

Diplomarbeit

**Wertigkeit anthropometrischer Parameter zur  
Evaluierung des Ernährungsstatus bei  
Lebertransplantierten Patienten**

Eingereicht von:

**Carina Tamara Adunka**

**0211772**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

An der

***Medizinischen Universität Graz***

Ausgeführt an der

***Klinik für Transplantationschirurgie***

Unter der Anleitung von

***Ass. Dr. Wagner Doris***

Ort, Datum.....

(Unterschrift)

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre mich ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz am.....

Unterschrift

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALG	Anti- Lymphozyten- Globulin
ALT	Alanin- Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase ( falls du sie nimmst ☺)
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
AST	Aspartat- Aminotransferase
ATG	Anti- T- Lymphozyten- Globulin
AUROC	Area under the receiver operating characteristics
BAPEN	British Association for Parenteral and Enteral Nutrition
BCM	Body Cell Mass
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CMV	Cytomegalie Virus
CNI	Calcineurininhibitoren
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DNA	Desoxyribonucleotid Acid
ECM	Extra Cellular Mass
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio- Pancreaticographie
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FFM	Fat Free Mass
FM	Fat Mass
GF	Gerrinnungsfaktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAV	Hepatitis A Virus
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High Density Lipoprotein
HNO	Hals- Nasen- Ohren
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IL2	Interleukin 2
INR	international normalized ratio
KH	Kniehöhe
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MELD	Model for Endstage Liver Disease

MMF	Mycophenolatmofetil
MNA	Mini Nutritional Assessment
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
n.s.	nicht significant
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIT	Nahrungsinduzierte Thermogenese
NRS	Nutritional Risk Screening
OAU	Oberarmumfang
OLT	orthotope Lebertransplantation
PBC	Primary Biliary Cirrhosis
PCR	Polymerase Chain Reaction
PSC	Primary Sclerosing Cholangitis
R	Resistance
REE	Resting Energy Expenditure
ROC	Receiver- Operating- Characteristics
SSHF	subskapulare Hautfaltendicke
TBW	Total Body Water
TEE	Total Energy Expenditure
TOR	Target of Rapamycin
UW	University of Wisconsin
VBDS	Vanishing Bile Duct Syndromes
VMC	Virtueller Medizinischer Campus
WHO	World Health Organisation
WU	Wadenumfang
Xc	Reaktanz
Z	Impedanz
γ- GT	Gamma- Glutamyl- Transferase

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Frankfort – Linie	S. 31
<b>Abb. 2:</b> Kompartimentmodel	S. 37
<b>Abb. 3:</b> Schema des Phasenwinkels	S. 39

1. EINLEITUNG .....	4
1.1 Die Lebertransplantation.....	4
1.1.1 Die Entwicklung der Lebertransplantation.....	4
1.1.2. Indikationen und Kontraindikationen der Lebertransplantation.....	5
1.1.2.1 Objektivierung der Indikationsstellung zur Lebertransplantation .....	5
1.1.2.2. Hepatozelluläre Erkrankungen .....	7
1.1.2.3 Autoimmunhepatitis .....	7
1.1.2.4 Virale Hepatitiden .....	8
1.1.2.5 Nutritiv toxische Leberschäden .....	8
1.1.2.6 Cholestatische Erkrankungen.....	9
1.1.2.7 Metabolische Erkrankungen.....	9
1.1.2.8 Fulminante Lebererkrankungen.....	9
1.1.2.9. Das hepatozelluläre Karzinom.....	10
1.1.3 Die chirurgische Technik der Lebertransplantation .....	10
1.1.3.1 Spenderauswahl .....	10
1.1.3.2 Entnahme und Präparation der Spenderleber .....	11
1.1.3.3 Implantation des Spenderorganes .....	11
1.2 Postoperatives Patientenmanagement .....	13
1.2.1 Frühpostoperatives Management nach Lebertransplantation in Graz .....	13
1.2.2 Ambulante Betreuung von Lebertransplantierten am Transplantationszentrum Graz .....	13
1.3 Komplikationen nach Lebertransplantation .....	14
1.3.1 Frühpostoperative Komplikationen .....	14
1.3.1.1 Infektionen .....	14
1.3.1.2 Gefäßkomplikationen.....	15
1.3.1.3 Nachblutungen .....	15
1.3.1.4 Akute Abstoßung .....	16
1.3.2 Spätkomplikationen .....	16
1.3.2.1 Infektionen .....	16
1.3.2.2 Gallengangskomplikationen.....	17
1.3.2.3 Rezidiv der Grunderkrankung .....	17
1.3.2.4 Chronische Abstoßung.....	18
1.4 Immunsuppression .....	19
1.4.1 Induktionstherapie.....	19
1.4.2 Basisimmunsuppression.....	20
1.4.3 Komplikationen durch Immunsuppressiva.....	21
1.5 Mangelernährung.....	22
1.5.1 Allgemeines zum Energieumsatz .....	22

1.5.2	Definition der Mangelernährung .....	23
1.5.3	Diagnostik der Mangelernährung.....	24
1.5.4	Screeningmethoden .....	24
1.5.4.1	Laborchemische Parameter .....	26
1.5.4.2	Körperzusammensetzung.....	26
1.5.5	Folgen von Mangelernährung.....	27
1.6	Ernährungsempfehlung nach Lebertransplantation.....	28
1.6.1	Ernährungsempfehlungen unmittelbar prä- und postoperativ .....	28
1.6.2	Ernährungsempfehlungen nach Organtransplantation.....	29
2.	MATERIAL UND METHODEN.....	30
2.1	Messungen .....	30
2.1.1	Der Body Mass Index .....	30
2.1.1.1	Definition und Berechnung .....	30
2.1.1.2	Definition von Adipositas und Malnutrition nach BMI .....	32
2.1.1.3.	Vor- und Nachteile des BMI.....	33
2.1.2	Die Bioimpedanzanalyse .....	34
2.1.2.1.	Definition und Grundlagen .....	34
2.1.2.2.	Technische Aspekte .....	36
2.1.2.3	Die Messung .....	37
2.1.2.4	Komponenten der Bioimpedanzanalyse und deren Bedeutung .....	38
2.1.2.4.1	Die intrazelluläre Masse (BCM).....	38
2.2	Studienteilnehmer und Studienablauf .....	40
2.2.1	Patientenrekrutierung.....	40
2.2.2	Durchführung der Bioimpedanzanalyse .....	40
2.2.3	Screening für Mangelernährungsrisiko .....	42
2.3	Definition von Mangelernährung im Rahmen der Studie.....	43
2.4	Statistik .....	44
3.	RESULTATE.....	45
3.1.	Studienteilnehmer .....	45
3.2.	Grundcharakterisierung .....	45
3.2.1	Patientencharakterisierung nach Transplantationsindikationen.....	45
	Tabelle 3a: Indikationen zur Transplantation .....	45
3.2.2	Grundcharakterisierung nach Geschlecht der Studienteilnehmer .....	46
	Tabelle 3b Charakterisierung nach dem Geschlecht.....	46
3.2.3	Grundcharakterisierung nach dem Transplantationszeitpunkt .....	48
	Tabelle 3c: Grunderkrankung in Bezug auf den Transplantationszeitpunkt.....	48
3.3	Prävalenz von Mangelernährung nach Screeningverfahren .....	50
3.4	Korrelationen .....	52

3.4.1 Zusammenhang zwischen Phasenwinkel und Albumin .....	52
3.4.2 Zusammenhang zwischen BMI und Albumin.....	53
3.4.3 Zusammenhang zwischen Phasenwinkel und BMI .....	53
3.5 Lineare Regressionsanalyse.....	54
3.6 Logistische Regression.....	55
3.7 Graphische Darstellung der prognostischen Wertigkeit der Parameter.....	55
3.7.1 Albumin und Phasenwinkel-Mangelernährung.....	56
3.7.2 BMI und Phasenwinkel – Mangelernährung .....	57
4. DISKUSSION .....	58
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	67
6. SUMMARY.....	69
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	70
8. ANHANG.....	79
9. LEBENSLAUF .....	80

# **1. EINLEITUNG**

## **1.1 Die Lebertransplantation**

### **1.1.1 Die Entwicklung der Lebertransplantation**

„Heute steht fest: die Lebertransplantation hat die Behandlung von Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung revolutioniert „ (BECHSTEIN und WULLSTEIN 2005, S50)

Die orthotope Lebertransplantation (OLT) stellt die effektivste Therapieform für Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz und Leberzirrhose dar. Entwickelt aus tierexperimenteller Forschung, wurde die erste erfolgreiche humane Lebertransplantation 1967 durch Thomas Starzl durchgeführt. [NEUHAUS und PFITZMANN 2005; BECHSTEIN und WULLSTEIN 2005] Rasch wachsende Wartelisten und ein diesem gegenüberstehendes stagnierendes Spenderaufkommen resultierten gleich zu Beginn der Lebertransplantation in einem nach wie vor die Transplantation limitierenden Problem – verlängerte Wartezeit und eine damit verbundene erhöhte Mortalitätsraten unter den Wartenden.

