase, Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Gama- Glutaryl Transferase (GGT), Bilirubin, Ammoniak
- Kreatinin, Harnstoff.

### **3.11 Ernährungstherapie**

#### **3.11.1 Ernährungsberatung**

Das Gespräch zur Ernährungsberatung dauerte 60 Minuten und erfolgte nach einem standardisierten Curriculum. Darüber hinaus wurden die Patienten über die Bedeutung einer bedarfsgerechten Energie- und Nährstoffversorgung für die Erkrankung aufgeklärt. Der Erfolg des Gesprächs wurde dokumentiert (Siehe Anhang 2).

#### **3.11.2 Dokumentation der oralen Nahrungsaufnahme**

Während der zweiwöchigen Interventionsphase wurde anhand von täglichen Ernährungsprotokollen die spontane orale Nahrungszufuhr sowie in der Interventionsgruppe zusätzlich die applizierte Menge der Sondennahrung dokumentiert. Aus den Protokollen wurde die Gesamtenergie- und die Proteinzufuhr errechnet.

#### **3.11.3 Enterale Ernährung**

Die enterale Ernährung der Patienten der Interventionsgruppe wurde mit einer entsprechend Diätverordnung zugelassenen hoch-kalorischen und eiweissreichen Sondennahrung (Fresubin HP Energy, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) durchgeführt.

Die Sondennahrung enthält pro 100 ml:

Energie 150 kcal; Protein: 7,5g (20%); Fett: 5,8g (34,7%)/ MCT Fett: 3,3 g; Kohlenhydrate: 17g (45,3%); Freies Wasser: 79 g.

Das zu verabreichende Volumen wurde für jeden Patienten mit dem Ziel berechnet, mindestens 30 kcal/kg und 1,2 g Eiweiss/kg Körpergewicht zu verabreichen. Nach individueller Verträglichkeit wurde der Kostaufbau von 750 kcal am 1. Tag auf das jeweilige Zielvolumen am 3. Tag gesteigert. Die Nahrung wurde mit Pumpe appliziert. Während der Studiendauer durften die Patienten in der Interventionsgruppe keine weiteren Supplemente (z.B. Proteinpulver) bekommen.

### **3.12 Ethische Aspekte**

Die Studie wurde entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (41) einschließlich aktueller Revisionen durchgeführt. Vor Studienbeginn wurde das Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité eingeholt.

Alle zur Anwendung kommenden Verfahren waren nicht invasiv und ohne besondere Gefährdung für die Patienten und sind an dieser Klinik fest etabliert.

Die einzige Belastung stellte die zusätzliche Blutentnahme von ca. 20ml dar, die in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt 0 und nach 2 Wochen durchgeführt wurde. Patienten mit Defibrillator/ Herzschrittmacher wurden von der BIA- Messung ausgenommen. Keinem Studienteilnehmer wurde eine etablierte Ernährungsintervention vorenthalten.

### **3.13 Aufklärung, Einverständniserklärung**

Die Patienten wurden in einem ausführlichen Gespräch durch eine ärztliche Mitarbeiterin der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie über Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt. Die Patienten wurden ebenfalls darüber aufgeklärt, dass sie jederzeit ihr Einverständnis ohne Angabe von Gründen zurückziehen konnten. Die Patienteninformation und das Einverständnis wurden schriftlich festgehalten, durch die Patienten mit Unterschrift bestätigt und von der aufklärenden Ärztin gegengezeichnet. Eine Kopie der Aufklärung und der Einverständniserklärung wurden jedem Studienteilnehmer ausgehändigt.

### **3.14 Statistik**

Die Analyse der Daten wurde mit dem computergestützten Statistikprogramm SPSS (Version 11.5) durchgeführt. Die Messwerte wurden mittels deskriptiver statistischer Verfahren untersucht und in der vorliegenden Arbeit als Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben.

Um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu untersuchen, wurde zunächst der Mann-Whitney-U Test benutzt. Der Vergleich der Häufigkeiten zwischen den beiden Gruppen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Unter Verwendung des Wilcoxon- Tests für paarige Stichproben wurde dann der Verlauf der Messwerte jeder Gruppe während der Interventionsphase analysiert.

Abgesehen von der Darstellung von Häufigkeitsverteilungen erfolgte die graphische Datenpräsentation mittels Boxplots. Die hier verwendeten Boxplots zeigen jeweils den Median sowie die 10., 25., 75. und 90. Perzentile.

Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

## IV. ERGEBNISSE

### 4.1 Basisdaten

#### 4.1.1 Klinische Charakterisierung.

44 geeignete Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B und C) unabhängig von der Ätiologie wurden ausgewählt und in die beiden Gruppen randomisiert (22 in die Interventionsgruppe, 22 in die Kontrollgruppe). Bei einigen Patienten der Interventionsgruppe wurde die enterale Sondennahrung nach 3 Tagen aus unterschiedlichen Gründen abgesetzt: ein Patient verließ das Krankenhaus vorzeitig aufgrund erheblicher Verbesserung, ein Patient musste wegen Asthma sieben Tage in der Intensivstation aufgenommen werden, und ein Patient wurde wegen schwerer Verschlechterung parenteral ernährt. Ein Patient der Kontrollgruppe hat die zweite Untersuchung abgelehnt. 40 Patienten (19 in der Interventionsgruppe und 21 in der Kontrollgruppe) beendeten die Studie.

*Tabelle 1a: Klinische Charakterisierung der Patienten*

	<b>Interventionsgruppe (n= 19)</b>	<b>Kontrollgruppe (n= 21)</b>	<b>P</b>
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Geschlecht	15 M, 4 F	11M, 10 F	0,1
Alter (Jahre)	60,4 ±10,6	58 ± 11,9	0,4
Körpergewicht(kg)	75,8 ± 20,8	77,2 ± 16,4	0,6
Grösse (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,7

M: Männer; F: Frauen

Einen Überblick über die klinische Charakterisierung beider Gruppen geben die Tabellen 1a und 1b .

15 Männer und 4 Frauen in der Interventionsgruppe; 11 Männer und 10 Frauen in der Kontrollgruppe nahmen an die Studie teil. Durchschnittsalter und – körpergewicht in beiden Gruppen waren 60 Jahre und 76 kg. Geschlecht,

Alter Körpergewicht und Grösse unterschieden sich nicht zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe.

Tab. 1b:

<b>Nebenerkrankung</b>	<b>Interventionsgruppe (n = 19)</b>	<b>Kontrollgruppe (n = 21)</b>
Ösophagusvarizen	12 (63,2%)	11 (52,4%)
Portale Hypertonie	14 (73,7%)	14 (66,7%)
Aszites	11 (58,0%)	14 (66,7%)
Niereninsuffizienz	3 (16,0%)	4 (19,1%)
<b>Vorerkrankung</b>		
Ösophagusvarizenblutung	2 (10,5%)	2 (9,5%)
Enzephalopathie	1 (5,3%)	1 (4,8%)

Die Fälle der Patienten mit Nebenerkrankung sowie Vorerkrankung in der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe waren bei der Aufnahme nicht unterschiedlich:

- 14 von 19 Patienten in der Interventionsgruppe und 14 von 21 Patienten in der Kontrollgruppe hatten eine portale Hypertonie.
- Infolge der portalen Hypertonie hatten sich bei 12 von 19 Patienten in der Interventionsgruppe und 11 von 21 Patienten in der Kontrollgruppe Ösophagusvarizen gebildet.
- Bei 11 der 19 Interventionspatienten und 14 der 21 Kontrollpatienten war ein Aszites vorhanden.
- 3 von 19 Patienten in der Interventionsgruppe und 4 von 21 Patienten in der Kontrollgruppe litten an Niereninsuffizienz.
- Bezüglich der Vorerkrankungen war die Häufigkeit der Ösophagusvarizenblutung (10%) und der Enzephalopathie (5%) in beiden Gruppen vergleichbar.

Tab.2: Child Pugh Score

	Interventionsgruppe (n = 19)		Kontrollgruppe (n = 21)		p
	Child B 7-9 Punkte	Child C 10- 15 Punkte	Child B 7-9 Punkte	Child C 10- 15 Punkte	
Child Pugh Score	5 (26,3%)	14 (73,7%)	6 (28,6%)	15 (71,4%)	0,72

Mit dem Child Pugh Score (CPS) wurde das Leberzirrhosestaging klassifiziert, je mehr Punkte desto schwerer war die Leberzirrhose. Während Child B (7-9 Punkte) bei circa 25% der Patienten in beiden Gruppen klassifiziert wurde, lag Child C (10 bis 15 Punkte) bei fast 75% der Patienten vor. Es gab keinen signifikanten Unterschied des Child Pugh Scores zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe (Tab. 2).

Tab. 3: Kognitionsfunktion

	Interventionsgruppe (n = 19)			Kontrollgruppe (n = 21)			P
	max.	min.	mean ±SD	max.	min.	mean ±SD	
Psychometrietest (Wertpunkte)	-1	-13	-8,7± 3,6	-1	-15	-8,4 ± 3,9	0,68

Zur Prüfung der Kognitionsfunktion, des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Orientierung und der Konzentration wurde am Beginn der Studie ein Psychometrietest durchgeführt. Die Kognitionsfunktion der Patienten war in beiden Gruppen vergleichbar reduziert. Der durchschnittliche Wertpunkt von -8,7 in der Interventionsgruppe und von -8,4 in der Kontrollgruppe war im pathologischen Bereich. (Tab. 3).

Als pathologisch gilt ein Score von < - 4 Wertpunkten. Eine Score von < - 4 Wertpunkten wurde bei circa 80% der Patienten in beiden Gruppen gemessen (Abb. 1). Somit bestand bei einem Großteil der Patienten eine subklinische Enzephalopathie.

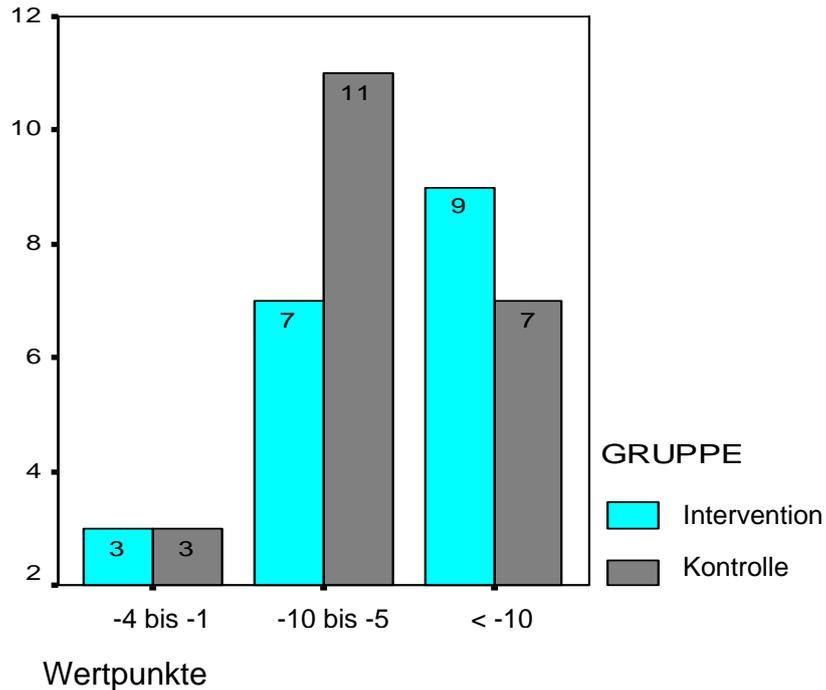


Abbildung 1: Die Wertpunkte der Kognitionsfunktion

#### 4.1.2 Ernährungszustand

Tab. 4: Körperzusammensetzung

	Interventionsgruppe (n = 19)			Kontrollgruppe (n = 21)			P
	max.	min.	mean±SD	max.	min.	mean±SD	
BMI	39,2	17,1	25,7 ± 6,4	39,7	17,4	26,1 ± 4,5	0,5
Oberarmumfang (cm)	41,8	18,8	27,2 ± 6,5	48,1	19,5	27,5 ± 6,3	0,8
Trizephautfalte (mm)	38,0	4,0	13,1 ± 9,3	26,7	5,4	14,8 ± 6,6	0,1
Körperzellmasse (kg)	43,9	13,1	26,8 ± 7,9	40,9	12,6	28,5 ± 8,0	0,4

Hinsichtlich der Parameter des Ernährungszustandes wie BMI, Oberarmumfang, Trizephautfalte, und Körperzellmasse gab es am Beginn der Studie keinen Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe. Durchschnittlicher BMI in der Interventions- und Kontrollgruppe war 26 (Tab. 4).

#### 4.1.2.1 Anthropometrie

##### 4.1.2.1.1 Oberarmumfang

Beim Oberarmumfang an der nichtdominanten Körperseite wurde bei 47% der Interventionsgruppe und 38% der Kontrollgruppe eine schwere Mangelernährung (< 5. Perzentile) festgestellt (Abb.2).

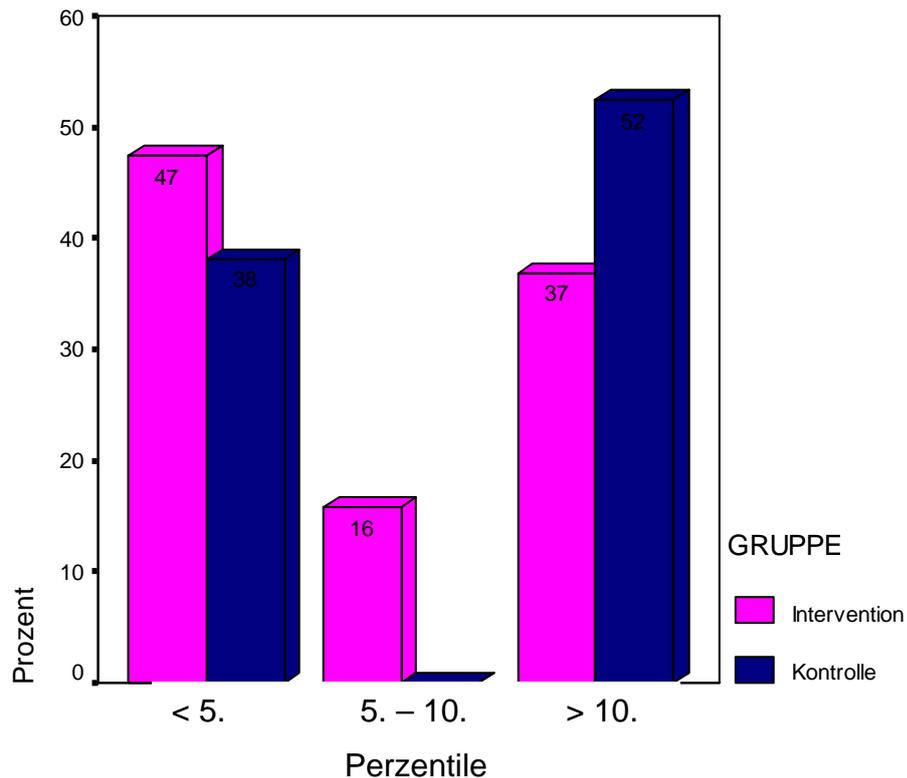


Abb.2: Oberarmumfang

##### 4.1.2.1.2 Trizepshautfalte

Bei 20% der Fälle in beiden Gruppen wurde ein schwerer subkutaner Fettmasseverlust an der nichtdominanten Seite des Arms beobachtet (< 5. Perzentile; Abb. 3). Hypermetabolismus, Anorexie und geringe Nahrungszufuhr führen zu Kachexie, die durch Muskel- und Fettsverlust gekennzeichnet ist.