Im Gegensatz zu anderen Organen waren in der Lebertransplantation Versuche, Teile einer Leber zu verpflanzen, erfolgreich. 1988 wurde die erste „split liver transplantation“ erfolgreich von R. Pichlmayer durchgeführt. Dies eröffnete die Möglichkeit zur Leberlebenspende und damit eine Möglichkeit für jene Länder, in denen eine Leichenspende aus religiösen oder gesetzlichen Gründen nicht erlaubt ist, überhaupt eine Lebertransplantation durchführen zu können. Diese Weiterentwicklungen der damals praktizierten Technik werden seitdem erfolgreich in der Erwachsenen - aber auch vor allem in der Kindertransplantation angewandt.

[BRÖRING und ROGIERS 2004; NEUHAUS und PFITZMANN 2005; BECHSTEIN und WULLSTEIN 2005;]

Durch eigens für abdominelle Organe entwickelte Präservationslösungen und der damit verbundenen längeren Ischämietoleranz, sowie durch standardisierte

Operationsmethoden und Optimierung des peri- und postoperatives Managements werden mittlerweile Ein Jahres Überlebensraten von über 90% und 5 Jahres Überlebensraten von über 80% nach Lebertransplantation erreicht. [COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY [www.ctstransplant.org](http://www.ctstransplant.org), EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY [www.eltr.org](http://www.eltr.org)]

Für das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation waren die Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie und die Entdeckung von nebenwirkungsärmeren Substanzen zur Immunsuppression von immenser Bedeutung. [LUCE,Y NEUBERGER und SHAKED 2003]

## **1.1.2. Indikationen und Kontraindikationen der Lebertransplantation**

### **1.1.2.1 Objektivierung der Indikationsstellung zur Lebertransplantation**

„Praktisch jede Erkrankung der Leber kann eine Indikation zur OLT darstellen“ [TILLMANN und MANNS, 2003, S104]

Jede Lebererkrankung - chronisch oder akut - im terminalen, also zum Versagen des Organes führenden Stadium ,stellt eine Indikation für eine Leberersatztherapie dar und in weiterer Folge, sollte diese zu keiner Verbesserung führen, eine Indikation zum Organersatz. Der Zeitpunkt der Listung für eine Transplantation ist indikationsabhängig und dementsprechend von Patient zu Patient verschieden. Patientenbezogene, dem Arzt überlassene Kriterien, wie Allgemeinzustand des Patient, Compliance, Grad der Ausschöpfung der zur Verfügung stehenden konservativen Therapien wie auch objektive Kriterien – wie Schwere der Erkrankung, Progression derselben und das zu erwartende Outcome- fließen in die Entscheidung über die Listung ein. [OOSTERLEE und RAHMEL 2007, Eurotransplant; FREEMANN, WIESER, HARPER, McDIARMID, LAKE und EDWARDS 2002]

Als objektivste Parameter zur Klassifizierung von Lebererkrankungen nach ihrem Schweregrad stehen zwei Punktesysteme zur Verfügung: Der Child – Pugh- und der MELD – Score [KAMATH, WIESNER, MALINCHOC, KREMERS, THERNEAU, KOSBERG,

D'AMICO, DICKSON, und KIM ,2001; ANGERMAYR, CEJNA, KARNEL, GSCHWANTLER, KOENIG und PIDLICH, 2003]

Der Child – Pugh – Score wurde erstmals 1964 von Dr C.G. Child and Dr J.G. Turcotte publiziert und 1972 von Pugh modifiziert. Es handelt sich um eine Einteilung in drei Risikogruppen (Child Classes A, B, C) durch das Miteinbeziehen von Laborwerten - Albumin, Bilirubin und Thromboplastinzeit - und durch subjektive, vom Untersucher abhängige Kriterien, wie dem Ausmaß von bestehendem Aszites und dem Grad einer bestehenden Encephalopathie. [ANGERMAYR et al 2003]

Der MELD – Score (Model for Endstage Liver Disease) wurde eingeführt um den Schweregrad eines bestehenden Leberschadens zu klassifizieren, und die Überlebensprognose des Patienten, objektiv zu verifizieren- beide Parameter wurden bis zu dem Zeitpunkt über den Child Pugh Score ermittelt. Der „MELD“, wie er umgangssprachlich genannt wird, besteht aus drei rein objektiv – laborchemisch - bestimmten Parametern: Bilirubin, Kreatinin und der Blutgerinnungszeit definiert in INR. [KAMATH et al, 2001; FREEMAN Jr., 2003] Er wird mittlerweile als einziger objektiver Prognoseparameter, sowohl in den USA als auch in Europa, zur Bestimmung des Wartelistenplatzes also der Dringlichkeit einer Lebertransplantation verwendet und trennt somit die dringend auf ein Organ wartenden Patienten von den weniger dringend wartenden. [MARTIN, BARTELS, HAUSS und FANGMANN, 2007]

Auch die Indikationsstellung zur Lebertransplantation wurde in den letzten Jahren durch die Verbesserung der chirurgischen und auch der anästhesiologischen Techniken sowie durch die Optimierung der Immunsuppression auf ein wesentlich breiteres Patientenfeld ausgedehnt. Dazu gehören generell alle Lebererkrankungen bei denen konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind, die Prognose ohne Transplantation aussichtslos scheint und die Lebensqualität des Patienten ohne Transplantation wesentlich beeinträchtigt wäre. [SCHLUGER und KLION 1999]

„Die hauptsächlichen Indikationen für eine Lebertransplantation sind entsprechend den Richtlinien des Transplantationsgesetzes:

1. fortgeschrittene chronische Lebererkrankungen bei primär hepatozellärem Schaden mit Zirrhose aufgrund einer chronischen Hepatitis B, C, D, einer Autoimmunhepatitis und einer toxischen Genese (z. B. Alkohol)
2. chronische Lebererkrankungen mit primär cholestatischer Erkrankung: primär biliäre Zirrhose (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Gallengangsathresie, familiäre Cholestasesyndrome

3. Patienten mit metabolischen Lebererkrankungen mit und ohne chronische Organschädigung: Alpha-1-Antitrypsin-Mangelsyndrom, Morbus Wilson, familiäre Hypercholesterinämie, Crigler-Najjar-Syndrom Typ I, erythropoetische Protoporphyrinurie, Glykogen-Speicherkrankheiten (Typ I und Typ IV), Tyrosinämie, Hämochromatose
4. Fulminantes Leberversagen: fulminante Hepatitis (HAV, HBV, HCV, Delta-Hepatitis) medikamentös-toxisch (Halothan, Gold, Paracetamol), metabolisch fulminantes Leberversagen, Morbus Wilson, Reye-Syndrom
5. Maligne Lebererkrankungen: Frühstadien des HCC in Zirrhose, epitheloides Hämangioendotheliom, Hepatoblastom, neuroendokrine Lebermetastasen
6. Vaskuläre und degenerative Erkrankungen: Budd-Chiari-Syndrom, polyzystische Erkrankungen“ [HAUSS und FANGMANN, 2003, S36- 37]

Erkrankungen außerhalb der oben beschriebenen Kriterien stellen streng genommen keine Indikation zu einem operativen Leberersatz dar. Allerdings werden alle Indikationen und Kontraindikationen für eine eventuelle Transplantation in einem für den jeweiligen Fall zutreffenden Rahmen neu evaluiert und für jeden Patienten individuell ausgelegt.

#### **1.1.2.2. Hepatozelluläre Erkrankungen**

Unter hepatozellulären Erkrankungen versteht man solche, die die Leberzellen betreffen. Diese verlaufen meist chronisch und sind vor allem viral verursacht, können aber auch toxisch induziert sein, wie beispielsweise die äthylisch toxische Zirrhose.