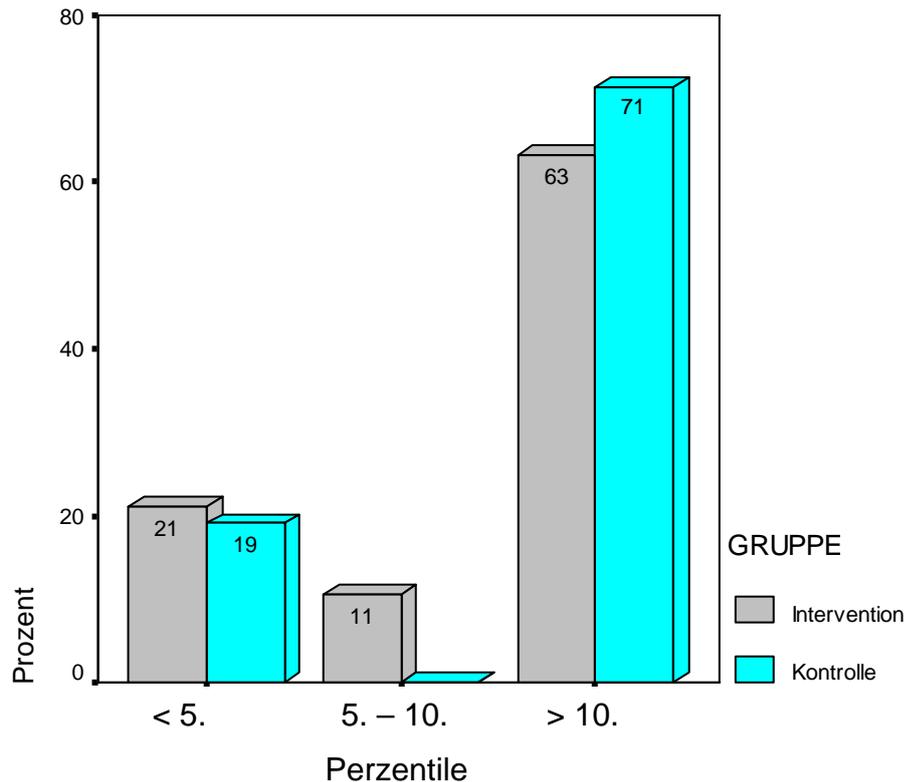


Abb. 3: Trizephshautfalte

Tab. 5: Subjectiv Global Assessment (SGA)

	Interventionsgruppe (n = 19)	Kontrollgruppe (n = 21)	p
SGA - A	3 (16%)	5 (24%)	0,29
SGA - B	5 (26%)	9 (43%)	
SGA - C	11 (58%)	7 (33%)	

Auf Basis der Anamnese und einer kurzen körperlichen Untersuchung wurde der Ernährungszustand eingeschätzt. Bei 16% der Patienten in der Interventionsgruppe und 24% der Patienten in der Kontrollgruppe wurde „wohl ernährt“ (SGA- A) festgestellt. Bei 26% der Patienten in der Interventionsgruppe und 43% der Patienten in der Kontrollgruppe wurde der Verdacht auf Mangelernährung bzw. mäßige Mangelernährung (SGA- B) geäußert. Bei 58% der Interventionsgruppe und 33% der Kontrollgruppe wurde eine schwere Mangelernährung (SGA-C ) beobachtet (Tab. 5). Die Schwere

der Mangelernährung war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,29$ ).

## 4.2 Nahrungszufuhr

### 4.2.1 Oralnahrung

Bei der Oralnahrung erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe  $1308,7 \pm 447,5$  kcal pro Tag und  $45,9 \pm 14,9$  g Eiweiss pro Tag im Vergleich zu  $1350,2 \pm 385,5$  kcal pro Tag und  $47,7 \pm 14,7$ g Eiweiss pro Tag in der Kontrollgruppe ( $p > 0,05$ ; Abb. 5 und Abb. 6), d.h, die Patienten in den beiden Gruppen konnten nur circa 17 kcal/ kg Körpergewicht pro Tag (1300 kcal / 76 kg Körpergewicht) und 0,6g Eiweiss / kg Körpergewicht pro Tag (46g Eiweiss / 76 kg Körpergewicht) aufnehmen. Anorexie ist nämlich ein häufig auftretendes Symptom der Patienten mit Leberzirrhose (Abb 5 & 6).

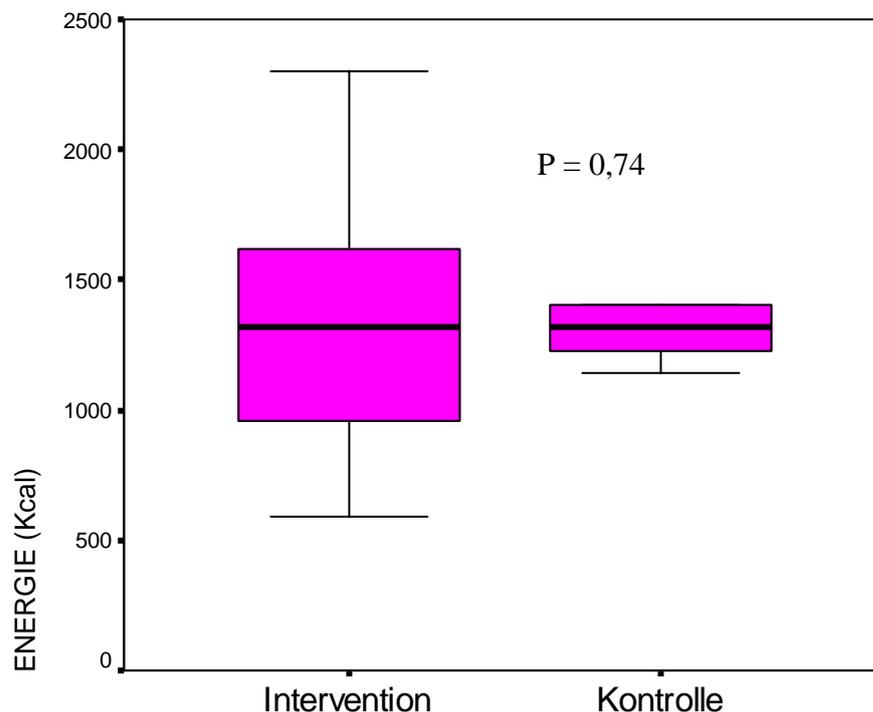


Abb. 5: Energiezufuhr

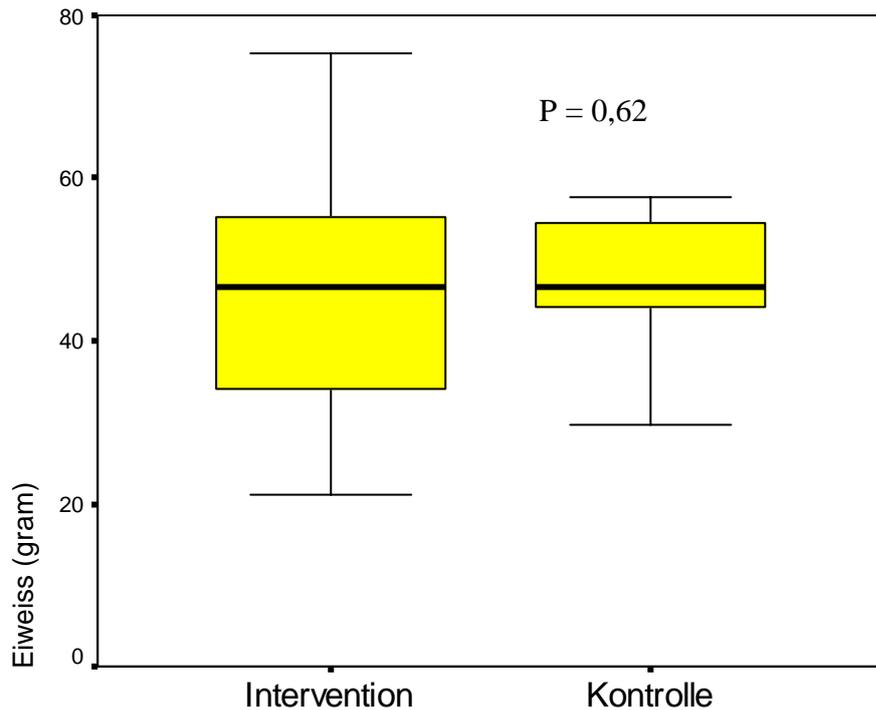


Abb. 6: Eiweisszufuhr

#### 4.2.2 Orale und enterale Nahrungszufuhr .

Die Patienten in der Kontrollgruppe konnten während der Studie nur  $1350 \pm 385,5$  kcal pro Tag ( $17,8$  kcal/ kg Körpergewicht) und  $47,7 \pm 14,7$ g Eiweiss pro Tag ( $0,62$ g/ kg Körpergewicht) aufnehmen. Im Vergleich dazu konnten von den Patienten in der Interventionsgruppe  $3310 \pm 468,7$  kcal pro Tag ( $43,6$  kcal / kg Körpergewicht) und  $135,4 \pm 16,8$  g Eiweiss pro Tag ( $1,78$ g / kg Körpergewicht), zugeführt durch die Kombination von Oral- und Sondennahrung, toleriert werden ( $p < 0,001$ ; Abb.7).

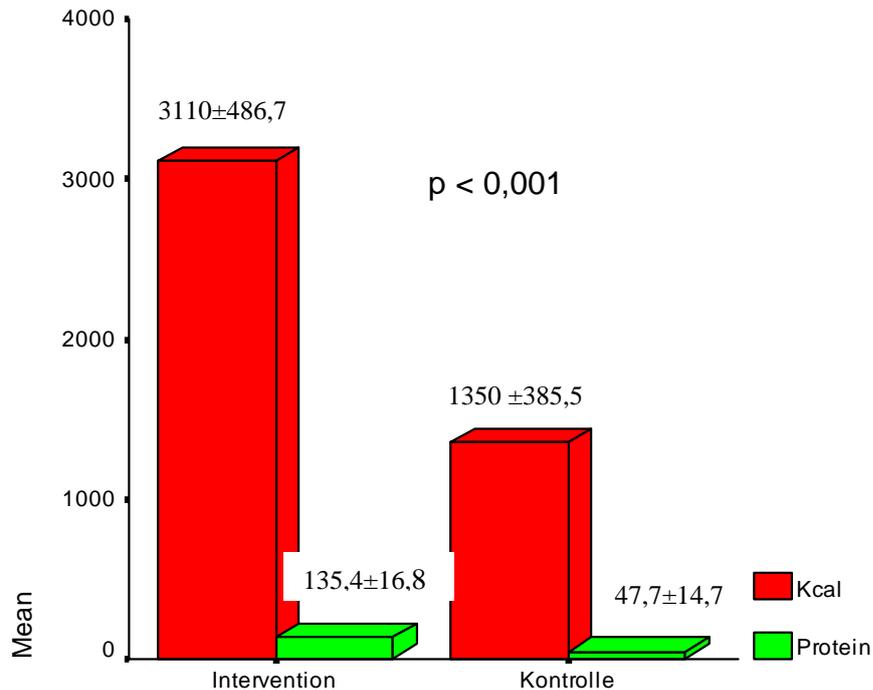


Abb. 7: Nahrungszufuhr während der Studie

### 4.3 Ergebnisse der Intervention.

#### 4.3.1 Veränderung des Ernährungszustandes.

##### 4.3.1.1 Veränderung des Körpergewichtes und BMI.

Tab. 6: Veränderung des Körpergewichtes und BMI.

	Interventionsgruppe (n = 19)		p	Kontrollgruppe (n = 21)		p
	Anfang	14 Tage		Anfang	14 Tage	
Körpergewicht (kg)	75,8 ± 20,8	75,7 ± 18,3	0,22	77,2 ± 16,4	74,2 ± 17,7	0,01
BMI	25,7 ± 6,4	25,7 ± 6,1	0,23	26,1 ± 4,5	25,2 ± 4,6	0,01

Infolge der niedrigen Nahrungszufuhr reduzierten sich in der Kontrollgruppe das Körpergewicht um durchschnittlich 3 kg und der BMI von  $26,1 \pm 4,5$  auf  $25,2 \pm 4,6$  ( $p = 0,01$ ). Hingegen trat in der Interventionsgruppe bei der hoch-kalorischen und eiweissreichen Ernährung keine Veränderung des Körpergewichtes und des BMI auf (Tab. 6).

#### 4.3.1.2 Körperzusammensetzung.

Tab.7: Körperzusammensetzung.

	Interventionsgruppe (n = 19)		p	Kontrollgruppe (n = 21)		p
	Anfang	14 Tage		Anfang	14 Tage	
OAU (cm)	27,2 ± 6,5	26,4,± 5,4	0,44	27,5 ± 6,3	29,1 ± 6,4	0,82
THF (mm)	13,1,± 9,3	13,1 ± 10,5	0,73	14,8 ± 6,6	16,3 ± 7,6	0,98
Körperzellmasse	26,8 ± 7,9	27,9 ± 8,0	0,36	28,5 ± 8,0	29,1 ± 6,6	0,60

OAU (Oberarmumfang); THF (Trizepshautfalte)

Einen Überblick über die Veränderung der Körperzusammensetzung gibt Tab.7. In der Interventionsgruppe hatte die orale und enterale Ernährung keinen positiven Einfluss sowohl auf den Oberarmumfang als auch die Trizepshautfalte, aber eine nicht signifikante Zunahme der Körperzellmasse von durchschnittlich 1,1 kg wurde in der Interventionsgruppe beobachtet (Tab. 7).

##### 4.3.1.2.1 Extrazelluläre Masse (ECM).

Der flüssige Anteil der ECM (Plasma, interstitielles und transzelluläres Wasser) reduzierte sich von durchschnittlich 5,5 kg ( $p < 0,05$ ) in der Interventionsgruppe, hingegen war in der Kontrollgruppe die Veränderung der ECM nicht signifikant (Abb. 8).

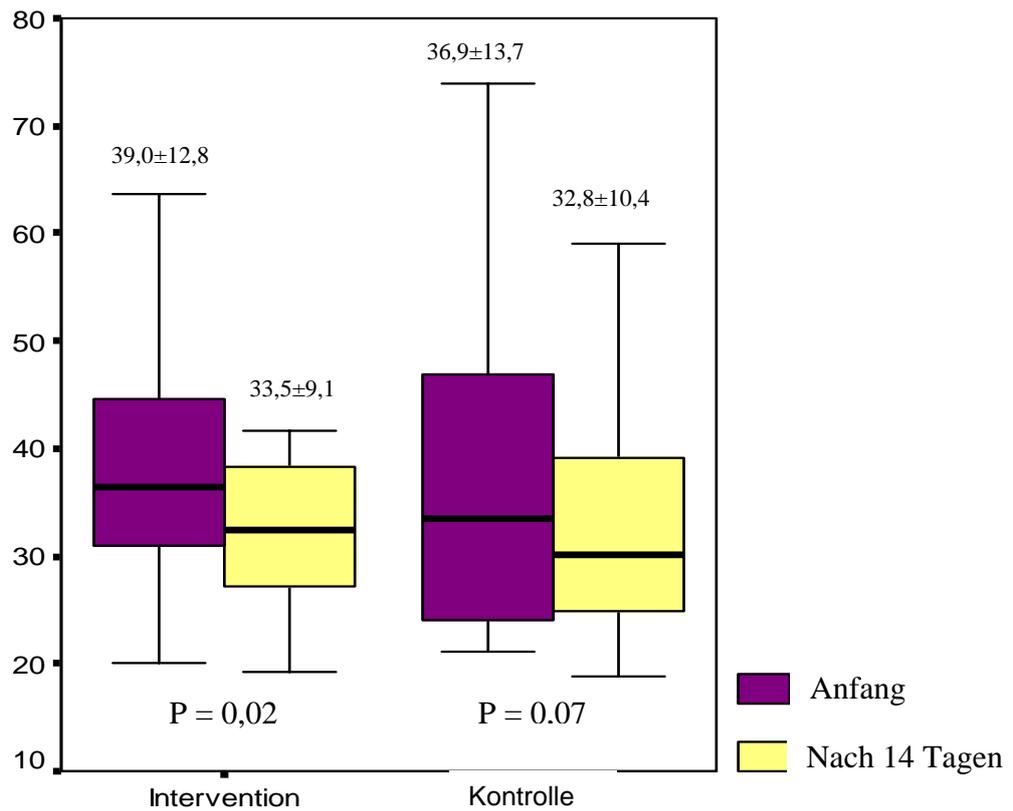


Abb. 8: Extrazelluläre Masse (kg).

#### 4.3.1.2.2 ECM / BCM Index

Aus der Zunahme der Körperzellmasse und dem Verlust der extrazellulären Masse ergab sich eine signifikante Abnahme des ECM / BCM-Index nur in der Interventionsgruppe (Abb.9)

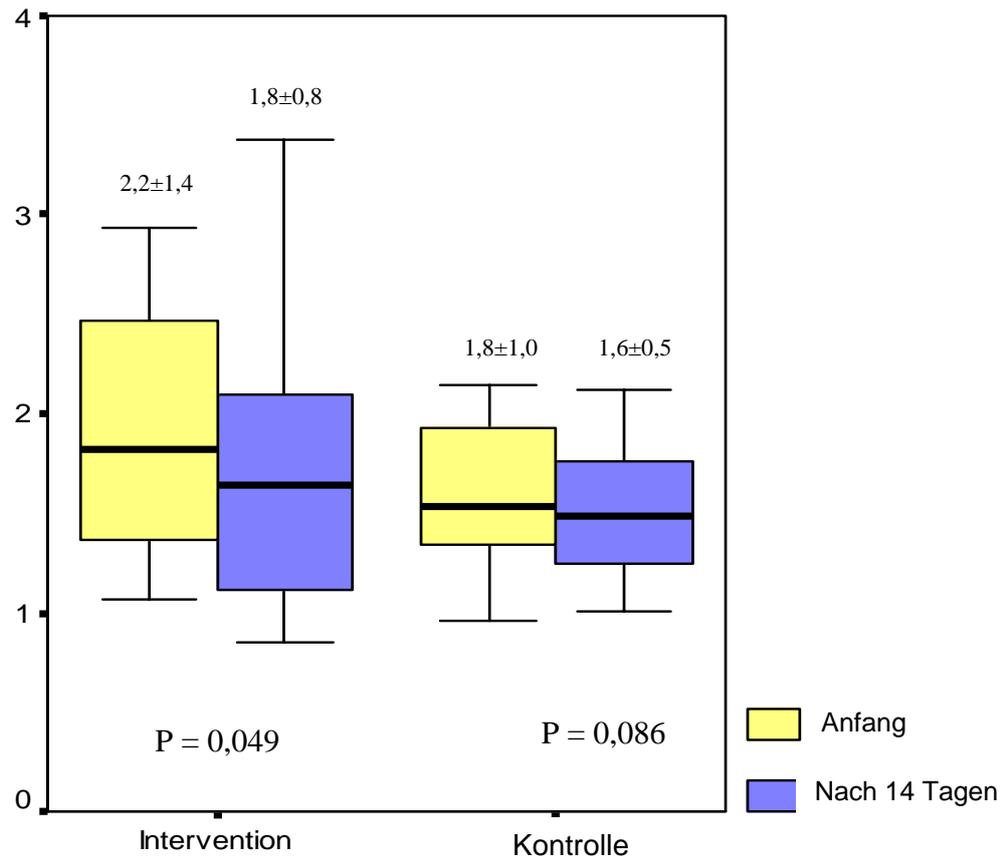


Abb.9: Extrazelluläre Masse/ Körperzellen Masse- Index (ECM/ BCM-Index)

#### 4.3.1.2.3 Phasenwinkel

In der Interventionsgruppe wurde ein signifikanter Anstieg des Phasenwinkels nachgewiesen. Dies deutet auf eine Verbesserung der Membranintegrität der Körperzellen hin. Gut ernährte Zellen haben eine hohe Membranintegrität und einen hohen Phasenwinkel als Folge. Im Kontrast dazu, haben schlecht ernährte Zellen eine weniger dichte Membran und einen niedrigen Phasenwinkel. In der Kontrollgruppe änderte sich der Phasenwinkel aufgrund der geringen Nahrungszufuhr nicht signifikant (Abb. 10).

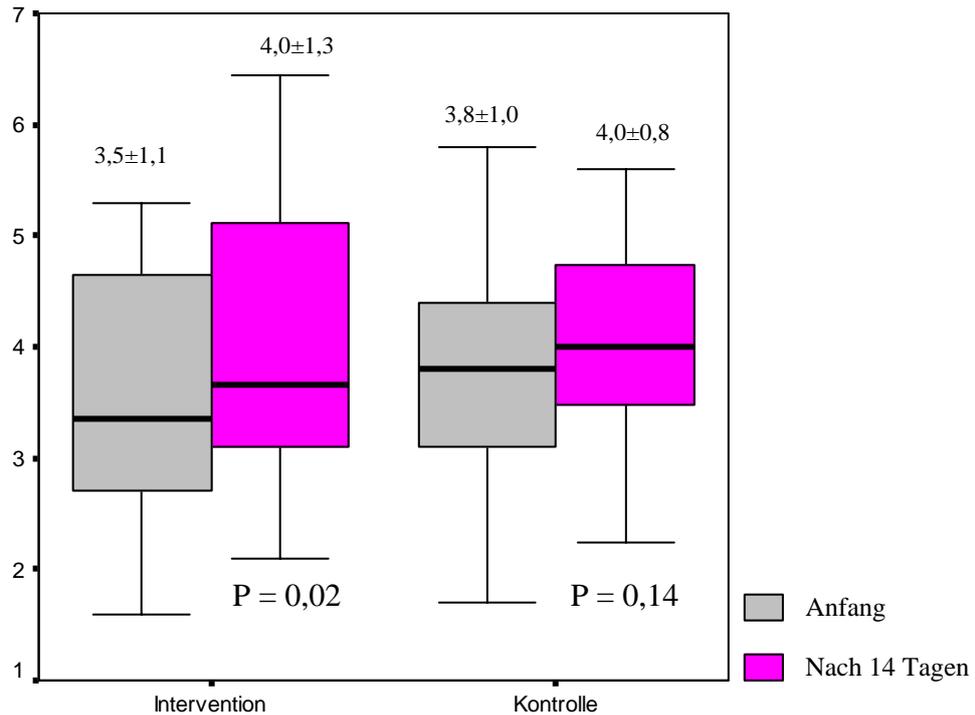


Abb. 10: Phasenwinkel

#### 4.3.2 Veränderung der Funktionsparameter.

##### 4.3.2.1 Muskelfunktion.

Tab.8: Muskelfunktion

	Interventionsgruppe (n = 19)		p	Kontrollgruppe (n = 21)		p
	Anfang	14 Tage		Anfang	14 Tage	
HKDynmax (kg)	24,0±10,0	26,1±10,2	0,36	24,7±11,2	25,6±11,2	0,60
Peakflow (l/min)	272,2±123,7	306,8±121,7	0,14	304,2±121,2	339,6±96,8	0,72

HK Dynmax (Handmuskelkraft-Dynmax)

Bei der Handmuskelkraft-Dynamometrie wurde die Muskelkraft der dominanten Hand gemessen, und mit dem Peak Flow Meter Vitalograph® wurde die Kraft der Atemmuskulatur durch Messung der maximalen expiratorischen Flussgeschwindigkeit bestimmt. Es wurde festgestellt, dass die Handmuskelkraft und Lungenfunktion in der Interventions- und

Kontrollgruppe verstärkt wurden, aber die Zunahme der Muskelkraft war nicht signifikant (Tab. 8).

#### 4.3.2.2 Kognitionsfunktion.

Tab. 9: Wertpunkte des Psychometrietestes

	Interventionsgruppe (n = 19)		p	Kontrollgruppe (n = 21)		p
	Anfang	14 Tage		Anfang	14 Tage	
Psychometrietest (Wertpunkte)	-8,7 ± 3,6	-7,3 ± 4,1	0,4	-8,4 ± 3,9	-6,8 ± 6,2	0,3

Sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe war eine leichte, aber nicht signifikante Besserung der Kognition zu beobachten (Tab. 9).

#### 4.3.2.3 Leberfunktion.

Tab. 10: Leberfunktionen

	Interventionsgruppe N= 19		p	Kontrollgruppe N= 21		p
	Anfang	14 Tage		Anfang	14 Tage	
Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	7,8 $\pm$ 7,4	5,3 $\pm$ 5,3	0,054	3,9 $\pm$ 3,8	4,7 $\pm$ 4,8	0,3
NH <sub>3</sub> ( $\mu\text{mol/l}$ )	51,4 $\pm$ 23,4	81,8 $\pm$ 36,6	0,1	81,2 $\pm$ 49,5	68,6 $\pm$ 36,2	0,5
ALT (U/l)	44,5 $\pm$ 23,0	58,0 $\pm$ 23,7	0,1	36,0 $\pm$ 19,5	40,1 $\pm$ 23,4	0,6
AST (U/l)	83,5 $\pm$ 46,9	88,7 $\pm$ 28,1	0,3	73,7 $\pm$ 49,0	68,5 $\pm$ 32,4	0,8
AP (U/l)	143,8 $\pm$ 41,2	168,6 $\pm$ 65,4	0,04 <sup>*</sup>	174,8 $\pm$ 89,9	170,4 $\pm$ 58,3	0,8
GGT (U/l)	83,2 $\pm$ 63,1	123,6 $\pm$ 78,1	0,047 <sup>*</sup>	177,2 $\pm$ 167,1	161,8 $\pm$ 101,5	0,2
PTT (s)	48,0 $\pm$ 8,2	46,6 $\pm$ 8,4	0,7	46,5 $\pm$ 10,4	50,0 $\pm$ 17,6	0,4
Quick (%)	53,4 $\pm$ 16	60,6 $\pm$ 19,4	0,08	58,2 $\pm$ 15,4	59,8 $\pm$ 14,6	0,4

AST (Aspartataminotransferase), ALT (Alaninminotransferase), AP (Alkalische Phosphatase), GGT (Gamma-Glutamyltranspeptidase), PTT (Partielle Thromboplastinzeit)

Bei der Synthesefunktion der Leber gab es eine Abnahme des Bilirubins von durchschnittlich 2,5  $\mu\text{mol/l}$  in der Interventionsgruppe, aber eine Zunahme von durchschnittlich 0,8  $\mu\text{mol/l}$  in der Kontrollgruppe. Der Ammoniak, ein Abbauprodukt des Eiweisses, änderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant (Tab. 10). Bei den sondenernährten Patienten nahm das Albumin von 2,6 auf 2,8 g/dL im Vergleich von 2,9 auf 3,0 g/dL in der Kontrollgruppe zu (Abb. 11). Darüber hinaus stieg die Serumcholinesterase in der Interventionsgruppe

signifikant an (Abb. 12). Die Synthese der Cholinesterase steht im Zusammenhang mit der Albuminsynthese und macht ihre Aktivitätsbestimmung im Serum zu einem echten Leberfunktionsparameter.

In der Interventionsgruppe stiegen die Cholestase-anzeigenden Enzyme alkalische Phosphatase und Gamma-Glutamyltranspeptidase im Serum nach 14 Interventionstagen an (Tab. 10).

Die Sondennahrung hatte keinen Effekt auf die partielle Thromboplastinzeit und den Quick-Wert (Tab. 10).

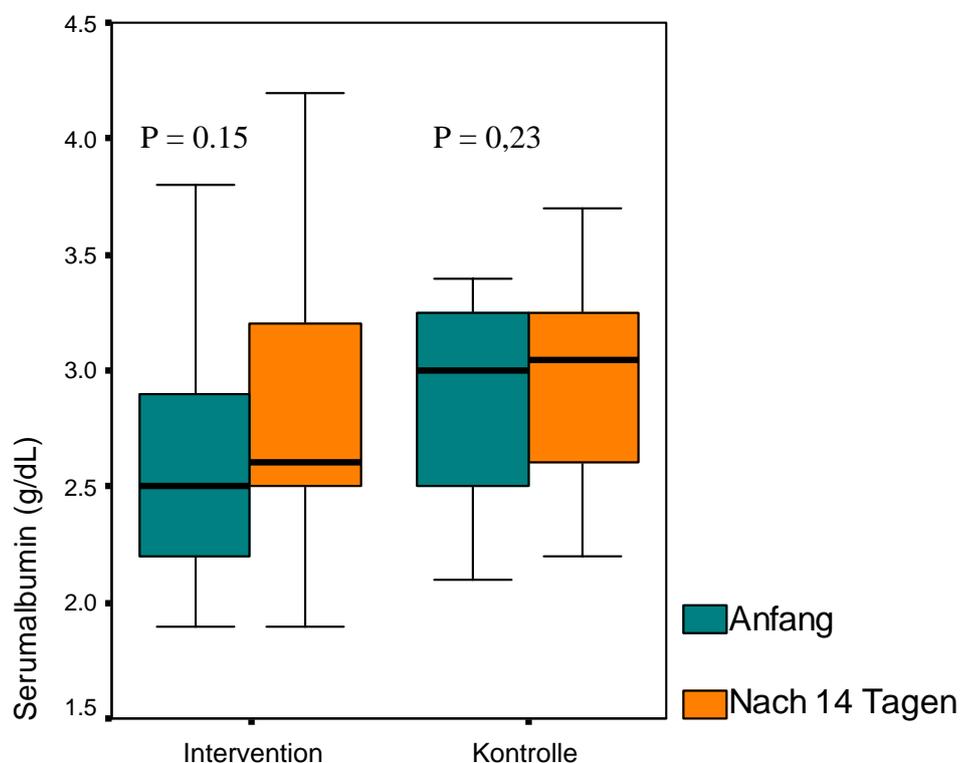


Abb. 11: Serumalbumin (g/dL) im Verlauf der Studie.

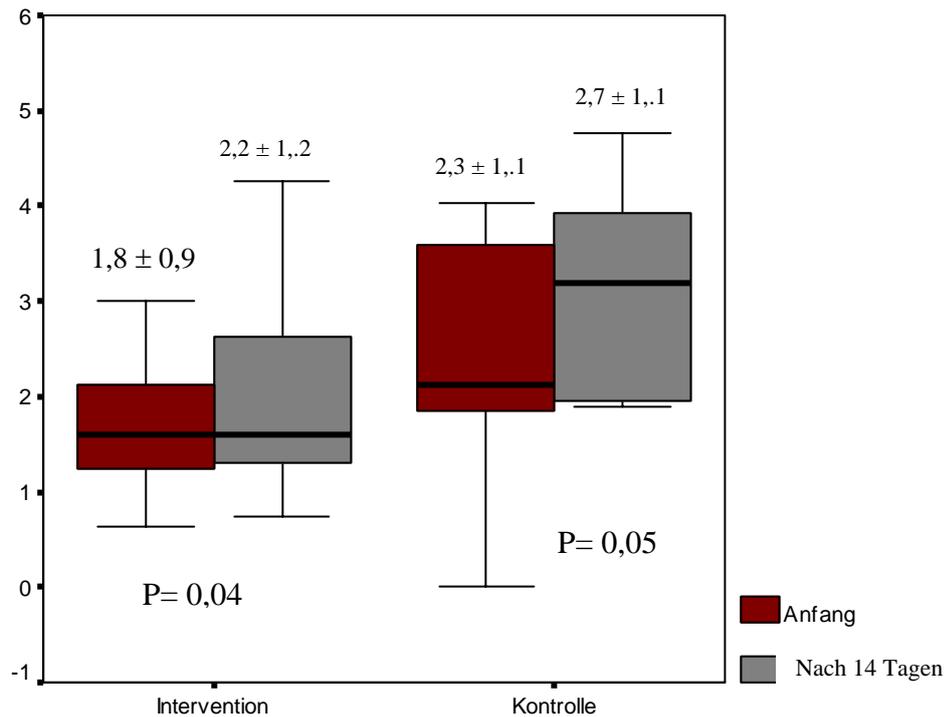


Abb. 12: Serumcholinesterase(U/l) im Verlauf der Studie

#### 4.3.2.4 Nierenfunktion.

##### 4.3.2.4.1 Kreatinin.

Bei der Nierenfunktion wurde eine Verminderung des Serumkreatinins von  $1,8 \pm 1,7$  mg/dL auf  $1,3 \pm 1,3$  mg/dL ( $p < 0,05$ ) in der Interventionsgruppe erzielt, während in der Kontrollgruppe keine Veränderung auftrat (Abb. 13). Die mit der Sondenernährung assoziierte Verminderung des Kreatininspiegels könnte die Mortalitätsrate günstig beeinflussen, weil eine ausreichende Nierenfunktion zum Überleben der Patienten mit Leberzirrhose essentiell ist **(21)**.