#### **1.1.2.3 Autoimmunhepatitis**

Im Falle einer Autoimmunhepatitis ist eine Lebertransplantation dann erforderlich, wenn die Erkrankung nicht mittels immunsuppressiver Therapie behandelt werden kann und dadurch zu einer progredienten Insuffizienz der Leber mit Leberzirrhose führt.[BOYER und MARCELLIN, 2000]

#### **1.1.2.4 Virale Hepatitiden**

Unter den viralen Hepatitiden ist die Hepatitis C die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation. Bei nicht Ansprechen auf eine antivirale Therapie endet die Hepatitis C in einer progredienten Zirrhose mit einer Lebenserwartung von 1 -2 Jahren. Zusätzlich besteht bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms. Aus diesem Gründen stellt die Lebertransplantation meist die einzige Therapieoption dar. [BURRA 2009]

Eine bestehende Hepatitis B Infektion stellt nur unter bestimmten Voraussetzungen eine Indikation zur Lebertransplantation dar. Ohne vorangegangene Therapie durch passive Immunisierung mit HBV Hyperimmunglobulin in Kombination mit ausgeschöpfter antiviraler Therapie besteht eine Reinfektionsrate von circa 80%. Bei einer Koinfektion mit dem Hepatitis D Virus ist die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms wahrscheinlich. [LOK und MCMAHON, 2001]

#### **1.1.2.5 Nutritiv toxische Leberschäden**

Eine der häufigsten Indikationen für eine Leberersatztherapie und eine Lebertransplantation ist die durch Alkohol - induzierte - Leberzirrhose. Circa 22,5% der gelisteten Patienten im europäischen Raum [[www.ctstransplant.org](http://www.ctstransplant.org)] und 15,3% der Patienten in den USA [OPTN - organ procurement and transplantation network, waiting list registry for liver transplantation über [www.unostransplant.org](http://www.unostransplant.org)] leiden an den Folgen einer Alkoholkrankheit. Die Indikation für eine Lebertransplantation nach Alkoholmissbrauch ist sicher die am meisten medizinisches Feingefühl erfordernde und problematischste. Dauerhafte Alkoholabstinenz, permanente Compliance und regelmäßige psychosoziale Betreuung sind conditiones sine qua non vor einer etwaigen Listung. [TILLMANN und MANNS 2003; ROMANO, JIMENEZ, RODRIGUEZ, LOINAZ, COLINA, URENA, GARCIA und MORENO 1999]

### **1.1.2.6 Cholestatische Erkrankungen**

Cholestatische Erkrankungen stellen in 17% der Fälle eine Indikation für einen operativen Leberersatz dar. [LOPEZ und MARTIN, 2006]

Die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sind nach dem Ausschöpfen sämtlicher konservativer Therapieformen eine Indikation für eine Lebertransplantation. [SOLANO, KHAKHA, BLOCH, QUAN, McALISTER, GHENT, WALL und MAROTTA, 2003]

### **1.1.2.7 Metabolische Erkrankungen**

Metabolische Erkrankungen sind nur in sehr seltenen Fällen eine Transplantationsindikation (unter 12%) [LOPEZ und MARTIN, 2006]. Das erhöhte Karzinomrisiko, und das damit vermehrte Auftreten von hepatozellulären Karzinomen bei Patienten mit metabolischen Lebererkrankungen führen meist zur Transplantation. Die häufigsten metabolischen Leberstörungen sind der autosomal rezessiv vererbte Morbus Wilson und die autosomal dominant vererbte Hämochromatose. [HOLSTEGE 2002]

### **1.1.2.8 Fulminante Lebererkrankungen**

Fulminante Lebererkrankungen führen nur für 6% der Betroffenen zur Lebertransplantation [LOPEZ und MARTIN, 2006]. Zu den Ursachen zählen neben fulminant verlaufenden viralen Infekten, der Konsum von Drogen, sowie auch eine Knollenblätterpilz- oder Paracetamolvergiftung. Im Falle einer fulminanten Hepatitis – einer schwer verlaufenden akuten Entzündung der Leber- ist dann eine Transplantationsindikation gegeben, wenn sich zusätzlich zu der Leberinsuffizienz auch eine hepatische Enzephalopathie entwickelt, welche auf das Endstadium der Krankheit hinweist und ohne Therapie häufig nicht überlebt werden kann.[ICHAH und SAMUEL, 2008]

### **1.1.2.9. Das hepatozelluläre Karzinom**

Hepatozelluläre Karzinome in einer zirrhotisch veränderten Leber stellen nur bis zu einem Maximaldurchmesser von 5 cm, oder bis zu einer maximalen Anzahl von drei Herden eine Indikation zur Transplantation dar. Größere hepatozelluläre Karzinome oder Karzinome in einem nicht zirrhotischen Organ sind primär keine Indikation zur Lebertransplantation, ebensowenig auch Gallengangskarzinome. [LLOVET, BURROUGHS und BRUIX, 2003]

Die oben genannten Kriterien bezeichnet man als Milan Kriterien. Sie wurden entwickelt um den Benefit für transplantierte Patienten hinsichtlich der eventuellen Entwicklung eines Karzinomrezidives zu maximieren.

[MAZZAFERRO, 2007]

### **1.1.3 Die chirurgische Technik der Lebertransplantation**

„Im Prinzip geht das bis heute übliche Implantationsverfahren auf die von Starzl beschriebene Technik zurück.“ [OTTO, 2004 S453]

#### **1.1.3.1 Spenderauswahl**

Bei der Auswahl der Spenderorgane stellen das Spenderalter, eine etwaige virale Infektion und Syntheseeinschränkungen keine absoluten Kontraindikationen gegen ein zu transplantierendes Organ mehr dar. Hauptaugenmerk wird auf die Synthesefunktion der Spenderleber gelegt -gemessen in Albumin, ASAT, ALAT, Bilirubin,  $\gamma$  - GT, AP und Prothrombinzeit. Vorerkrankungen des Spenders wie beispielsweise Diabetes mellitus, Hypertonie oder Hypoxie fließen individuell in die Organauswahl ein.

Je schlechter der Allgemeinzustand des Empfängers, desto besser muss das zu transplantierende Organ sein, desto schneller und besser muss dieses in der peri- und

in der frühen postoperativen Phase seine Funktion aufnehmen und umso schmaler sind die Reserven des Transplantierten ein frühes Organversagen zu kompensieren. [PRATSCHKE, LOEHE, GRAEB, JAUCH und ANGELE, 2009; GASTACA M.,2009]

### **1.1.3.2 Entnahme und Präparation der Spenderleber**

Nach der medianen Laparotomie folgt eine Exploration der Leber um die Ränder, die Oberflächenbeschaffenheit und den Fettgehalt zu begutachten.

Als erstes kommt es zur Präparation der rechten Iliacalgefäße mit Anschlingen und anschließender Kanülierung der Arteria iliaca. Als nächster Schritt wird die Vena Cava abgeklemmt und ein großer Schnitt in diese oder in die Vena iliaca gesetzt. Schließlich kommt es durch die Durchtrennung der Versorgung zur Explantation der Leber und somit zur anhepatischen Phase.

Es folgt die Entnahme der suprahepatischen Vena Cava, die infrahepatische Vena Cava wird an der rechten Niere gelassen, die Arteria hepatica propria wird gemeinsam mit den Truncus coeliacus entnommen. Die Vena Portae wird bis an das Pancreas heran präpariert und entnommen. Nach der Entnahme der Leber erfolgt ein ausgiebiges Spülen der Gallengänge mit der UW- Lösung (University of Wisconsin) und das Verpacken des Organs in insgesamt drei Organbeutel. [TSCHELIESSNIGG 2005]

Die Präparation des Organs erfolgt im Empfänger- Operationssaal nach den individuellen Erfordernissen des Empfängers (Backtable-Präparation).

### **1.1.3.3 Implantation des Spenderorganes**

Die Implantation sollte in einem Zeitraum von zwölf Stunden erfolgen, da eine kürzere kalte Ischämiezeit mit einer guten Transplantatfunktion einhergeht. Prinzipiell ist eine kalte Ischämiezeit von bis zu 24 Stunden möglich, wobei der Grundsatz gilt: Je schlechter der Zustand des Empfängers oder die Qualität des Organs, desto kürzer muss die kalte Ischämiezeit sein. [NEUHAUS und PFITZMANN 2005]

Die Operation erfolgt in Rückenlage. Nach querer Laparotomie, Exploration der Leber und dem Lösen von etwaigen Adhäsionen werden die Lebergefäße hilusnah ligiert und abgesetzt. Danach wird die Leber von der Vena Cava abpräpariert.