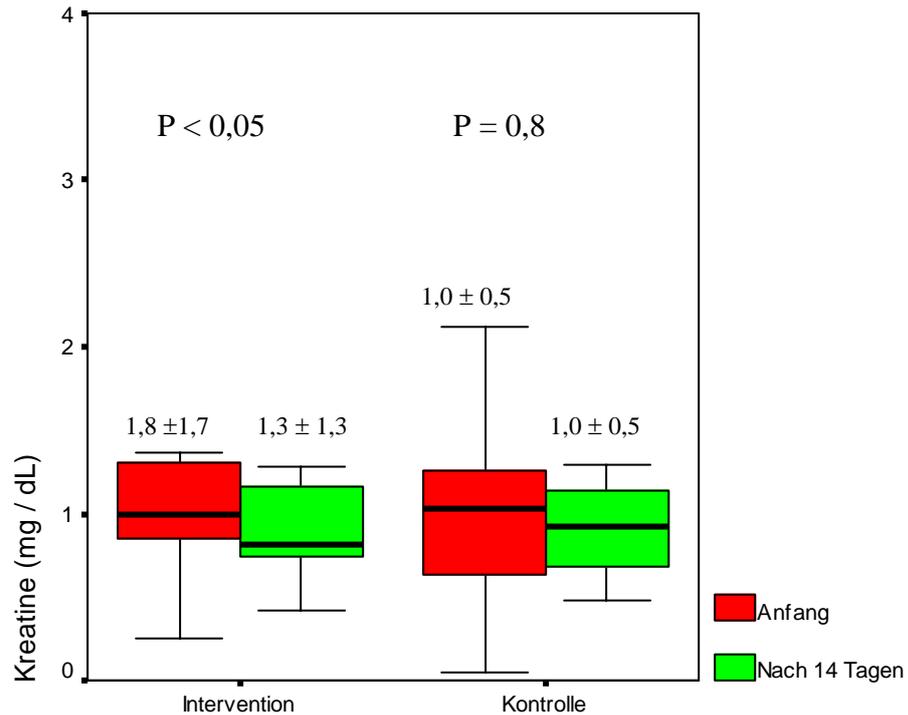


Abb. 13: Kreatininserumspiegel im Verlauf der Studie

#### 4.3.2.4.2 Elektrolyte

Tab. 11: Elektrolyte

	Interventionsgruppe (n = 19)		p	Kontrollgruppe (n = 21)		p
	Anfang	14 Tage		Anfang	14 Tage	
K <sup>+</sup> (mmol/l)	4,2 ± 0,6	4,3 ± 0,5	0,5	3,9 ± 0,6	4,2 ± 0,5	0,052
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	133,0 ± 5,6	131,5 ± 4,0	0,6	128,3 ± 30,6	134,1 ± 4,0	0,4
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	105,0 ± 7,2	101,0 ± 5,4	0,07	103,3 ± 3,4	103,1 ± 4,5	0,07
Ca <sup>++</sup> (mmol/l)	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,3	0,04 <sup>*</sup>	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,1	0,006 <sup>**</sup>
Harnstoff (mmol/l)	77,2 ± 44,7	72,4 ± 42,5	0,3	39,6 ± 19,0	49,1 ± 47,4	0,5

Es wurde festgestellt, dass die Konzentrationen der Elektrolyte im Serum sich außer eines Abfalls des Serumkalziums in beiden Gruppen ( $p < 0.05$ ) nicht veränderten. Der Abfall des Kalziums könnte darauf beruhen, dass die Leber

eine wichtige Rolle in der Synthese von Vitamin D spielt. Bei Leberinsuffizienz wird die Malabsorption des Kalziums daher durch Vitamin D Mangel beeinträchtigt (Tab. 11).

#### 4.3.3 Veränderung des Blutbildes

Tab. 12: Blutbild

	Interventionsgruppe (n = 19)		p	Kontrollgruppe (n = 21)		p
	Anfang	14 Tage		Anfang	14 Tage	
Erythrozyten (Tpt/mm <sup>3</sup> )	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,5	0,9	3,4 ± 0,5	3,5 ± 0,9	0,1
Hämatokrit (L/L)	31,8 ± 3,8	32,2 ± 4,4	0,9	31,7 ± 4,0	34,0 ± 3,8	0,01**
Hämoglobin (mmol/dL)	10,9 ± 1,4	10,7 ± 1,6	0,2	10,7 ± 1,5	11,3 ± 1,4	0,09
Leukozyten (Gpt/mm <sup>3</sup> )	8,3 ± 3,6	8,5 ± 2,7	0,2	6,8 ± 3,8	7,6 ± 3,2	0,2
MCV (fl)	98,2 ± 10,2	98,8 ± 9,2	0,7	94,1 ± 9,4	93,7 ± 8,3	0,6
CRP (mg/L)	3,6 ± 2,7	6,5 ± 14,7	0,3	2,2 ± 1,4	5,7 ± 9,4	0,5

MCV (Mean corpuscular volumen); CRP (C Creative Protein)

Einen Überblick über die Veränderung des Blutbildes gibt die Tab. 12. In der Interventionsgruppe veränderten sich Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobin nicht, während in der Kontrollgruppe der Hämatokrit signifikant anstieg. Der Anstieg des Hämatokrites von durchschnittlich 3 L/L ( $p = 0,01$ ) ohne Erhöhung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins spricht für eine Konzentrierung des Blutes bei den Patienten der Kontrollgruppe.

Darüber hinaus gab es keine Veränderung der Leukozytenzahl, des MCV und CRP in beiden Gruppen.

Von besonderer Bedeutung ist der in der Interventionsgruppe beobachtete Anstieg der Zahl der Lymphozyten von  $1,2 \pm 0,8$  Gpt /  $\text{mm}^3$  auf  $4,0 \pm 4,7$  Gpt /  $\text{mm}^3$  ( $p = 0,03$ ; Abb. 14). In der Kontrollgruppe konnte hingegen kein Anstieg der Lymphozytenzahl erzielt werden. Die Erhöhung der Lymphozytenzahl durch die 14-tägige Sondenernährung könnte zu einer Verbesserung des bei Leberzirrhose beeinträchtigten Immunsystems führen.

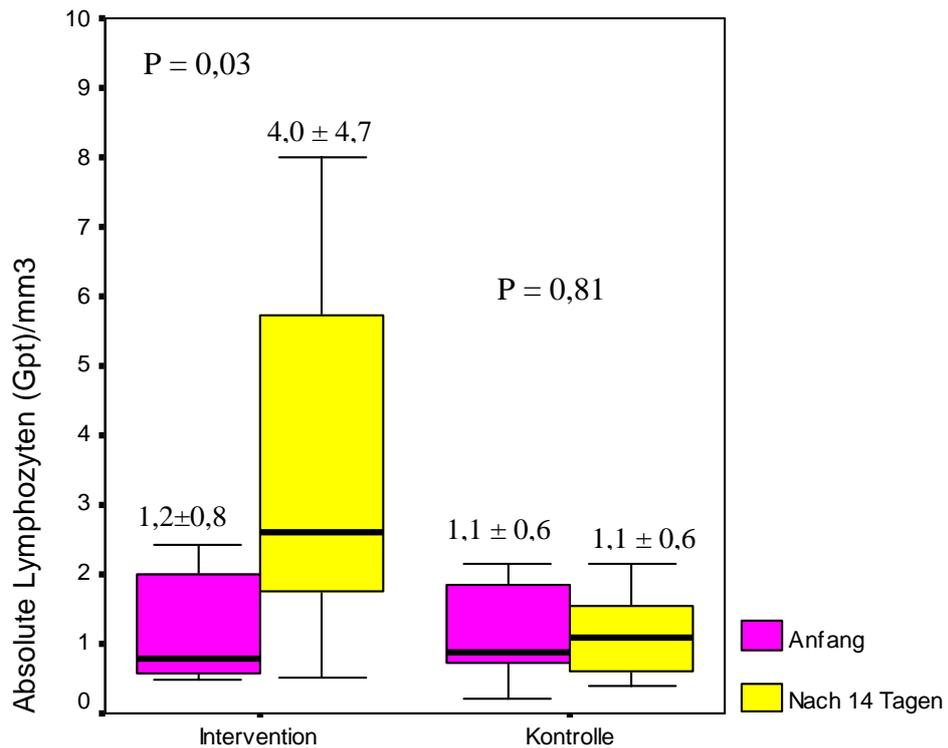


Abb. 14: Lymphozytenzahl im Verlauf der Studie

Auch bezüglich der Thrombozyten konnte durch die Sondenernährung ein signifikanter Anstieg von  $188,3 \pm 141,2$  Gpt/L auf  $209,1 \pm 172,8$  an ( $p = 0,04$ ) (Abb. 15) erzielt werden. In der Kontrollgruppe änderte sich dieser Wert nicht signifikant. Da die Thrombozyten eine entscheidende Rolle in der primären Hämostase spielen, könnte die durch die Sondenernährung erzielte Erhöhung zu einer Verminderung des bei Leberzirrhosepatienten erhöhten Blutungsrisiko führen.

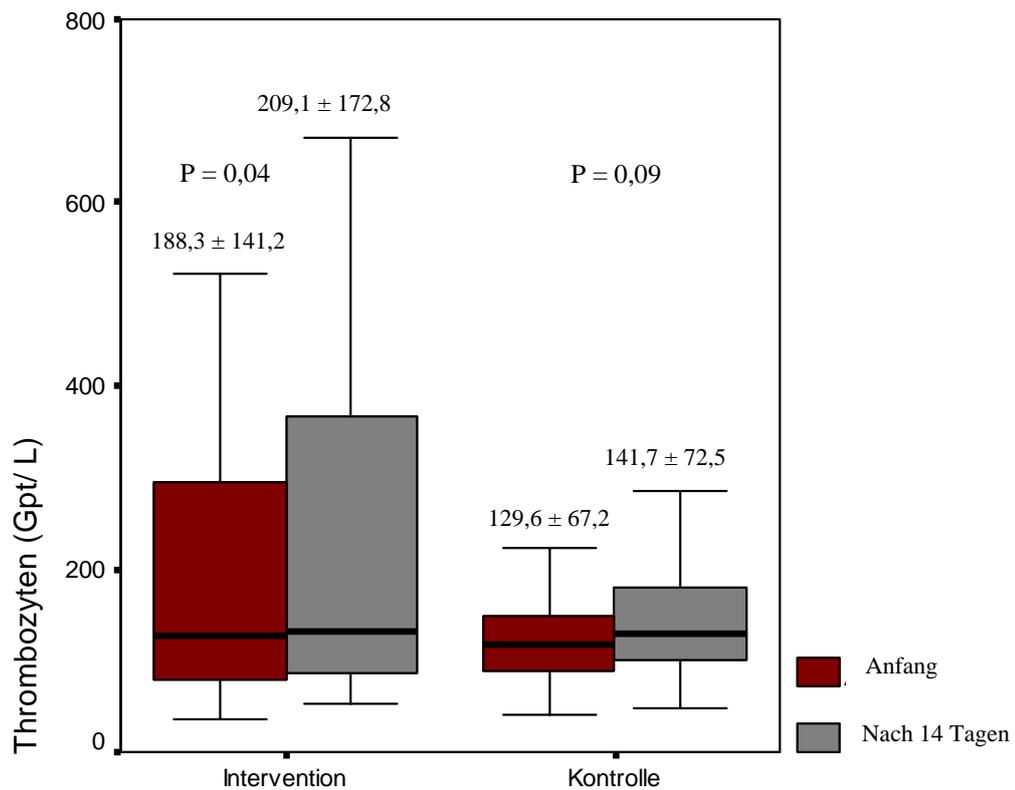


Abb. 15: Thrombozytenzahl im Verlauf der Studie

#### 4.4 Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes

Tab. 13: Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes

	<b>Interventionsgruppe (n = 19)</b>	<b>Kontrollgruppe (n= 21)</b>
Varizenblutung	2 (10,5%)	4 (21%)
Hepatische Enzephalopathie	1 (5,3%)	3 (14,3%)
Aszites	10 (52,3%)	19 (90,5%)
Sepsis	0 (0%)	6 (28. 6%)

Nach Beendigung der 14-tägigen Ernährungsstudie wurde in beiden Gruppen die Ernährungstherapie für  $18,7 \pm 9,5$  Tage weiter fortgesetzt und bei den Patienten das Auftreten möglicher Komplikationen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes verfolgt. Es wurde festgestellt, daß in der Interventionsgruppe weniger Komplikationen als in der Kontrollgruppe auftraten.

Eine Varizenblutung gab es nur bei 2 von 19 Patienten (10.5%) in der Interventionsgruppe; hingegen bei 4 von 21 Patienten (21%) in der Kontrollgruppe (Tab. 13).

Es wurde beobachtet, dass sich während des gesamten Krankenhausaufenthaltes in der Interventionsgruppe sich nur bei 1 von 19 Patienten eine Enzephalopathie entwickelte, im Vergleich zu 3 von 21 Patienten in der Kontrollgruppe.

Besonders hervorzuheben ist, dass es bei keinem der Interventionspatienten zur Sepsis kam, während sich in der Kontrollgruppe bei 6 von 21 Patienten (28.6%) eine Sepsis entwickelte. Die Verminderung des Sepsisrisikos in der Interventionsgruppe könnte mit der Erhöhung der Lymphozytenzahl und der damit verbundenen Verbesserung des Immunsystems zusammenhängen.

Auch bezüglich der Entwicklung von Aszites konnte in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine überzeugende Verbesserung erzielt werden. Bei der Aufnahme bestand in der

Interventionsgruppe bei 11 von 19 Patienten ein Aszites, während am Ende der Beobachtungsperiode nur mehr bei 10 Patienten ein Aszites nachweisbar war. In der Kontrollgruppe hingegen stieg die Zahl der Patienten mit Aszites im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes von 14 auf 19 von 21 Patienten an (Tab. 1b und 13).

## V. DISKUSSION

### 5.1 Basisdaten

#### 5.1.1 Klinische Charakterisierung der Patienten

44 geeignete Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B und C) unabhängig von der Ätiologie (22 in der Interventionsgruppe, 22 in der Kontrollgruppe), wurden ausgewählt und in die beiden Gruppen randomisiert. Bei einigen Patienten der Interventionsgruppe wurde die enterale Sondennahrung nach 3 Tagen aus unterschiedlichen Gründen abgesetzt: ein Patient verließ das Krankenhaus vorzeitig aufgrund erheblicher Verbesserung, ein Patient musste wegen Asthma sieben Tage in der Intensivstation aufgenommen werden, und ein Patient wurde wegen massiver Verschlechterung parenteral ernährt. Ein Patient der Kontrollgruppe lehnte die zweite Untersuchung am Ende der Studie ab. Bei 40 Patienten (19 in der Interventionsgruppe und 21 in der Kontrollgruppe) konnte die Studie beendet werden.

15 Männer und 4 Frauen in der Interventionsgruppe; 11 Männer und 10 Frauen in der Kontrollgruppe nahmen an die Studie teil. Durchschnittsalter und -körpergewicht in beiden Gruppen waren 60 Jahre und 76 kg. Alter, Körpergewicht und Grösse unterschieden sich nicht zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Die Häufigkeit von Nebenerkrankungen wie portaler Hypertonie, Ösophagusvarizen, Niereninsuffizienz und Aszites sowie von Vorerkrankungen wie Ösophagusvarizenblutung und Enzephalopathie war am Beginn der Studie in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1b).

Das Leberzirrhosestaging wurde mit dem Child Pugh Score (CPS) klassifiziert. Die Klassifizierung Child B (7-9 Punkte) lag in beiden Gruppen bei circa 25% der Patienten und Child C (10 bis 15 Punkte) bei circa 75% der Patienten vor (Tab. 2).