Dies ist der gefährlichste Teil der Operation. Jede Vene muss dargestellt, leberwärts geklippt und nahe der Cava ligiert werden. Nach der Entfernung der Leber werden die Blutungen gestillt, die Vena Cava geputzt und die Pars affixa retroperitonealisiert. [TSCHELIESSNIGG 2005]

Beim Standardimplantationsverfahren wird die gesamte Spendercava mit jeweils einer supra- und infrahepatischen Anastomose bicaval anastomosiert. Bei einer so genannten „Piggy Back Transplantation“ – der Huckepacktransplantation wird die Vena Cava des Empfängers in situ belassen und die Vena cava der Spenderleber Seit zu End an die Empfängervene anastomosiert. [REDDY, JOHNSTON, PUTAM, ISLEY und RANJAN 2000]

In Graz werden 100% der Patienten nach diesem neueren Verfahren transplantiert. Die Operation besteht aus vier Hauptschritten. Die cavocavale Anastomosierung, (Piggy Back Anastomose) bei der die große Hohlvene nach Abklemmen mit einer Satinskyklemme mittig inzidiert wird und die obere Öffnung der Spender Vena Cava - nach back table Verschluss der unteren Öffnung – mit der Empfängervene Seit zu End anastomosiert wird. Danach folgen die End zu End Anastomosen der Venae portae, der Arteria hepatica und des Ductus choledochus.

Abschließend wird jeweils ein Jackson Drain subphrenisch, suprahepatisch und im Foramen Winslowi platziert.

## **1.2 Postoperatives Patientenmanagement**

### **1.2.1 Frühpostoperatives Management nach Lebertransplantation in Graz**

Ziel der frühpostoperativen Patientenversorgung sind möglichst die rasche Reduktion invasiver Maßnahmen, schnelle Mobilisation des Patienten und ein schneller oraler Kostenaufbau. Anhand täglicher Labor- und Medikamentenspiegelkontrollen, Transplantatsonographien und der Durchführung von Thoraxröntgen wird das immunosuppressive Management täglich evaluiert und für jeden Patienten individuell angepasst. Beginnende und bestehende Infektionen, Abstoßungen oder Gefäß- und Gallengangsverschlüsse können so frühzeitig erkannt und therapiert werden.

### **1.2.2 Ambulante Betreuung von Lebertransplantierten am Transplantationszentrum Graz**

Die Nachsorgeuntersuchungen, die regelmäßig von den Patienten wahrgenommen werden müssen, haben zum Ziel, ein lückenloses Follow up jedes einzelnen Patienten zu gewährleisten, das verordnete immunsuppressive Regime möglichst niedrig zu halten und so ein langes nebenwirkungsarmes Patientenüberleben zu gewährleisten. Basis einer erfolgreichen Nachsorge ist eine Patientenmappe, in der alle relevanten den einzelnen Patienten betreffenden Ereignisse, sowie die aktualisierte Therapie und aktuelle Laborbefunde gesammelt sind. Zusätzlich werden in diese Mappe auch geplante diagnostische und therapeutische Schritte eingetragen.

Die regelmäßigen Routinekontrolluntersuchungen finden- je nachdem wie lange die Transplantation des Patienten her ist- alle vier bis zwölf Wochen statt. Sie umfassen neben einem physikalischen Status eine Laborkontrolle, die Kontrolle Medikamentenspiegel und eine CMV Virologie. Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung wird die Therapie gegebenenfalls modifiziert. Alle sechs bis acht Monate

werden ein Thorax Röntgen, eine Oberbauch Sonographie und ein Hepatitis-Screening durchgeführt. Bei Patienten, die aufgrund einer Hepatitis B oder C transplantiert wurden, wird jedes dritte Monat eine Hepatitis PCR veranlasst

Zur Früherkennung einer eventuellen Karzinomentstehung werden jährlich dermatologische, urologische, gynäkologische, augenärztliche und cardiologische Kontrollen angeordnet. Jedes zweite Jahr gehören zu den posttransplantat-Screening-Untersuchungen eine Mammographie und eine Langzeitblutdruckmessung. Alle drei Jahre sollte eine Gastro- und Coloskopiekontrolle durchgeführt werden, sowie ein HNO ärztliches und zahnärztliches Konsil.

## **1.3 Komplikationen nach Lebertransplantation**

### **1.3.1 Frühpostoperative Komplikationen (bis 6 Monate nach Lebertransplantation)**

#### **1.3.1.1 Infektionen**

„Knapp 60 – 80 % der Patienten erleiden eine Infektion, die sich wiederum zu 50 – 60% auf bakterielle, 20 – 40% virale und 5 – 15% Pilzinfektionen verteilen“  
[BECHSTEIN und WULLSTEIN 2005, S68]

Bei jedem Verdacht auf eine Infektion sollte eine mikrobiologische Diagnostik, eine Blutkultur und eine serologische Untersuchung erfolgen und zusätzlich in der Zeit bis zum spezifischen Erregernachweiß mit einem Breitband – Antibiotikum therapiert werden.

[SCHMIED, SAUER, MÜLLER, 2007; NEUHAUS und PFITZMANN 2005]

### **1.3.1.2 Gefäßkomplikationen**

„Mit vaskulären Komplikationen ist in 5 – 20% zu rechnen.“ [BECHSTEIN und WULLSTEIN 2005, S67]

Im Zuge der Gefäßkomplikationen sind die Arteria hepatica und die Vena portae am häufigsten betroffen, das sich klinisch durch Aszites, Varizenblutungen, generelle hämodynamische Instabilität sowie durch einen Transaminasenanstieg bemerkbar machen kann. Für die Therapie gilt, dass bei guter Transplantatfunktion eine rasche Thrombektomie erfolgreich ist, bei ausgeprägter Dysfunktion des Transplantates jedoch eine Retransplantation nötig ist.

Weitere vaskuläre Komplikationen sind eine Stauung der zentralen Lebervene, beziehungsweise eine Stenose der Piggy Back Anastomose oder eine Kompression der retrohepatischen Vena Cava. [TSCHELIESSNIGG, 2005; NEUHAUS und PFITZMANN 2005 S41; SCHMIED et.al.2007]

### **1.3.1.3 Nachblutungen**

„Nachblutungen werden in der Literatur mit 10 – 15 % angegeben.“ [NEUHAUS und PFITZMANN 2005, S39]

Eine Blutung kann einerseits chirurgischer Ätiologie sein - wie nach Verletzung der Leberkapsel, Nachblutungen aus kleinen Gefäßen am Leberhilus oder aus Gefäßanastomosen durch ungenügende Blutstillung. Sie können andererseits auch durch nichtchirurgische Ursachen, wie erkrankungsbedingt bestehenden Gerinnungsstörungen oder durch primäre Nichtfunktion des Transplantates auftreten. Die nichtchirurgischen Blutungen sistieren meist nach Gabe von Gerinnungsfaktoren (GF) oder nach Einsetzen der Transplantatfunktion. Chirurgische Blutungen ziehen immer eine chirurgische Revision nach sich, wie im Ultraschall nachweisbare Hämatome nach nichtchirurgischen Blutungen. [TSCHELIESSNIGG 2005; NEUHAUS und PFITZMANN 2005; SCHMIED et.al.S219]

#### **1.3.1.4 Akute Abstoßung**

Die akute Abstoßungsreaktion findet sich typischerweise zwischen dem 5. – 30. postoperativen Tag, kann jedoch auch zu jedem anderen Zeitpunkt auftreten. „Abstoßungsepisoden treten nach Lebertransplantationen in ca. 10 – 40% auf.“ [BECHSTEIN und WULLSTEIN 2005, S67]

Die Diagnose wird anhand klinischer, laborchemischer und histologischer Kriterien, wie Fieber, Veränderungen der Gallenfarbe, -viskosität und -produktion, einem Anstieg der Transaminasen AST und ALT sowie von Bilirubin und AP, gestellt.