Zur Prüfung der Kognitionsfunktion, des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Orientierung, der Konzentration wurde ein Psychometrietest durchgeführt. Die Kognitionsfunktion der Patienten war am Beginn der Studie in beiden Gruppen vergleichbar eingeschränkt (Tab. 3). In beiden Gruppen wurde bei circa 80% der Patienten ein pathologisches Score

von < -4 Wertpunkten gemessen und somit der Hinweis auf das Bestehen einer subklinischen Enzephalopathie gewonnen (Abb. 1).

### 5.1.2 Ernährungszustand

Am Beginn der Studie war die Schwere der Mangelernährung gemessen an den Parametern des Ernährungszustandes wie BMI, Oberarmumfang, Trizepshautfalte, und Körperzellmasse in der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vergleichbar (Tab. 4). Allerdings wurde bezüglich des BMI sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe ein durchschnittlicher Wert von circa 26 gemessen, der dem Normbereich zuzuordnen ist. Dieser normale BMI lässt an sich nicht auf eine Mangelernährung der von uns untersuchten Patienten schließen. Es ist aber zu beachten, dass der BMI auch vom Körpergewicht abhängt d.h. je höher das Körpergewicht, desto größer der BMI. Bei Patienten mit Leberzirrhose nimmt das Körpergewicht häufig durch die Entstehung von Aszites und Knochenödemen zu. Aszites wurde bei über 60% den von uns untersuchten Patienten festgestellt (Tab. 1b). Durch die Aszites-bedingte Zunahme des Körpergewichtes ist daher anzunehmen, dass bei einem Großteil der Patienten in beiden Gruppen der BMI zu hoch berechnet wurde. Dies lässt darauf schließen, daß der BMI ein eher ungenaues Messinstrument zur Erfassung des Ernährungszustandes bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist.

Verglichen mit dem BMI ist die Anthropometrie eine hilfreiche Methode für die Messung der Körperzusammensetzung, insbesondere um den Fett- und Muskelabbau bei Patienten mit Leberzirrhose korrekt zu bestimmen. Außerdem ist die Anthropometrie ein guter Prädiktor für das Überleben (42). Mit Hilfe dieser Methodik war es möglich bei den Patienten unserer Studie am Beginn der Studie eine Mangelernährung nachzuweisen. Beim Oberarmumfang an der nichtdominanten Körperseite wurde bei 47% der Interventionsgruppe und 38% der Kontrollgruppe eine schwere Mangelernährung festgestellt (Abb.2). Darüber hinaus wurde bei 20% der Fälle in beiden Gruppen ein schwerer subkutaner Fettmasseverlust an der nichtdominanten Seite des Arms beobachtet (Abb. 3). Hypermetabolismus, Anorexie und geringe Nahrungszufuhr führen zu Kachexie, die durch Muskel-

und Fettsverlust gekennzeichnet ist. Aus der zunehmenden Verringerung der Fett- und Muskelmasse ergibt sich ein Eiweiss und Energiemangel, der bei 30-65% der Patienten mit Leberzirrhose auftritt (8). Weiterhin korreliert der Verlust an Muskelmasse und/oder die Reduktion der Fettmasse nicht nur mit dem höheren Risiko der Mortalität (9, 10), sondern wirkt sich auch auf den Therapieerfolg einer Lebertransplantation aus (11).

Neben der Anthropometrie ist SGA ein zusätzliches nützliches Hilfsmittel zur Klassifizierung der Mangelernährung (27). In unserer Studie wurde nur bei 16% der Patienten in der Interventionsgruppe und 24% der Patienten in der Kontrollgruppe die Kategorie SGA- A („gut ernährt“) erhoben. Hingegen wurde bei 26% der Patienten in der Interventionsgruppe und 43% der Patienten in der Kontrollgruppe eine moderate Mangelernährung (SGA- B) und bei 58% der Interventionsgruppe und 33% der Kontrollgruppe eine schwere Mangelernährung (SGA-C ) definiert (Tab. 5). Diese Prävalenz ist ähnlich wie die von Fatima et al (43) beschriebene Mangelernährung von 34.5% bis 72.2% bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B und C).

Die SGA Klassifizierung ist insofern von großer Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass mangelernährte Patienten mit der Klassifizierung SGA-B und –C postoperativ eine drei- bis viermal höhere Komplikationsrate hatten als Patienten mit normalem Ernährungstatus (44). Darüber hinaus ist die Bestimmung von SGA ein ausgezeichneter Prädiktor für den Outcome von Patienten nach Leberstransplantation (45).

## **5.2 Nahrungszufuhr**

Aufgrund von Anorexie, Alkoholkonsumption, hervorgerufen durch Hospitalisation, Medikamenteinnahme, Geschmackswechsel, die abnormale gastrointestinale Motilität und den Inflammationszustand konnten die Patienten in der Interventionsgruppe durch die normale Nahrungszufuhr lediglich  $1308,7 \pm 447,5$  kcal pro Tag und  $45,9 \pm 14,9$  g Eiweiss pro Tag im Vergleich zu  $1350,2 \pm 385,5$  kcal pro Tag und  $47,7 \pm 14,7$ g Eiweiss pro Tag in der Kontrollgruppe ( $p > 0,05$ ) erreichen, d.h. die Patienten in beiden Gruppen konnten bei der Aufnahme nur circa 17 kcal / kg Körpergewicht pro Tag (1300 kcal / 76 kg Körpergewicht) und 0,6g Eiweiss / kg Körpergewicht pro Tag (46g Eiweiss / 76 kg Körpergewicht) aufnehmen (Abb. 5 und Abb. 6). In 2 Studien

von Campillo.B et al. wurde eine ähnliche Beschränkung der Nahrungszufuhr beschrieben; 60% der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose konnten weniger als 30 kcal / kg Körpergewicht pro Tag und unter 1,0 g Eiweiss / kg Körpergewicht aufnehmen (14, 17). Anorexie ist nämlich ein häufig auftretendes Symptom der Patienten mit Leberzirrhose, je schwerer die Leberinsuffizienz desto weniger Nahrung können die Patienten zuführen. Die schlechte Nahrungszufuhr korreliert mit dem höheren Risiko der Mortalität (14). In dieser Situation führt die ausschließlich enterale bzw. supplementierende enterale Ernährung zu einer signifikanten Verbesserung der Leberfunktion, geringe Mortalitätsrate (21- 24), da durch die Sondennahrung ein Ausgleich des Bilanzdefizits erzielt werden kann.

In jedem Fall sollte versucht werden, längere Fastenzeiten für die Patienten zu vermeiden, weshalb der Beginn einer Sondenernährung nicht verzögert werden sollte. In den meisten Interventionsstudien wurde Energiezufuhr von 2000 bis 3000 kcal, beziehungsweise 25- 40 kcal pro kg Körpergewicht pro Tag verwendet, wie in den ESPEN Richtlinien empfohlen wird (27). In unserer Studie konnte bei den Patienten in der Interventionsgruppe die Nahrungszufuhr auf  $3310 \pm 468,7$  kcal pro Tag (43,6 kcal/ kg Körpergewicht) und  $135,4 \pm 16,8$  g Eiweiss pro Tag (1,78 g / kg Körpergewicht) durch die Kombination von Oral- und Sondennahrung erhöht werden, während bei den Patienten in der Kontrollgruppe eine orale Nahrungszufuhr von nur  $1350 \pm 385,5$  kcal pro Tag (17,8 kcal / kg Körpergewicht) und  $47,7 \pm 14,7$  g Eiweiss pro Tag (0,62 g / kg Körpergewicht) möglich war (Abb.7). Ein mit unserer Studie vergleichbares Ernährungsregime wurde auch von Ledesma et al beschrieben. In dieser kontrollierten Studie wurde eine enterale Ernährung von 2308 kcal und 45g Protein, zusätzlich zu einer standardisierten Diät, durchgeführt (24). Der Erfolg dieser Ernährungstherapie geht aus mehreren Studien hervor, in denen nachgewiesen wurde, dass die hoch-kalorische eiweissreiche Nahrung zu einer Reduktion der Mortalitätsrate führte (21, 23).

### **5.3 Ergebnisse der Intervention.**

#### *5.3.1 Veränderung des Ernährungszustandes.*

Die Mangelernährung tritt sehr häufig bei fortgeschrittener Leberzirrhose auf. Die Mangelernährung als Folge der Leberkrankheit hat auch einen negativen Effekt auf die Morbidität und Mortalität. In der vorliegenden Studie reduzierte sich in der Kontrollgruppe aufgrund der niedrigen Nahrungszufuhr das Körpergewicht von durchschnittlich 3 kg und der BMI von  $26,1 \pm 4,5$  auf  $25,2 \pm 4,6$  ( $p = 0.01$ ). Bei den Patienten der Interventionsgruppe hingegen konnte durch die hoch-kalorische und eiweissreiche Ernährung eine Veränderung des Körpergewichtes und des BMI verhindert werden (Tab. 6). Die Kombination von Oral- und enteraler Ernährung hatte jedoch keinen positiven Einfluss auf den Oberarmumfang und die Trizepshautfalte (Tab. 7).

Die nicht eingetretene Zunahme der Fett- und Muskelmasse ist möglicherweise auf die kurze Behandlungsdauer von 14 Tagen zurückzuführen. Einen besseren Einblick in die Körperzusammensetzung ermöglicht jedoch die Methodik der BIA. Laut Pirlich M, et al, ist die BIA eine sehr aussagekräftige Methode für die Untersuchung der Körperzellmasse bei Patienten mit Leberzirrhose sowohl ohne als auch mit gravierender Hydratationsstörung (37). In unserer Studie konnte festgestellt werden, dass durch eine hoch-kalorische Ernährung die Veränderungen des extrazellulären Körperwassers und der Körperzellmasse reduziert werden konnten. In der Interventionsgruppe wurde der flüssige Anteil der ECM (Plasma, interstitielles und transzelluläres Wasser) um durchschnittlich 5,5 kg ( $p < 0,05$ ) reduziert, während sich der flüssige Anteil der ECM in der Kontrollgruppe nicht veränderte (Abb. 8). Aus der Zunahme der Körperzellmasse von durchschnittlich 1,1 kg und der Verringerung der ECM ergab sich in der Interventionsgruppe eine signifikante Abnahme des ECM/BCM-Indexes, während sich dieser Index in der Kontrollgruppe nicht veränderte (Abb.9). Somit wurde gezeigt, dass die Kombination von Oral- und Sondennahrung sowohl eine Verringerung des extrazellulären Körperwassers als auch einen anabolen Prozess der Körperzellmasse zur Folge hat. Eine Verbesserung der Körperzusammensetzung ist für Patienten mit Leberzirrhose von Bedeutung, da von Figueiredo et al bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu

Gesunden eine signifikante Reduktion der Körperzellmasse, des Körperfettes und eine Zunahme des extrazelluläre Körperwassers gezeigt wurden (12).

Eine weiterer Einblick in den Zustand der Zellen und den Gesundheitszustand des Organismus kann durch die Messung der Membranintegrität der Zellen mit Hilfe des Phasenwinkels gewonnen werden. Gut ernährte Zellen haben eine hohe Membranintegrität und damit einen hohen Phasenwinkel. Im Gegenteil, haben schlecht ernährte Zellen eine weniger dichte Membran und damit einen niedrigen Phasenwinkel. Laut Selberg O und Selberg D kann der Phasenwinkel bei Leberzirrhose eine Aussage über die Überlebenszeit machen: je niedriger der Phasenwinkel, desto kürzer die Überlebenszeit (46). In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine hoch-kalorische Ernährung bei Leberzirrhose zu einem signifikanten Anstieg des Phasenwinkels führt. Der Anstieg des Phasenwinkels spricht für eine Verbesserung der Membranintegrität der Körperzellen. Diese Verbesserung wurde ausschließlich in der Interventionsgruppe, aber nicht in der Kontrollgruppe erzielt. In der Kontrollgruppe wurde während der geringen Nahrungszufuhr der Phasenwinkel nicht signifikant verändert (Abb. 10). Aus den in dieser Studie mit der BIA erstellten Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Ernährungsintervention mit enteraler Sondennahrung einen positiven Einfluss auf den Ernährungszustand von Patienten mit Leberzirrhose hat.

### *5.3.2 Veränderung der Funktionsparameter*

Da der Ernährungszustand die körperlichen und psychologischen Funktionen beeinflusst, ist es wichtig, verschiedene Funktionsparameter zu berücksichtigen.

#### *5.3.2.1 Die Muskelfunktion*

Die Muskelfunktion spielt eine wichtige Rolle bei Körperfunktionen wie Atmung und körperliche Bewegung und beeinflusst die Lebensqualität. Bei Mangelernährung ist die Muskelkraft durch den Verlust an Muskelmasse signifikant reduziert. Weiterhin ist die Muskelkraft generell ein Prädiktor für die Verschlechterung des funktionellen Status von hospitalisierten Patienten (47). Es gibt aber wenige Studien über die Veränderungen der Muskelkraft bei Patienten mit Leberzirrhose. Nur in einer kontrollierten Studie von Hirsch et al,

in der 31 ambulante Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose (Child Pugh B und C) 6 Monate eine zusätzliche Nahrungsapplikation (Ensure, 1000 kcal und 35g Eiweiss) bekamen, wurde eine Verbesserung der Handmuskelkraft berichtet ( $p < 0,03$ ) (20). Norman et al konnten zeigen, dass bereits eine 14-tägige enterale Ernährung einen signifikant positiven Einfluss auf die Muskelfunktion der Patienten mit Leberzirrhose hat (26). In der vorliegenden Studie kam es zu einer leichten, aber nicht signifikanten Erhöhung der Handmuskelkraft und der Kraft der Atemmuskulatur in der Interventionsgruppe (Tab. 8).

#### 5.3.2.2 Kognitionsfunktion.

Hepatische Enzephalopathie ist eine neuropsychiatrische Komplikation der chronischen Leberinsuffizienz. Ihr klinisches Spektrum reicht von subklinischer bis schwerer Enzephalopathie. Bei Leberzirrhose wird die Kognition der Patienten wie Aufmerksamkeit, Konzentration, Orientierung und das Gedächtnis beeinträchtigt. Wegen des abnormalen Metabolismus des Ammoniaks bei Leberzirrhose kann eine erhöhte diätetische Eiweisszufuhr bei Patienten mit Leberzirrhose eine Hirnfunktionsstörung induzieren. Dies hat früher zur Empfehlung einer eiweissarmen Diät geführt. Inzwischen wurde aber in vielen Ernährungsstudien gezeigt, dass eine eiweissreiche Kost, besonders bei einer Diät mit einem erhöhten Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren, einem erniedrigten Anteil an aromatischen Aminosäuren und an Methionin, einen positiven Einfluss auf den klinischen Verlauf hat. Wir konnten in unserer Studie nachweisen, dass eine hoch-kalorische eiweissreiche Nahrung zu keiner Verschlechterung der Kognition der Interventionspatienten führte und das Risiko des Auftretens einer Enzephalopathie während des Krankenhausaufenthaltes verringerte. (Tab. 9, 13). Außerdem konnte in einer kontrollierten Studie von Kearns et al demonstriert werden, dass sich unter einer für ein Monat applizierten, hoch-kalorischen eiweissreichen enteralen Ernährung die hepatische Enzephalopathie signifikant verbesserte (23). Diese Befunde können dahingehend interpretiert werden, dass die eiweissreiche Nahrung die Kognition der Patienten mit Leberzirrhose nicht verschlechtert und gut toleriert werden kann.

### 5.3.2.3 Leberfunktionen

In unserer Studie konnten Hinweise für eine Verbesserung von Leberfunktionen durch eine hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung gewonnen werden. So ist z.B. eine Zunahme des Serumbilirubins sehr häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose zu beobachten. In einer Studie von Jarcuska et al wurde die prognostische Bedeutung der Konzentration von Serumbilirubin für das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose beschrieben (48). Ebenso wiesen Campillo et al nach, dass bei 86% der an Leberzirrhose verstorbenen Patienten eine hohe Konzentration des Serumbilirubins ( $>74 \mu\text{mol/L}$ ) festgestellt werden konnte (49). Durch die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung nahm die Konzentration des Bilirubins um durchschnittlich  $2.5 \mu\text{mol/l}$  ab, während in der Kontrollgruppe eine Zunahme von durchschnittlich  $0.8 \mu\text{mol/l}$  registriert wurde (Tab. 10). Eine signifikante Abnahme des Serumbilirubins um 25% wurde darüber hinaus in einer kontrollierten Studie von Kearns et al nachgewiesen, in der die Patienten eine einmonatige hoch-kalorische enteralen Ernährung erhielten (23).

Als wichtige Parameter der Synthesefunktion der Leber wurden die Serumspiegel von Albumin und Cholinesterase untersucht. Bei den hoch-kalorisch ernährten Patienten stieg die Serumcholinesterase signifikant an und das Albumin nahm von 2.6 auf 2.8 g/ dL tendenziell zu (Abb. 11 und 12). Eine signifikante Erhöhung des Albuminspiegels konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden (22, 23, 26). Die Synthese der Cholinesterase steht in gutem Zusammenhang mit der Albuminsynthese und ihre Aktivitätsbestimmung im Serum ist ein wichtiger Leberfunktionstest. Ein deutlicher Abfall der Aktivität des Albumins und der Cholinesterase im Blut ist als prognostisch ungünstiges Zeichen anzusehen. Die niedrigsten Werte finden sich bei Leberzirrhosen beim Übergang zur oder im Stadium der Dekompensation. Unabhängig von Schädigung der Leber ist die Aktivität der Cholinesterase auch bei Eiweissmangelzuständen vermindert und gleicht sich auch in dieser Situation dem Abfall des Serumalbumins an (50). Andererseits trägt Hypoalbuminemia zur Entwicklung von Aszites und Knochenödemen bei und ist ein Prädiktor für die Progression der Leberzirrhose. Die von uns beobachtete Zunahme des Serumalbumins und der Serumcholinesterase könnte daher ein guter Hinweis

für eine Verbesserung des klinischen Outcomes durch eine hoch-kalorische Ernährung sein.

Einige Leberfunktionen wurden in unserer Studie durch die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung nicht verbessert. So hatte die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung über 14 Tage keinen Effekt auf den Ammoniakserumspiegel, die partielle Thromboplastinzeit und den Quick-Wert. Allerdings konnte in einer früheren Studie von Norman et al ein signifikanter Anstieg der Thromboplastinzeit und des Quick-Wertes durch hoch-kalorische Ernährung nachgewiesen werden (26). Die Cholestase-anzeigenden Enzyme alkalische Phosphatase und Gamma-Glutamyltranspeptidase im Serum stiegen sogar nach 14 Interventionstagen an (Tab. 10).

#### 5.3.2.4 Die Nierenfunktion

Das hepatorenale Syndrom ist ein sehr ungünstige Entwicklung im Verlauf der dekompensierten Leberzirrhose und auch eine der möglichen Todesursachen. Dieses Syndrom resultiert aus Volumsverlusten durch Blutungen, Abpunktion von Aszites, aggressiver Diuretikatherapie, bzw. einer Verschlechterung der Leberfunktion. Auch bezüglich der Nierenfunktion konnten wir durch die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung eine Verbesserung erzielen. In der Interventionsgruppe wurde eine Senkung des Kreatininserumspiegels von  $1,8 \pm 1,7$  mg/dL auf  $1,3 \pm 1,3$  mg/dL ( $p < 0,05$ ) beobachtet (Abb. 13). Diese Abnahme des Kreatinins kann als Verbesserung der Nierenfunktion bewertet werden. Diese Verbesserung könnte zu einer Verringerung der Mortalitätsrate beitragen, weil eine ausreichende Nierenfunktion zum Überleben der Patienten mit Leberzirrhose essentiell ist (51,52).

Bezüglich der Konzentrationen der Elektrolyte im Serum wurde in unserer Studie festgestellt, dass sich die Elektrolyte, außer eines Abfalls des Serumkalziums unabhängig von der Ernährungstherapie, nicht veränderten. Die Leber spielt eine wichtige Rolle im Metabolismus des - Vitamins D. Bei Leberinsuffizienz wird die Malabsorption des Kalziums daher als Folge beeinträchtigt (Tab. 11). Eine Studie an Ratten von Buts et al verdeutlichte, dass die Verringerung des Bürstensaums und der Transportkapazität von

Kalzium im Duodeno-Jejunum bei biliärer Zirrhose in Zusammenhang mit Vitamin D- Mangel und der Veränderung des Membranaufbaus steht (53).

### *5.3.3 Veränderungen des Blutbildes.*

In unserer Studie konnte auch eine positive Beeinflussung des Blutbildes durch die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung erzielt werden. Besonders hervorzuheben ist der signifikante Anstieg der Thrombozyten von  $188,3 \pm 141,0$  auf  $209,1 \pm 172,8$  Gpt/L ( $p < 0,05$ ; Abb. 15) in der Interventionsgruppe. Dieser Anstieg könnte wiederum zu einer Verbesserung der Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose führen, da eine akute Blutung eine häufig auftretende Todesursache bei Leberzirrhosepatienten ist, verursacht durch die portale Hypertension und eine abnormale Koagulation. Die Thrombozyten spielen eine entscheidende Rolle in der primären Hämostase, die zum sofortigen Verschluss traumatisierter Gefäße führt. Wir konnten tatsächlich zeigen, dass während des Krankenhausaufenthaltes nur bei 2 Patienten in der Interventionsgruppe eine Ösophagusvarizenblutung auftrat, während in der Kontrollgruppe 4 Patienten eine Ösophagusvarizenblutung hatten (Tab. 13).

Auch die Zahl der Lymphozyten konnte in unserer Studie durch die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung erhöht werden. Während der 14-tägigen Untersuchungsperiode nahm in der Interventionsgruppe die Zahl der Lymphozyten von  $1,2 \pm 0,8$  Gpt /  $\text{mm}^3$  auf  $4,0 \pm 4,7$  Gpt /  $\text{mm}^3$  ( $p = 0,03$ ; Abb. 14) zu. In den kontrollbehandelten Patienten war hingegen keine Veränderung der Lymphozyten erkennbar. Der Anstieg der Lymphozyten durch die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung könnte zu einer Verbesserung des körperlichen Immunsystems führen. Eine Verbesserung des körperlichen Defensivsystems und der zell-vermittelten Immunfunktion wurde auch in der Studie von Hirsch et al bei Patienten mit Leberzirrhose nach 6-monatiger zusätzlicher Trinknahrung bestätigt (19). Bei Leberzirrhose wird das körperliche Immunsystem beeinträchtigt. Andererseits hat der terminal kranke leberzirrotische Patient ein hohes Infektionsrisiko aufgrund der aggressiven Therapie wie Aszitepunktion und dem Auftreten von Pneumonien. In unserer Studie wurde bewiesen, dass bereits eine 14-tägige enterale Ernährung direkt nach Krankenhausaufnahme das körperliche Immunsystem signifikant beeinflussen und das Auftreten einer Sepsis verhindern konnte (Tab. 13).

#### 5.3.4 Komplikationen

Durch eine 14-tägige hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung ist es in unserer Studie gelungen, die Komplikationsrate während des Krankenhausaufenthaltes in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eindeutig zu verringern. Der wichtige Befund, dass sich bei keinem der hoch-kalorisch ernährten Patienten eine Sepsis entwickelte, während bei 6 von 21 Patienten in der Kontrollgruppe (28.6%) eine Sepsis auftrat, könnte mit der Erhöhung der Lymphozyten und der damit verbundenen Verbesserung der Immunabwehr in Zusammenhang stehen. Darüber hinaus trat eine Varizenblutung nur bei 2 von 19 Patienten in der Interventionsgruppe (10.5%), hingegen bei 4 von 21 Patienten in der Kontrollgruppe (21%) Die Verringerung des Blutungsrisikos ist möglicherweise auf die Erhöhung der Thrombozytenzahl zurückzuführen. Auch das Auftreten von Aszites wurde durch die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung in unserer Studie beträchtlich reduziert. (Tab. 13). Trotz der eiweissreichen Ernährung wurde in der Interventionsgruppe das Risiko zur Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie sogar vermindert (Tab. 13). Dieser positive Effekt auf die Komplikationsrate (gastrointestinale Blutung, hepatische Enzephalopathie, Sepsis) wurde auch in anderen kontrollierten Studien mit hoch-kalorischer Ernährung bestätigt (21, 23, 47, 48).

Die oben angeführten Komplikationen sind häufig die Todesursache bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Wegen der geringen Verfügbarkeit von Leberspendern versterben ungefähr 20% der Patienten aufgrund von Wartezeiten bis 3 Jahren (5). Eine entsprechende Nahrungsversorgung spielt daher eine wichtige Rolle in der allgemeinen Therapie, um Komplikationen zu verhindern, und das Überleben bis zur Transplantation zu gewährleisten.

Die Mortalität bei Infektionen mangelernährter Patienten ist höher als bei gut ernährten Patienten. Laut Vilstrup et al steigt die Inzidenz der Peritonitis, Sepsis, Harnwegsinfektion und Pneumonie um mehr als zehnfach, und die Mortalität 3 bis 10-fach an (7). Ein weiteres Problem bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Zunahme der intestinalen Permeabilität und die übermäßige Translokation von intestinalen Bakterien. Dies erhöht wiederum das Risiko für septischen Komplikation (54, 55). Die enterale Nährstoffzufuhr

ist daher eine wichtige therapeutische Maßnahme bei Patienten mit Leberzirrhose. Neben der positiven Effekte auf Leber- und Nierenfunktionen und die Verringerung von Komplikationsraten ist auch die positiven Auswirkungen der enteralen Ernährung auf die Integrität der Darmmukosa hervorzuheben. Aus einer ausreichenden enteralen Ernährung resultiert eine Abnahme der intestinalen Permeabilität und eine Verbesserung des Immunsystems durch die Proliferation und Maturation der Lymphozyten in den Mesenteriallymphknoten (56, 57).

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Studie weitere Hinweise für die Bedeutung einer hoch-kalorischen eiweissreichen Ernährung in der Therapie der Leberzirrhose gewonnen werden. Dies ist von weltweitem Interesse. In Vietnam, besonders im Cho Ray Krankenhaus, eines der grössten Krankenhäuser im Süden von Vietnam mit 2200 Betten und täglich 2700 Inpatienten, tritt die schwere Mangelernährung in Leberzirrhose sehr häufig auf. In einer Studie von Tam N L et al betrug das Mangelernährungsrisiko ungefähr 65% gemäss dem Nutrition Risk Screening (ESPEN 2002) und 43% nach SGA (58). Daraus resultiert eine hohe Infektions- und Mortalitätsrate. Dazu kommt, dass in Vietnam eine Lebertransplantation derzeit noch sehr ungewöhnlich ist. Daher ist eine frühe hoch-kalorische und eiweissreiche Sondennahrung für die Patienten mit Leberzirrhose in Vietnam besonders notwendig und für das Überleben der Patienten mitentscheidend.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Von 40 geeigneten Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (25% Child B oder 75% Child C) wurden 19 Patienten in die Interventionsgruppe (Energiezufuhr 43,6 kcal / kg Körpergewicht / Tag und 1,78g Eiweiss / kg Körpergewicht / Tag durch Kombination einer oralen und enteralen Ernährung) und 21 Patienten in die Kontrollgruppe (Energiezufuhr 17,8 kcal / kg Körpergewicht / Tag und 0,62 g Eiweiss / kg Körpergewicht/ Tag mit Diätberatung) randomisiert. Studienziel war es, bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung den Effekt einer 14-tägigen enteralen Sondenernährung direkt nach Krankenhausaufnahme im Vergleich zu einer normalen Diätbehandlung zu untersuchen. Bei den Patienten wurde der Ernährungszustand (BMI, Oberarmumfang, Trizephshautfalte, SGA und Körperzusammensetzung), die Kognition, die Muskelfunktion und Leberfunktion, Nierenfunktion am Beginn und nach 14 Tagen untersucht und nach der Krankenhausaufenthalt wurde die Komplikationsrate (Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie, Aszites und Sepsis) dokumentiert.

Am Beginn waren Alter, Körpergewicht und Grösse nicht unterschiedlich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Die Häufigkeit von Nebenerkrankungen wie portaler Hypertonie, Ösophagusvarizen, Niereninsuffizienz und Aszites sowie von Vorerkrankungen wie Ösophagusvarizenblutung und Enzephalopathie war am Beginn der Studie in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1b). Außerdem bestand kein Unterschied in der Schwere der Mangelernährung zwischen beiden Gruppen.

Eine Mangelernährung wurde mittels SGA circa 80% der Patienten in beiden Gruppen definiert. Die anthropometrischen Messungen ergaben eine Häufigkeit von circa 30% bis 50%. Die Kognition war bei 80% der Patienten in beiden Gruppen beeinträchtigt. Nach 14 Tagen wurden eine signifikante Abnahme der extrazellulären Masse und eine signifikante Erhöhung des Phasenwinkels ( $p < 0,05$ ) sowie eine Zunahme der Körperzellmasse ( $p > 0,05$ ) in der Interventionsgruppe nachgewiesen, während in der Kontrollgruppe keine Veränderung festgestellt wurde. Eine Zunahme des Oberarmumfangs und der Trizephshautfalte konnte in beiden Gruppe nicht erzielt werden. Auch die Kognition und die Muskelfunktion blieben in beiden Gruppen unverändert.

Die hoch-kalorische und eiweissreiche Ernährung führte zu einem Anstieg der Serumcholinesterase von 1,8 auf 2,2 U / L ( $p < 0,05$ ) und des Serumalbumins von 2,6 auf 2,8 g/ dL ( $p > 0,05$ ) und damit zu einer Verbesserung der Synthesefunktion des Leber. In der Interventionsgruppe wurde auch eine Senkung des Kreatininserumspiegels  $1,8 \pm 1,7$  mg/dL auf  $1,3 \pm 1,3$  mg/dL ( $p < 0,05$ ) beobachtet. Diese Abnahme des Kreatinins kann als Verbesserung der Nierenfunktion bewertet werden. Während der 14-tägigen Untersuchungsperiode nahm in der Interventionsgruppe die Zahl der Lymphozyten von  $1,2 \pm 0,8$  Gpt /  $\text{mm}^3$  auf  $4,0 \pm 4,7$  Gpt /  $\text{mm}^3$  ( $p = 0,03$ ) und die Thrombozyten  $188,3 \pm 141,2$  Gpt / L auf  $209,1 \pm 172,8$  Gpt / L zu. Die Erhöhung der Lymphozytenzahl könnte zur Verbesserung des körperlichen Immunsystems beitragen. Es wurde beobachtet, dass durch eine 14-tägige hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung die Komplikationsrate während des Krankenhausaufenthaltes in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eindeutig verringert wurde. Die häufige Komplikation einer Sepsis entwickelte sich bei keinem der Interventionspatienten, im Gegensatz zu 6 von 21 Kontrollpatienten. Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes trat eine Varizenblutung nur bei 2 von 19 Patienten der Interventionspatienten; hingegen bei 4 von 21 Patienten (21%) in der Kontrollgruppe auf. Eine Enzephalopathie entwickelte sich im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes nur bei 1 von 19 Patienten der Interventionspatienten, dagegen bei 3 von 21 Patienten der Kontrollgruppe. Auch das Auftreten von Aszites wurde durch die hoch-kalorische eiweissreiche Ernährung deutlich vermindert (10 von 19 Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 19 von 21 Patienten in der Kontrollgruppe).