Die Therapie der akuten Abstoßung besteht aus der Gabe von Methylprednisolon an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen bei gleichzeitiger Erhöhung der Basisimmunsuppression. Dies führt in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der Transaminasen und der Cholestaseparameter. Eine persistierende Abstoßung macht die Gabe von monoklonalen Antikörpern notwendig. In über 90% der Fälle lässt sich die akute Abstoßung jedoch mit Prednisolon erfolgreich therapieren. [ KRUKEMEYER und LISON 2007; NEUHAUS und PFITZMANN 2005]

### **1.3.2 Spätkomplikationen (ab 6 Wochen nach Lebertransplantation)**

#### **1.3.2.1 Infektionen**

In den ersten 6 Monaten sind aufgrund der hohen Immunsuppression opportunistische Infektionen häufig, wobei die CMV – Infektion die häufigste darstellt. Verschiedene CMV Virusstämme zwischen Empfänger und Spender verursachen bei 50-60% der Patienten eine therapiebedürftige Infektion. Ist eine Infektion nachweisbar muss umgehend eine Therapie mit Ganciclovir eingeleitet werden. Nach der frühpostoperativen Phase und Reduktion der Immunsuppression entwickeln die Patienten Infektionen wie sie auch in der Allgemeinbevölkerung auftreten, vor allem durch Erreger wie Legionellen, Enterokokken oder Haemophilus influenzae, allerdings mit einem wesentlich fulminanteren Verlauf. [SCHMIED et.al 2007]

### **1.3.2.2 Gallengangskomplikationen**

Laut aktueller Studie von Shio et al kommt es bei 55 von 731 Patienten (=7,5%) zu einem Gallengangproblem nach Lebertransplantation. [SHIO, YAZUMI, OGAWA, HASEGAWA, TSUJI und KIDA 2008] Neuhaus et al geben die Häufigkeit von Gallengangproblemen nach Lebertransplantation durch die Piggy Back Methode mit retrograder Reperfusion über die Vena Cava in einem Patientenkollektiv von 132 Patienten mit 12,3% an. [HAIDENHAIN, HEISE, JONAS, BLU - ASSEUR, PUHL, MITLER, THELEN, SCHMIDT, LANGENREHR und NEUHAUS 2006]

Laborchemisch kommt es zu einem Anstieg der  $\gamma$ GT, AP und von indirektem Bilirubin. Klinisch entwickelt der Patient ikterische Skleren. Eine diagnostische Abklärung durch Ultraschall kann schwierig sein, da die transplantierte Leber denerviert ist und die intrahepatischen Gallengänge dilatiert sind. Aus diesem Grund ist die ERCP das diagnostische und therapeutische Mittel der Wahl. Eine chirurgische Sanierung ist nur dann indiziert, wenn eine ERCP nicht erfolgreich durchgeführt werden kann.

### **1.3.2.3 Rezidiv der Grunderkrankung**

„Unter einem Rezidiv versteht man das erneute Auftreten der ursprünglich zur Transplantation führenden Grunderkrankung.... Die Häufigkeit variiert – je nach zugrunde liegender Erkrankung zwischen 0 und >95%.“ [BECHSTEIN und WULLSTEIN 2005, S68]

Bei Patienten, die aufgrund einer Hepatitis B - Zirrhose transplantiert wurden, führt eine Reinfektion des Transplantates mit HBV häufig zu einer neuerlichen Zirrhose mit nachfolgendem Transplantatversagen. Eine Reinfektionsprophylaxe mit Hepatitis B-Hyperimmunglobulin ist derzeit Standard.[KRUKEMEYER und LISON, 2007]

„Bei Reinfektionen ist man durch zusätzliche Gabe des Virostatikums Lamivudin heutzutage in der Lage, suffizient die HBV – Replikation zu senken bzw. die postoperative Reinfektionsrate nach OLT auf unter 10% zu reduzieren und zu beherrschen“ [NEUHAUS und PFITZMANN 2005, S45]

Für Patienten mit Hepatitis C existiert keine Reinfektionsprophylaxe. Bei Reinfektion und einer dadurch verursachter Leberzirrhose kann eine Kombinationstherapie mit Lamivudin und Interferon  $\alpha$  begonnen werden.

„ Bei allen Hepatitis C- Patienten kommt es im weiteren Verlauf zu einer serologischen Reinfektion von nahezu 100%, die mit einer wiederkehrenden Transplantathepatitis und -fibrose einhergeht.“ [NEUHAUS und PFITZMANN 2005, S45]

„Die Rezidivrate nach Lebertransplantation aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose liegt bei 20%“ [NEUHAUS und PFITZMANN 2005, S46] Bei diesen Patienten ist ein Rezidiv ein großes Risiko. Es muss vor dem Auftreten einer Zirrhose eine Intervention mit einer Suchttherapie begonnen werden. Die Möglichkeit zur Retransplantation besteht nur in Ausnahmefällen. [KRUKEMEYER und LISON 2007]

Bei Patienten, die wegen eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) transplantiert wurden, besteht durch die eingenommene Immunsuppression ein erhöhtes Rezidivrisiko. Je nach Größe des Primärtumors und der Anzahl der bestehenden Herde zum Zeitpunkt der Transplantation ist die Rezidivprogression individuell verschieden. [SCHMIED et. al. 2007; KRUKEMEYER et. al. 2007]

#### **1.3.2.4 Chronische Abstoßung**

„Die chronische Rejektion nach Lebertransplantation ist verhältnismäßig selten (ca. 2 - 5%), tritt unabhängig von der Transplantatschädigung oder Anzahl an akuten Rejektionen auf, und erfordert meist eine Retransplantation.“ [BECHSTEIN und WULLSTEIN 2005, S68]

Als Risikofaktoren für eine chronische Abstoßung sind eine Retransplantation bei vorausgegangener chronischer Abstoßung, Grunderkrankungen wie die PSC, PBC, Autoimmunhepatitiden und CMV-Infektionen, sowie zu niedrige Immunsuppressionsspiegel zu sehen. Laborchemisch und klinisch zeichnen sich diese durch schleichende, kontinuierliche Verschlechterung der Transplantatfunktion über Wochen bis Monate oder sogar über Jahre, einen Bilirubinanstieg sowie elevierte Cholestaseparameter aus. Histologisch findet man das sogenannte „Vanishing Bile Duct Syndromes“ (VBDS). Da die Synthesefunktion der Leber relativ lange erhalten bleibt, wird -je nach Zustand des Patienten- bei einer chronischen Abstoßungsreaktion elektiv die Indikation zur Retransplantation gestellt. Diese hat -rechtzeitig durchgeführt- eine sehr gute Prognose. [ KRUKEMEYER und LISON 2007; NEUHAUS und PFITZMANN 2005]

## **1.4 Immunsuppression**

„Die Kunst der richtigen individuellen Immunsuppression ist eine Gratwanderung zwischen Organabstoßung und Infektion!“ [VMC – Schaffellner]

Die immunsuppressive Therapie minimiert das Abstoßungsrisiko des Transplantates. Ziel einer wirksamen immunsuppressiven Therapie ist die Zahl der Lymphozyten zu verringern. Dies wird entweder erreicht durch eine Hemmung der DNA – Synthese, der Interleukin 2 – Synthese, der Interleukin 2 - Proliferation oder durch die Elimination der Lymphozyten durch spezifische Antikörper. Die Lymphozyten werden also antigenunspezifisch ausgeschaltet, was zur Folge hat, dass nicht nur erwünschte Wirkungen – wie die Erhaltung des Transplantats – sondern auch unerwünschte Nebenwirkungen wie die verminderte Abwehr von Infektionen auftreten. [LUCEY, NEUBERGER und SHAKED 2003]

### **1.4.1 Induktionstherapie**

Darunter versteht man die Immunsuppression vor, während und unmittelbar nach der Lebertransplantation. Dazu zählen mono – und polyklonale Antikörper wie ATG oder ALG sowie Glucocortikoide wie Methylprednison. [MUTSCHLER, GEISLINGER, KROEMER und SCHÄFER-KORTING, 2001]

Bei sämtlichen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde Lymphoglobulin in Kombination mit einem Methylprednisolon taper zur Induktionstherapie verwendet.

## 1.4.2 Basisimmunsuppression

Anschließend an die Induktionstherapie werden zur Immunsuppression - im Sinne einer Erhaltungstherapie - Kombinationen von Immunsuppressiva verwendet. Zu den Standardtherapeutika zählen Prograf® (Tacrolimus), Sandimmun® (Cyclosporin A), Cellcept® (Mycophenolat Mofetil), Rapamune® (Sirolimus), Lymphaoglobulin® (polyklonale Antikörper) und Aprednisolon® (Glukokortikoid)), welche an unterschiedlichen Stellen in die Immunregulation eingreifen. [TSCHELISSNIGG 2005]

Zu den Calcineurininhibitoren (CNI) zählen Cyclosporin und Tacrolimus. Beide hemmen die Freisetzung von IL2 aus den T- Helferzellen womit eine Ausreifung von T-Zellen zu zytotoxischen Zellen unterbunden wird. Tacrolimus blockiert außerdem auch die B-Zell-Aktivierung. Als Nebenwirkung zu beobachten sind Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Tremor, Hypertonie, Hyperlipidämie und auch Diabetes mellitus. [NEUHAUS und PFITZMANN 2005]

Mycophenolatmofetil (MMF) hemmt die Purinsynthese - wodurch die Proliferation der Lymphozyten und die Bildung von Antikörpern erschwert werden.

Azathioprin verhindert ebenso als Purinantagonist die Proliferation von T- und B-Zellen. Vor allem MMF wird als neueres Immunsuppressivum bei vielen Lebertransplantierten verwendet. „Zusätzlich wird MMF erfolgreich zur Reduktion Calcineurininhibitor - induzierter Nephro-, Neuro- und Hepatotoxitäten eingesetzt.“ [NEUHAUS und PFITZMANN 2005 S47]

Beschriebene Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Erbrechen, Schmerzen, Infektionen, Hypertonie, Leukopenie sowie Anämie. [MUTSCHLER et al 2001; AKTORIES, FÖSTERMANN, HOFMANN und STARKE 2005; NEUHAUS und PFITZMANN 2005]

Sirolimus sowie Everolimus hemmen die Lymphozytenproliferation indem sie an TOR - Proteine (Target of Rapamycin) binden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Wundheilungsstörungen, Panzytopenie, Hyperlipidämie, Durchfälle und auch Hauterscheinungen. [NEUHAUS und PFITZMANN 2005]

### **1.4.3 Komplikationen durch Immunsuppressiva**

Bis zu 70% der Patienten entwickeln im ersten Jahr nach der Transplantation einen arteriellen Hypertonus, wobei die Ursache zum größten Teil bei der immunsuppressiven Therapie mit Calcineurininhibitoren und Steroiden liegt. Die Behandlung besteht in erster Linie aus einer Reduktion der entsprechenden Immunsuppression, einhergehend mit antihypertensiver Therapie. [LUCEY et al 2003]

Auch eine eingeschränkte Nierenfunktion kann die Folge von CNI und Steroiden sein. Bei einer akuten Niereninsuffizienz reicht es die Dosierung der Immunsuppressiva zu reduzieren. Bei einer chronischen Niereninsuffizienz, die nach 5 Jahren bei 18% der Patienten vorkommt, sollte man eine CNI-freie Immunsuppression anstreben. „Neuere Immunsuppressiva wie Sirolimus oder Everolimus scheinen deutlich weniger Probleme hinsichtlich der Niereninsuffizienz zu machen“ [SCHMIED et al 2007 S224]

Eine weitere Langzeitnebenwirkung von Steroiden und Calcineurininhibitoren ist die Entwicklung von Diabetes mellitus, der bei bis zu 30% der Patienten zu beobachten ist.

Osteoporose und Osteopenie entstehen durch die immunsuppressiv - bedingte Induktion der Knochenresorption. Nicht nur die verordnete Medikation macht das Entstehen von Knochenstoffwechselstörungen nach Transplantation wahrscheinlich, sondern auch Immobilität und ein Einfluss der Grunderkrankung. Eine effiziente Prophylaxe kann mit Kalzium oder Vitamin D durchgeführt werden. [SCHMIED et al 2007]

Polypragmasie meint - definiert nach den „Beers Kriterien“ - die gleichzeitige Verabreichung von mindestens fünf Medikamenten. Ältere, transplantierte und damit multimorbide Patienten sind auf Grund der oben beschriebenen Nebenwirkungen ideale Kandidaten für diese Mehrverschreibungen. Durch die nach Transplantation veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind die klinischen Folgen einer bestehenden Polypragmasie schwerwiegend. Vor allem Malnutrition durch Appetitverlust und Störungen der Nahrungsresorption ist häufig eine Folge polypragmatischer Medikation. [BEERS 1997]

## 1.5 Mangelernährung

### 1.5.1 Allgemeines zum Energieumsatz

Die Regulation der Nahrungsaufnahme erfolgt über verschiedenste periphere und zentrale Faktoren, welche die Information über Energieaufnahme und –speicherung an den Hypothalamus weiterleiten, und somit für die Energiehomöostase im menschlichen Körper verantwortlich sind. [PODINGBAUER und EKMEKCIOGLU 2005]

Zu einer ausgeglichenen Energiebalance führt eine isokalorische Ernährung – das heißt eine Ernährung, die der umgesetzten Energie entspricht. Als hypokalorisch wird die Ernährung bezeichnet, wenn die Energiezufuhr unter dem Energieumsatz liegt. Dieses „underfeeding“ führt zwangsmäßig zu einem Abbau der körpereigenen Ressourcen und somit zur Gewichtsabnahme. Das Gegenteil ist die hyperkalorische Ernährung.

Als Gesamtumsatz (total energy expenditure- TEE) bezeichnet man die Energie, die während 24 Stunden insgesamt umgesetzt wird. Diese setzt sich aus dem Grund- oder Ruheenergieumsatz (resting energy expenditure - REE), der Energiemenge, die bei körperlicher Aktivität umgesetzt wird und der Energiemenge, die für die Metabolisierung der Energieträger notwendig ist, zusammen (nahrungsinduzierte Thermogenese NIT). [KREYMANN, ADOLPH und MÜLLER 2007]

Die Messung des Gesamtenergieumsatzes gestaltet sich sehr schwierig und wird, in der Regel nur unter experimentellen Bedingungen, meist mit der Doublby-labeled-water Methode durchgeführt. Einfacher ist es, den Grundumsatz anhand der Formel von Harris und Benedikt zu errechnen und die restlichen Komponenten des Gesamtenergieumsatzes zu schätzen.

Bei dieser Formel wird der Energiegrundumsatz anhand der Körpergröße, -gewicht, Alter und Geschlecht bestimmt.

REE Männer=  $66,5 + 13,8 \times \text{Gewicht (kg)} + 5 \times \text{Größe (cm)} - 6,8 \times \text{Alter (Jahre)}$

REE Frauen:  $65,5 + 9,6 \times \text{Gewicht (kg)} + 1,8 \times \text{Größe (cm)} - 4,7 \times \text{Alter (Jahre)}$

2002 wurden neue Referenzwerte für den Grundumsatz für verschiedene Alters- und Gewichtsgruppen von Müller et al formuliert und eine neue Vorhersageformel entwickelt. Es wurde gezeigt, dass signifikante Unterschiede im Grundumsatz zwischen Männern und Frauen, zwischen verschiedenen Altersgruppen und auch

zwischen den unterschiedlichen Werten der fettfreien Masse bestehen. Daraus ergab sich eine neue REE-Vorhersageformel, die das Geschlecht, die fettfreie Masse sowie die Fettmasse miteinbeziehen.

[MÜLLER, BOSY-WESTPHAL, KLAUS, KREYMAN, LÜRMAN, NEUHÄUSER- BERTHOLD, NOACK, PIRKE, PLATTE, SELBERG und STEININGER 2005;]

## **1.5.2 Definition der Mangelernährung**

„Mangelernährung ist eine Störung im Gleichgewicht zwischen Nahrungszufuhr und dem Bedarf eines Individuums“ [PIRLICH 2004 S575]

Die WHO definiert neben Mangelernährung verursacht durch Krankheiten als zweite Ursache eine unzureichende Nahrungszufuhr. Mangelernährung ist laut WHO durch ein signifikantes Untergewicht mit einem BMI  $<18,5\text{kg/m}^2$ , und mit dem Unterschreiten von anderen anthropometrischen Grenzwerten definiert, wie zum Beispiel einer Trizephshautfaltendicke unter 10. Perzentile. [WHO]

Die deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin(DGEM) teilt die Mangelernährung dem Oberbegriff Fehlernährung zu, der sich laut den DGEM-Leitlinien in Unterernährung (undernutrition) und Mangelernährung (malnutrition) aufteilt. Nach diesen Leitlinien gliedert sich die Mangelernährung in drei verschiedenen Untergruppen, bei denen jeweils ein Ernährungsdefizit im Vordergrund steht. Mangelernährung bei Krankheit, Mangelernährung durch Eiweißmangelernährung und durch Nährstoffmangel.

Der erste Typ ist die Mangelernährung bei krankheitsassoziiertem Gewichtsverlust. Diese ist definiert durch einen signifikanten Gewichtsverlust verbunden mit Zeichen von Krankheitsaktivität. Als signifikanter Gewichtsverlust wird ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust von  $> 10\%$  in sechs Monaten, mindestens  $5\%$  in den letzten drei Monaten beschrieben, oder die Tatsache, dass das aktuelle Gewicht weniger als  $90\%$  der „üblichen Gewichts“ beträgt. Die Krankheitsaktivität kann mithilfe laborchemischer Parameter gemessen werden. Hier nimmt Serumalbumin eine herausragende Stellung ein. Der Grenzwert der auffälligen Albuminkonzentration liegt bei  $< 3,5\text{ mg/dl}$ .