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Studie weitere Hinweise für die Bedeutung einer hoch-kalorischen eiweissreichen Ernährung in der Therapie der Leberzirrhose gewonnen werden. Eine 14-tägige enterale Ernährung direkt nach der stationären Aufnahme hatte nicht nur einen positiven Effekt auf den Ernährungszustand, sondern auch auf die Leber- und Nierenfunktion und das Immunsystem, verbunden mit einer Reduzierung der Komplikationsrate.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Gerd H und Mitarbeiter. Leberzirrhose. In: Innere Medizin. Koeln. 2005: 468- 70.
2. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski VA, Negri E, La Vecchia C,. Worldwide mortality from cirrhosis, an update to 2002. J Hepatol. 2007 May ; 46 (5) : 827- 39.
3. Talwalkar JA, Kamath PS. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. Mayo Clin Proc. 2005 Nov; 80(11): 1501- 8.
4. Nguyen N V, Do V T, Vietnam Standardization and consumers association (VINASTAS). Alcohol consumption in Vietnam. The Globe.
5. Nashan B, Luck R, Becker T, Grannas G, Strassburg C, Schneider A, et al. Expansion of the donor pool in liver transplantation: the Hannover experience 1996- 2002. Clin Transpl. 2002; 221-8.
6. Mark T. D. Nutrient metabolism and support in the normal and diseased liver. In: Carolyn D. Berdanier, eds. Hand book of Nutrition and food. CRC Press. Florida: 2002; 1219- 37.
7. Vilstrup H. Cirrhosis and bacterial infections. Rom J Gastroenterol. 2003 Dec; 12(4): 297- 302.
8. Maior R, Dichi JB, Burini RC. Sensibility of anthropometric- laboratory markers of protein- energy malnutrition in cirrhotic patients. Arq Gastroenterol. 2004 Apr- Jun; 41 (2): 93-9. Epub 2004 Oct 27.
9. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner R, Garcia- Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, Sorell M, Tamburro C, Zetterman R et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein- calorie malnutrition. Am J Clin Nutr. 1986 Feb; 43 (2): 213- 8.
10. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi. Hepatology. 1996 May; 23(5): 1041- 6.
11. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. Nutrition. 2002 Nov- Dec; 18 (11- 12): 978-86..

12. Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb; 20(2): 209- 16.
13. Venegas T LF, Holguin M R, Yoza Y M, Mormontoy L W, Jara C T, et al. Evaluation and nutritional therapy in cirrhotic patients of the “Edgardo Rebagliati Martins” hospital. *Rev Gastroenterol Peru*. 2002 Jan- Mar; 22(1): 13-8.
14. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition*. 2003 Jun; 19(6): 515-21.
15. Bories P N, Campillo B. One- month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *British Journal of Nutrition* (1994), 72: 937- 46 Cambridge University Press.
16. Campillo B, Bories PN, Leluan M, Pornin B, Devanlay M, Fouet P. Short- term changes in energy metabolism after 1 month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhotic patient. *Metabolism*. 1995 Jun ; 44(6) : 765-70.
17. Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition*. 1997 Jul- Aug; 13(7-8): 687-8.
18. Cunha L, Happi N M, Guibert AL, Nidegger D, Beau P, Beauchant M. Effects of prolonged oral nutritional support in malnourished cirrhotic patients: results of a pilot study. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 Jan; 28(1): 36-9.
19. Hirsch S, de la Maza MP, Gattas V, Barrera G, Petermann M, et al. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *Am Coll Nutr*. 1990 Oct; 18(5): 434- 41.
20. Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993 Mar- Apr ; 17(2) : 119- 24
21. Cabre E, Gonzalez- Huix F, Abad- Lacruz A, Esteve M, Acero D, et al. Effect of total enteral nutrition on the short- term outcome of severely

- malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1990 Mar; 98(3): 715- 20.
22. Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, Miller B, Moore J, Rouster S, Schneider D, Tamburro C, Tosch T, Weesner R. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. III Changes in protein- calorie malnutrition associated with 30 days hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985 Sep- Oct; 9(5): 590- 6.
23. Kearns PJ, Young H, Garcia G et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102: 200- 05.
24. Ledesma C F, Casafont M F, Martin R L, Sanchez H E, Ordonez G J, Pons R F. Influence of the nutritional status on the characteristics of the ascetic fluid in alcoholic hepatic cirrhosis. *Nutr Hosp*. 1996 Jul-Aug; 11(4): 238-44
25. Norman K, Kirchner H, Friedrich U, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Enteral nutrition improves functional parameters in liver cirrhosis. *Clin Nutr* 24: 4; 646 (p222).
26. De Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, et al. Early feeding nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci*. 1997 Mar; 42 (3): 536- 41.
27. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support- the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999 Jul; 2(4): 345-9.
28. Martin B (1995). Determination of sample size. In: Martin Bland. *An Introduction to Medical Statistics*, second edition, p: 331- 41. Oxford Medical, Press Inc, New York.
29. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. Espen guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clinical nutrition* (2006) 25: 285- 94.

30. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:648-52.
31. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blein AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Viena 1998. *Hepatology*. 2002 Mar; 35 (3): 716- 21.
32. Hamster W, Schomerus H. Latente portocavale Enzephalopathie und Fahreignung. *Unfall und Sicherheitsforschung, Strassenverkehr* 1977; Heft 10: 275- 80.
33. Schomerus H, Hamster W, Blunck H, RU, MK, Doelle W. Latent portosystemic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 622- 30.
34. Schomerus H, Weissenborn K, Hecker H, Hamster W, Rueckert N. PSE Syndrom Test. Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der (minimalen)portosystemischen Encephalopathie (PSE). Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services, Frankfurt 1999
35. Barenkregt K, Soeters P.B, Allison S.P, Kondrup J. Diagnosis of malnutrition- Screening and Assessment. *Basics in clinical nutrition*. Third Edition. 2004: 11- 7.
36. Frisanco AR. New norms of upper limb fat and muscles areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov, 34 (11): 2540- 5.
37. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter. Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13.
38. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1986 Sep; 44(3): 417- 24.
39. Pirlich M, Schutz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, Plauth M. Bioelectric impedance Analysis is a useful beside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 2000 Dec; 32 (6): 1208- 15.

40. Gottschall CB, Alvares-da-Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, da Silveira TR. Nutritional assessment in patients with cirrhosis: the use of indirect calorimetry. *Arq Gastroenterol.* 2004 Oct- Dec; 41.
41. Declaration of Helsinki. Recommendation guiding doctors in clinical research, Adopted by the World Medical Association in 1964. *Wis Med J.* 1967 Jan; 66(1): 25-6.
42. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, RD, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. Elsevier. 2001. Vol 17, n° 6, p 445- 50.
43. Fatima A F, Renata M P, Marcia M F and Mario K. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *Journal of Gastroenterology.* Volume 41, number 5/ May 2006.
44. Hülya S, Uğur S, C, Mehmet Z and Ergün E. The Influence of Nutritional Status on Complications after Major Intraabdominal Surgery. *Journal of the American College of Nutrition,* Vol. 23, No. 3, 227-232 (2004).
45. Stephenson, G; Moretti, E; El-moalem, H; Clavien, P; Tuttle-newhall, J. Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. Lippincott williams & wilkins, inc. August 27, 2001, 72: 4.
46. 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 Apr; 86 (6) : 509- 16. Epub 2002 Jan 31.
47. Humphreys ,J . Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. *Nutrition ,* Volume 18 , Issue 8 , Pages 616 – 620
48. Jarcuska P, Orolin M, Kovacova A, Hancova M. Prognostic importance of the monitoring of selected parameters in liver cirrhosis. *Bratisl Lek Listy.* 2003; 104 (12): 400- 404.

49. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Enteral nutrition in severely malnourished and anorectic cirrhotic patients in clinical practice. *Masson, Paris*, 2005 Jun. Vol 29- No 6-7: 645- 51.
50. Theile H. Funktionsprüfungen der Leber. In: Steiniger Udo, Theile Herbert, eds. *Funktionsdiagnostik im Kindersalter*. VEB Georg Thieme Leipzig; 1979: 272- 90.
51. Abad- Lacruz A, Cabre E, Gonzalez- Huix F, Fernandez- Banares F, Esteve M, Planas R, Llovet JM, Quer JC, Gassull MA. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of child- Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics. *Am J Gastroenterol*. 1993 mar; 88(3): 382- 7.
52. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*. 1988 Feb; 94(2): 482-7.
53. Buts JP, De Keyser N, Collette E, Bonsignore M, et al. Intestinal transport of calcium in rat biliary cirrhosis. *Pediatr Res*. 1996 Oct; 40(4): 533-41.
54. Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis : relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Jul; 11 (7): 755- 759.
55. Kristina N, Pirlich M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick?. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2008, 11: 613- 19.
56. Hadfield r. J.; Sinclair d. G.; Houldsworth p. E.; Evans t. W.; Effect of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. 1995, vol. 152 (1), n°5, pp. 1545-1548 (22 ref.).
57. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000 Mar; 28:643–8.
58. A cross- sectional Studie über die Prevalenz der Mangelernährung der Patienten bei Subjektiv Global Assessment und Nutrition Risk Screening 2002 in Cho Ray Hospital in 2008.

## ANHANG 2:

### Beratungsstandard Leberzirrhose

#### **Behandlungsziele**

- Bedarfsgerechte Energie und Nährstoffversorgung
- Verhuetung der Malnutrition, sowie der Proteinmalnutrition.
- Erreichen bzw. halten des Normalgewicht
- Individuelle gastrointestinale Symtome reduzieren bzw. vermeiden

#### **Diätische Massnahmen/ Ernährungstherapie:**

- Energiezufuhr: 30kcal/ Kg
- Proteinzufuhr: 1.2g Pro/Kg/ Sollgewicht
- Ballaststoffreiche Ernährung
- Bei Aszites Senkung der Natrium Zufuhr und Erhoehung der Kalium Zufuhr in Abhängigkeit der Laborparameter.
- Evtl. Fluessigkeitsbilanzierung.
- Absolutes Alkoholverbot.
- Einsatz von biologisch hochwertigem Eiweiss

#### **Beratungsinhalte**

- Ernährungsanamnese
- Prinzip der Energiereichen, Ballaststoffreichen und Eiweissreichen Kost unter Beruecksichtigung der biologische Wertigkeit.
- Lebensmittelauswahl
- Prinzip der Natriumreduzierten Kost ohne Einsatz von speziellen diätetischen Lebensmitteln.
- Moeglichkeiten der Energieanreicherung der Speisen.
- Koch und Kuechentechnik.

## CURRICULUM ERNÄHRUNGSBERATUNG LEBERZIRRHOSE

Zeit	Lernziel Die Teilnehmer sollen...	Inhalt	Methode	Medien
15 min	...sagen, wie sie sich zu Hause ernährt haben	Erfassung bisheriger Energiezufuhr und Essgewohnheiten z.B Mahlzeitenfrequenz, Alkohol.	Fragend erarbeiten	Ernährungsprotokoll
2 min.	...wissen, dass der Energiebedarf bei 30 kcal pro Kg Gewicht	Energiezufuhr 30 kcal pro Kg. Mit dem Patient die individuelle Energiemenge berechnen.	Vortrag	
10 min.		<p>Kohlenhydrate sind die wichtige Energiequelle fuer den Koerper zur Aufrechterhaltung der Koerperfunktion.</p> <p>KH- Lieferanten sind: Zucker, Obst und Saft, Getreide, Kartoffeln, Milch und Milchprodukte, Huelsenfruechte und Gemuese.</p> <p>Eiweiss ist ein Baustoff fuer den Muskel und Zellenaufbau und Immunabwehr.</p> <p>EW- Lieferanten: Fleisch und Wurstwaren, Fisch, Ei, Milchprodukte.</p>	Gespräch	Ernährungspyramide

		Fett Langzeitemergeriespeicher, Geschmacksträger, Schutz und Stuetzfunktion der Organe. F- Lieferanten: Oel, Margarine, Butter, Schmalz versteckte Fette in: Fleisch, Fisch, Käse etc.		
2 min.	...sagen, welche Fette besonders gut sind.	Pflanzliche Fette mit einem hohen Gehalt an Linolsäure z.B. Sonnenblumenoel, Maiskeimoel, Disteoel.	Gespräch.	
2 min.	...wissen, dass der Eiweissbedarf bei 1.2g pro Kg / Sollgewicht liegt.	Eiweissbedarf 1.2g pro Kg	Vortrag.	
3 min.	...wiederholen, welche Eiweissträger gibt es	Fleisch und Wurstwaren, Fisch, Ei, Milchprodukte.	Fragend erarbeiten	
2 min.	...wissen, was die biologische Wertigkeit der Eiweisse ist.	Beschreibt Eiweisse die in Koerpereiweiss umgewandelt werden koennen.	Vortrag.	
3 min.	...kennen lernen der Eiweisse mit besonders hoher biologische Wertigkeit.	Huehnerei/ Fisch/ Fleisch/ Milch/ Kartoffeln/ Brot/ Linsen/ Bohnen.	Vortrag.	

5 min.	<p>...erfahren, dass durch eine gute Kombination der Eiweiss die Aufnahme verbessert wird.</p> <p>...zu den genannten Kombinationen Gerichte, Speisen ueberlegen.</p>	<p>Kombination von: Zerealien und Milch. Kartoffeln und Ei Bohnen/ Mais und Reis Huelsenfruechte und Milch. Bauernfruestueck, Ruehrei, Kartoffelsalat mit Ei Quark mit geroesteten Haferflocken und Fruechten Zu jeder Mahlzeit Milch trinken. Muesli, Cornflakes.</p>	Fragend erarbeiten	Vorlage
2 min.	<p>...wissen, dass Ballaststoffe eine positive Wirkung auf die Darmflora haben.</p>	<p>Je nach Verträglichkeit die Ballaststoffe erhoehen Ballaststoffe sind unverdauliche Nahrungsbestandteile die einen positiven Einfluss auf die Darmflora haben.</p>	Vortrag.	
2 min.	<p>...sagen wo Ballaststoffe enthalten sind.</p>	<p>Austausch von Weissbrot gegen Weizenvollkorn oder Mischbrot. Obst (Apfel, Johannisbeeren) und Gemuese (besonders Paprika, Kohl je nach Verträglichkeit) frisch essen.</p>	Fragend erarbeiten	
2 min.	<p>...in Zukunft eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit essen.</p>	<p>Als Spätmahlzeit geeignet: Fruchtjoghurt, Obst, Mixmilch, ½ Scheibe Brot mti Käse etc.</p>	Fragend erarbeiten.	

3 min.	...wissen, dass Salz im Koerper Wasser bindet und dass eine Einschränkung sinnvoll ist.	Salz einsparen durch: Nicht nach wuerzen, Mineralwasser mit weniger als 100 mg pro Liter, wenig Bruehe, salzige Knabberien	Vortrag	
2 min.	...erkennen, dass ein absolutes Alkoholverbot notwendig ist	Absolutes Alkoholverbot		
5 min.	...kann Verständnisfragen stellen	Offen Fragen klären, wird ein zweiter Termin gewuenscht?		

# ANHANG 3: PSYCHOMETRIETEST

## Prüfbogen - Psychometrischer Teil

### Teil A

Vorunters.-Nr. :

bzw. Patient-Nr. :

Initialen des Patienten:  .  .