Als zweiter Typ wird in den DGEM – Leitlinien die Mangelernährung durch Eiweißmangel beschrieben, die durch eine Verringerung des Körpereiwweißbestandes

definiert wird. Dieser führt zum Verbrauch der körpereigenen Proteinreserven, wobei die Plasmaproteinkonzentration zunächst auf Kosten der Muskulatur aufrechterhalten wird. Der wichtigste Hinweis für einen Eiweißmangel ist der Serumalbuminspiegel. Der kritische Grenzwert liegt auch hier bei 3,5 g/dl.

Der dritte Typ ist eine Mangelernährung mit spezifischem Nährstoffmangel, definiert als Defizit an essentiellen Nährstoffen wie Mineralien, Vitamine, Spurenelemente, Wasser oder essenzielle Fettsäuren. Je ausgeprägter der Mangel an Nährstoffen ist, desto typischer und spezifischer sind die klinischen Symptomatiken. [PIRLICH, SCHWENK und MÜLLER 2003]

Überschneidungen der einzelnen Subtypen sind möglich, wobei es vor allem bei jedem fortgeschrittenen Mangelernährungszustand zu einem signifikanten Gewichtsverlust, einem Eiweißmangel und zu einem Nährstoffmangel kommen kann. [PIRLICH 2004]

### **1.5.3 Diagnostik der Mangelernährung**

Der Ernährungsstatus eines Menschen wird einerseits durch die Art und Menge aufgenommener Lebensmittel bestimmt und andererseits durch den persönlichen Bedarf an Energie und Nährstoffen. Zur Erfassung des Ernährungszustandes existiert kein allgemeinakzeptierter Parameter. In einer Stellungnahme stellt die Amerikanische Gesellschaft für Klinische Ernährung (ASPEN) fest, dass es keinen Ansatz zur Bestimmung des Ernährungsstatus gibt. Es wird deshalb empfohlen, eine Kombination von klinischen und laborchemischen Parametern zu verwenden. [MÜLLER und BOSYWESTPHAL 2003]

### **1.5.4 Screeningmethoden**

Im Jahr 2003 wurden von der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) Leitlinien veröffentlicht, die ein Screening für eine bestehende Mangelernährung beinhalten. Dazu zählen das MUST für ambulante Patienten (Malnutrition Universal Screening Tool), das NRS 2002 für stationäre (Nutritional Risk

Screening) und für die geriatrischen Patienten das MNA (Mini Nutritional Assessment) [SCHÜTZ, VALENTINI und PLAUTH 2005]

Der MUST-Score wurde von einer multidisziplinären Arbeitsgruppe der BAPEN (British Association for Parenteral and Enteral Nutrition) als Screeninginstrument eingeführt und berücksichtigt drei große Einflussgrößen als Risikofaktoren: den Istzustand, die Vorgeschichte und die Schwere der aktuellen Erkrankung. Zu erheben sind also der BMI (0 – 2 Punkte), ein ungeplanter Gewichtsverlust in den vergangenen drei bis sechs Monaten (0 – 2 Punkte), sowie das Vorliegen einer akuten Krankheit, welche eine Nahrungskarenz bedingt, die länger als fünf Tage anhält. (2 Punkte). Ergebnisse über 2 Punkte sprechen für ein hohes Risiko der Mangelernährung. [SCHÜTZ et al 2005]

Der NRS-2002 wurde von Kondrup und seinen Mitarbeitern aus Kopenhagen vorgestellt und besteht aus einem primären Screening und einem Hauptscreening. Bei der Vorbefragung sind vier Fragen zu beantworten. Diese beziehen sich auf den BMI kleiner als  $20,5\text{kg/m}^2$ , Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten, verminderte Nahrungszufuhr in der letzten Woche und auf das Bestehen einer schweren Erkrankung. Bei positiver Beantwortung nur eines dieser Punkte folgt das Hauptscreening, welches exakter auf die BMI- Erniedrigung, den Gewichtsverlust, die verminderte Nahrungszufuhr und auf den Schweregrad der Erkrankung eingeht. Zusätzlich bekommt ein Alter von über 70 Jahren einen weiteren Punkt. Ein Risiko für Mangelernährung liegt bei mehr oder gleich 3 Punkten vor. Die Sensitivität des NRS-2002 liegt laut einer Studie von Galvano et. al bei 98% und die Spezifität bei 53% [GALVAN, HACKL und JOANNIDIS 2007]

Der MNA wurde speziell für geriatrische Patienten entwickelt und besteht aus einer Vor- und Hauptanamnese. Im ersten Teil wird der Appetit, Gewichtsverlust, Mobilität, Stress, Krankheiten, die psychische Situation und der BMI beurteilt. Bei überschreiten eines Grenzwertes von 11 folgt die Hauptanamnese mit 18 Fragen, die anthropometrische Größen, Allgemeinzustand, Ernährungsgewohnheiten und die Selbsteinschätzung des Patienten betreffen. Der MNA-Score ist geeignet schon frühzeitig ein drohendes Ernährungsrisiko beim geriatrischen Patienten anzuzeigen. Ein Nachteil dieser Screeningmethode ist ein der vergleichsweise große zeitliche Aufwand [PIRLICH 2007]

#### **1.5.4.1 Laborchemische Parameter**

Zahlreiche biochemische Laborparameter wie mikrozytäre Anämie, makrozytäre Anämie oder eine erhöhte INR können auf ein Ernährungsdefizit hinweisen. Zur Beurteilung der viszeralen Proteinreserven kann die Serumproteinkonzentration herangezogen werden. Das wichtigste Serumprotein für die Mangelernährung ist Albumin. Laut einer Studie von Leuenberger et al weist Serumalbumin nicht nur eine gute Korrelation zu anthropometrischen Daten ( $r > 0,5$ ), sondern hat auch prädiktiven Charakter bezüglich der Patientenmortalität. [LEUENBERGER, NUOFFER und STANGA 2007]

„Im klinischen Alltag wird die Bestimmung des Serumalbumins vielfach als zuverlässiger Parameter erwähnt“ [BALLMER, STEFFEN und IMOBERDORF 2001 S887]

Eine niedrige Konzentration des Serumalbumins geht sowohl mit einem schlechten Ernährungsstatus als auch mit einer hohen Krankheitsaktivität einher. Eine Verminderung des Albumins weist aber nicht nur auf einen Verlust von Körperzellmasse hin, sondern kann auch durch einen renalen Verlust (bei Niereninsuffizienz), eine verminderte Synthese (bei Leberinsuffizienz) oder durch ein erhöhtes Verteilungsvolumen (bei Sepsis) bedingt sein. Nahezu alle klinischen Situationen, die zu einer Hypoalbuminämie führen können, gehen mit einer katabolen Stoffwechsellage einher. [PIRLICH 2007]

#### **1.5.4.2 Körperzusammensetzung**

Zur Beschreibung von Mangelernährung sind nicht nur der Gewichtsverlust, das Labor oder die Bestimmung des Körpermassenindex nötig, sondern auch eine Untersuchung der Körperzusammensetzung. Die Hauptkomponenten der Körperzusammensetzung gliedern sich in 5 Ebenen: atomar, molekular, zellulär, Gewebe und Ganzkörper. Diese einzelnen Ebenen beeinflussen sich gegenseitig in physiologischer und biochemischer Weise ohne sich zu überlappen. Die Summe aller Bestandteile ergibt das Körpergewicht. [SCHINDLER und LUDVIK 2004].

Als Verfahren zur quantitativen Abschätzung der Körperzellmasse und der Körperfettmasse kann eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt werden. [SCHNEIDER und MOMMA 2007]

### **1.5.5 Folgen von Mangelernährung**

„Die Prävalenz der krankheitsbedingten Unterernährung bei Spitaleintritt variiert in den europäischen Staaten zwischen 20 und 50%. [ANGELINI, BALLMER, KELLER, STANGA, STERCHI, BERGER, PICHARD und MEIER 2003 S133]

Erkrankung und Mangelernährung beeinflussen sich gegenseitig, wobei einerseits die Krankheit eine Mangelernährung zur Folge haben kann, und andererseits eine Mangelernährung zu einem negativen Krankheitsverlauf führt. Alle Folgen von Mangelernährung gehen mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einher.