Geburtsdatum:  /  /

Zeitpunkt A 1, Tag 0:

bzw. Zeitpunkt B 3, Tag 14:

bzw. Zeitpunkt B 5, Tag 42:

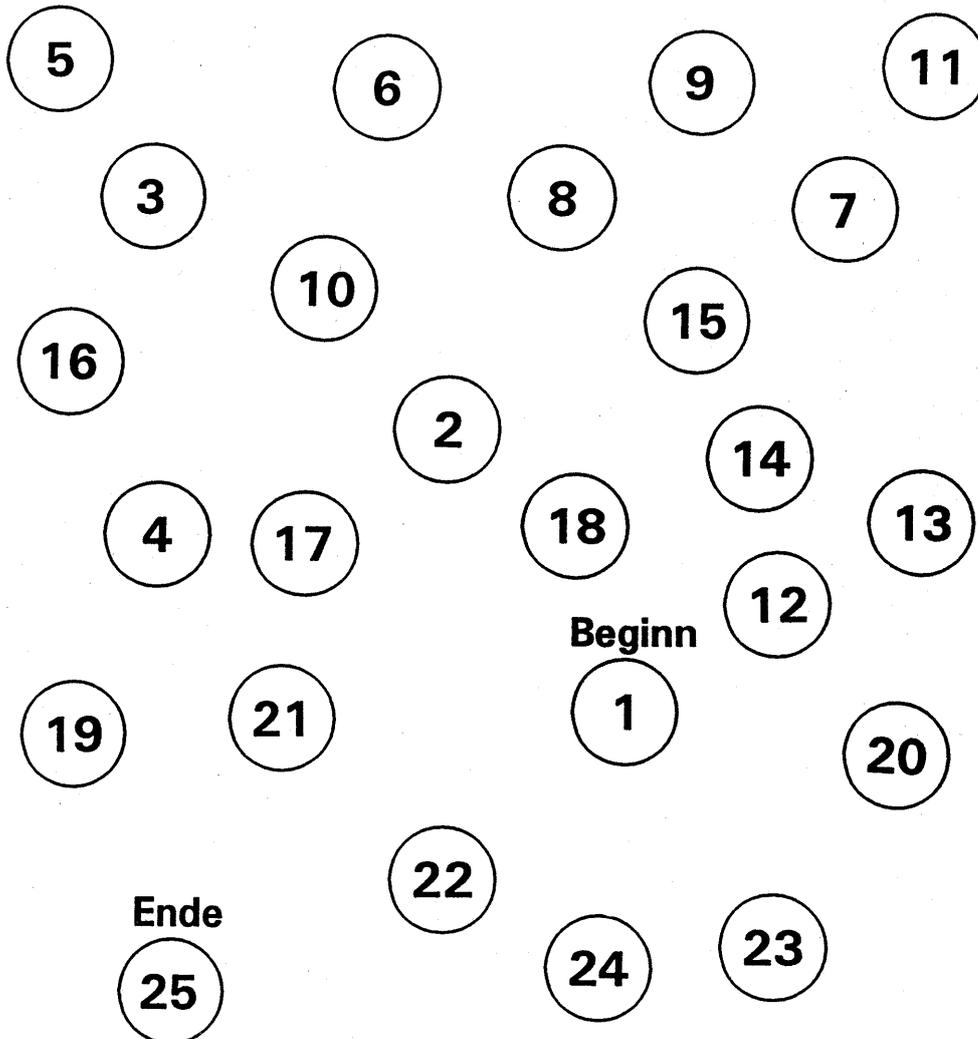
bzw. Zeitpunkt C 2, Tag 56:

Stempel des Prüfarztes:

# ZVT-A - Übungsblatt

Uhrzeit:  :

Datum:  /  /   
Tag Monat Jahr



**ZVT-A (1)**

Uhrzeit: :

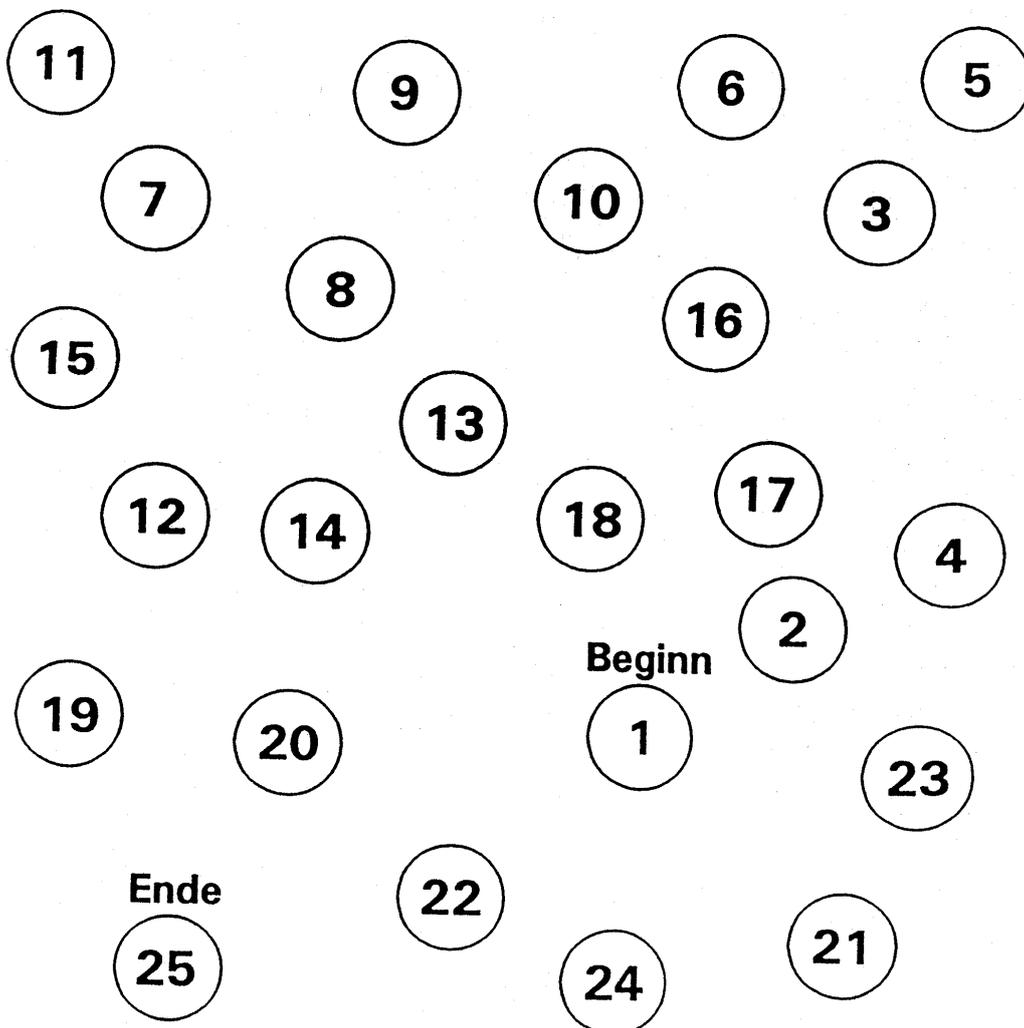
Datum: / /   
Tag Monat Jahr

Geburtsdatum: / /   
Tag Monat Jahr

Testzeit:  Sekunden

letzte Zahl:

(Bitte Altersnormen beachten!)



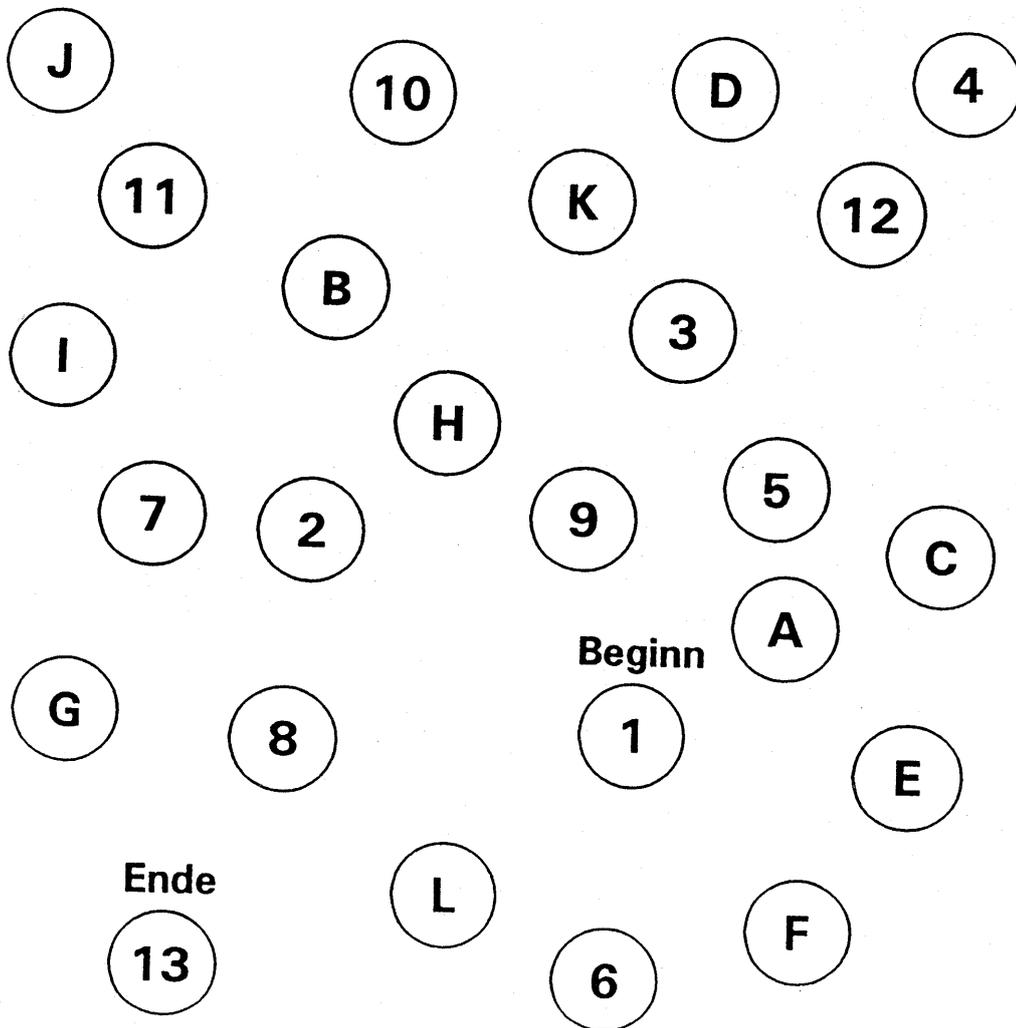
ZVT-B (1)

Uhrzeit: :

Datum: / /   
Tag Monat Jahr

Geburtsdatum: / /   
Tag Monat Jahr

Testzeit:  Sekunden letzte(r) Zahl / Buchstabe:  (Bitte Altersnormen beachten!)



KP

Uhrzeit:  :

Datum:  /  /   
Tag Monat Jahr

Geburtsdatum:  /  /   
Tag Monat Jahr

Testzeit:  Sekunden

(Bitte Altersnormen beachten!)

<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>									
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>							

**ZST (1)**

Uhrzeit: :

Datum: / /   
Tag Monat Jahr

Geburtsdatum: / /   
Tag Monat Jahr

Symbolpunkte:  (Anzahl) **(Bitte Altersnormen beachten!)**

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	∩	÷	∧	X	∟	□	÷	∟

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
∩	V	÷	V	∧															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	∩	÷	∧	X	∟	□	÷	∟

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

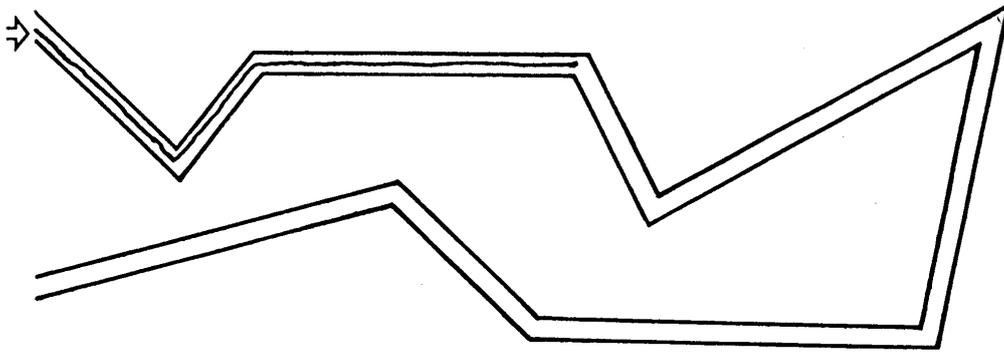
9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

# LNT - Übungsblatt

Uhrzeit:  :

Datum:  /  /   
Tag Monat Jahr



**LNT - F + Z (1)**

Uhrzeit:  :

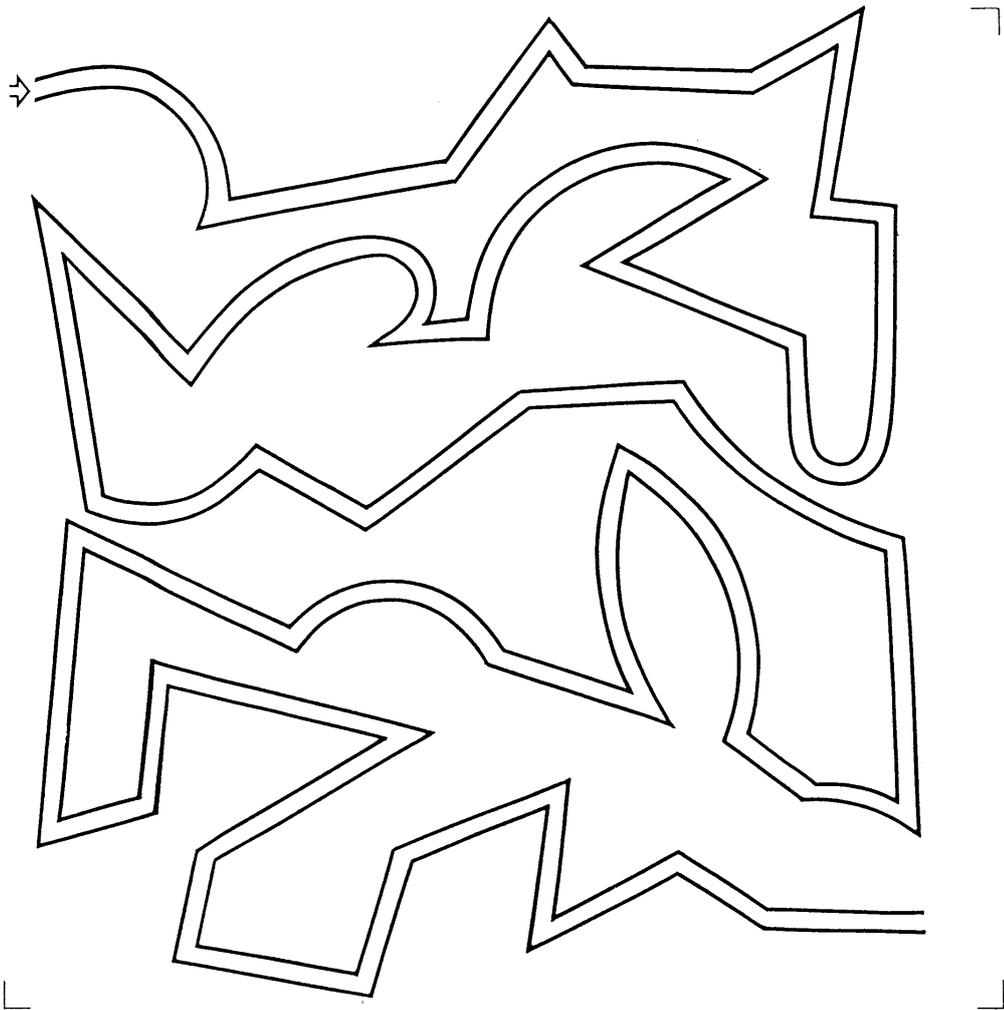
Datum:  /  /   
Tag Monat Jahr

Geburtsdatum:  /  /   
Tag Monat Jahr

Testzeit:  Sekunden

Fehler:  (Anzahl)

(Bitte Altersnormen beachten!)



## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas der Dissertation und die freundliche Unterstützung möchte ich mich bei Prof. Dr. med. H. Lochs, Direktor der Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité Universitätsmedizin Berlin bedanken.

Einen besonders herzlichen Dank möchte ich PD. Dr. med. M. Pirlich aussprechen für die hervorragende Betreuung bei der Ausführung meiner Dissertation in der Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie –Charité Universitätsmedizin Berlin.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. T. Schütz und Frau Dr. K. Norman für die Hilfe bei der Vorbereitung und Durchführung der umfangreichen Untersuchungen bedanken. Ohne Hilfe wäre es schwierig gewesen, die gesamte Literatur aufzufinden. Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Heide Hörtnagl, Institut für Pharmakologie Charité Universitätsmedizin Berlin für die Mithilfe bei der Korrektur meiner Doktorarbeit.

Meinem Mann Pari und meine Tochter Phuong möchte ich für ihre liebevolle und unerschöpfliche Unterstützung während dieser Arbeit danken.

## **Erklärung**

„ Ich, Tam Ngan, Luu, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Ernährungsintervention mit enteraler Sondennahrung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeit dargestellt habe.“

Berlin den 26.09. 2008