Infolge einer verminderten Immunkompetenz kommt es zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Durch verlängerte Hospitalisationszeiten benötigen die Patienten intensivere Pflege und leiden an Wundheilungsstörungen verbunden mit erhöhtem Risiko ein Dekubitalulcera zu entwickeln. Neben den körperlichen Einschränkungen kann Mangelernährung auch psychische Störungen, wie Depression, Angststörungen, sowie soziale Isolation zur Folge haben. [STANGA, LEUENBERGER, GERBER. und IMOBERDORF 2008]

Stratton R.J. et al zeigen, dass Mangelernährung mit einer doppelt so hohen Mortalität und mit einer 50%-igen Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes einhergeht. [STRATTON 2007]

Schon ein Verlust von 10 – 20% des Körpergewichts kann zu schwerwiegenden Störungen der Körperfunktion führen. [PÜTZ und MÜLLER 2003]

## **1.6 Ernährungsempfehlung nach Lebertransplantation**

### **1.6.1 Ernährungsempfehlungen unmittelbar prä- und postoperativ**

Mangelernährung führt zu einer raschen Progression der Grunderkrankung sowie zu einer Verschlechterung des funktionellen Status. Aus diesem Grund sollte bei Patienten auf der Transplantationswarteliste während der – oft Monate dauernden- Wartezeit eine Aufrechterhaltung des bestmöglichen Ernährungszustandes angestrebt werden. Bei Vorliegen einer schweren Mangelernährung ist in dieser Zeit oft eine zusätzliche enterale Ernährung empfohlen.[WEIMANN, JAUCH, KERNEN, HIESMAYER, MHORBACH, KUSE und VESTWEBER 2003]

Laut ESPEN – Leitlinien ist präoperativ bei den meisten Patienten keine Notwendigkeit der Nahrungskarenz gegeben. Ein mehrtägiger parenteraler Ernährungsaufbau ist bei Lebertransplantationskandidaten wegen des Zufalles des Eingriffes nicht durchführbar. Prinzipiell sollte bei Patienten mit hohem ernährungsbedingtem Risiko vor einem großen chirurgischen Eingriff eine künstliche Ernährungstherapie für 10 – 14 Tage eingeleitet werden. Von einem hohen ernährungsbedingtem Risiko spricht man, wenn ein Gewichtsverlust von mehr als 10- 15% innerhalb der letzten sechs Monaten bestand, wenn der BMI weniger als 18,5kg/m<sup>2</sup> beträgt, wenn das Serumalbumin unter 30g/l fällt oder bei einem Subjektiv Global Assessment Grad C.[WEIMANN, BRAGA, HARSANYI, LAVIANO, LJUNGQVIST und SOETERS 2006]

Postoperativ haben Parameter des Ernährungsstatus auch einen Einfluss auf das Outcome. „Nach Leber- und Pankreastransplantation wird dem Vorgehen bei großen viszeralchirurgischen Operationen entsprechend die frühzeitige enterale Ernährung innerhalb von 24 Stunden ggf. kombiniert parenteral empfohlen“ [WEIMANN et al 2003, S56]

Bei Patienten nach Lebertransplantation ist die enterale Ernährungszufuhr der parenteralen zumindest gleichwertig.[WEIMANN, EBENER, HAUSER, HOLLAND- CUNZ, JAUCH, KERNERN, KRÄHENBÜHL, KUSE und LÄNGLE 2007]

## **1.6.2 Ernährungsempfehlungen nach Organtransplantation**

Lebertransplantierte Patienten sollten sich immer an gewisse Ernährungsrichtlinien halten, die im eigentlichen Sinne einer bewussten, gesunden Ernährung entsprechen. Die Nahrung sollte immer frisch zubereitet , vollwertig, fettreduziert und Kalziumreich sein. Von Genuss von rohem Fleisch, frischer Mayonnaise, rohen Eiern oder Nüssen bzw von offenem Eis sollte wegen hoher Infektionsgefahr durch Bakterien und Parasiten Abstand genommen werden. Der Verzehr sehr vieler Speisen, vor allem aber von Zitrusfrüchten, kann zur Interaktion mit der Immunsuppression des Patienten führen- daher sollten Transplantierte diese nicht zu sich nehmen. [KRUKEMEYER und LISON 2006]

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Messungen**

#### **2.1.1 Der Body Mass Index**

##### **2.1.1.1 Definition und Berechnung**

„Der Body-Mass-Index (BMI), definiert als Quotient aus Körpergewicht und quadrierter Körpergröße, dient der Abschätzung gewichtsbedingter Gesundheitsrisiken und wird sowohl zur Erfassung von Unter- als auch von Übergewicht verwendet.“ [VOLKERT 2006, S126]

Der Messwert entwickelte sich aus dem Quetelet- Index, von dem Belgier Adolphe Quetelet im 19. Jahrhundert erstmals angewandt, um einen Zusammenhang zwischen Größe, Gewicht und Gesundheit des Einzelnen zu erkennen Dieser Quetelet- Index wurde dann später zum BMI umbenannt.

Die Aussagekraft des BMI hängt also von zuverlässigen Gewichts- und Größenangaben ab. Diese sollten, wenn möglich vor Ort gemessen und nicht vom Patienten erfragt werden. Es wurde gezeigt, dass berichtete Angaben meist von der Realität abweichen und somit den BMI verfälschen. Wobei das erfragte Gewicht meist zu gering und die Größe zu hoch angegeben wird. [COOK, KIRK, LAWRENSON und SANDFORD 2005]

Bei der Ermittlung des BMI sollte darauf geachtet werden, dass standardisierte Bedingungen eingehalten werden. Die Körpergröße muss in aufrecht stehender, gestreckter Position mit einem Stadiometer, mittels eines fest installierten Maßbands oder auch mit einem Meterstab gemessen werden. Die Arme sollten dabei entspannt nach unten hängen, der Blick geradeaus gehalten werden und die Frankfort-Linie sollte waagrecht verlaufen.

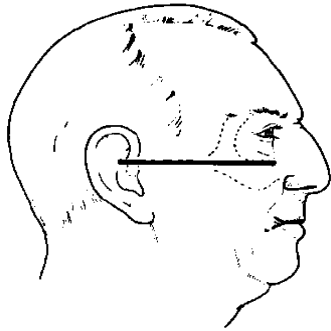


Abb. 1: Frankfort – Linie

[VOLKERT 2006, S127]

Die Schuhe werden ausgezogen und die Fersen auf ebenem, festen Untergrund zusammen auf den Boden gestellt. Bei gebrechlichen oder immobilen Personen, die weder lange gerade stehen noch flach liegen können, kann man eine Schätzung der Körpergröße anhand der Kniehöhe vornehmen. Hierzu wird bei rechtwinkligem Knie- und Fersengelenk der Abstand zwischen Fußsohle und Oberrand der Patella gemessen. Die Größe wird mit einer Regressionsgleichung, die im Rahmen einer amerikanischen NHANES-III Studie (National Health and Nutrition Examination Survey) erstellt wurde, errechnet. Diese ist geschlechtsspezifisch und lautet:

Männer: Größe [in cm] = (1,94 x Kniehöhe [in cm]) - (0,14 x Alter [in J.] + 78,31

Frauen: Größe [in cm] = (1,85 x Kniehöhe [in cm]) - (0,21 x Alter [in J.] + 82,21

Zur standardisierten Ermittlung des Körpergewichts muss die Waage auf einem ebenen, festen Untergrund stehen. Der Patient sollte nüchtern und maximal mit leichter Hauskleidung bekleidet sein. Die Blase sollte zuvor entleert werden.

Amputationen müssen bei der Berechnung des BMI berücksichtigt werden:

$$\text{Ursprüngliches Gewicht [in kg]} = \frac{100 \times \text{gemessenes Gewicht [in kg]}}{(100\% - \% \text{ der Amputation})} \times 100$$

Wie bei der Körpergröße kann man auch das Gewicht bei immobilen Patienten mit dem Wadenumfang in cm (WU), der Kniehöhe in cm (KH), dem Oberarmumfang in cm (OAU) und der subskapularen Hautfalte in mm (SSHF) errechnen:

Männer: Gewicht [in kg] = 0,98 x WU + 1,16 x KH + 1,72 x OAU + 0,38 x SSHF - 81,69

Frauen: Gewicht [in kg] = 1,27 x WU + 0,87 x KH + 0,98 x OAU + 0,40 x SSHF - 62,35

[VOLKERT 2006, S128]

### **2.1.1.2 Definition von Adipositas und Malnutrition nach BMI**

In der Literatur findet man verschiedene Klassifikationen des BMI- Wertes. Laut einer Einteilung der WHO 1998 weist ein BMI von unter 18,5kg/m<sup>2</sup> auf Untergewicht, und ein BMI ab 30kg/m<sup>2</sup> auf Adipositas hin. Werte zwischen 18,5kg/m<sup>2</sup> und 24,9 kg/m<sup>2</sup> sprechen für Normalgewicht. [COOK, KIRK, LAWRENSON und SANDFORD 2005]

In einer Studie von Kyle et al werden Personen mit einem BMI zwischen 25kg/m<sup>2</sup> und 30kg/m<sup>2</sup> generell als übergewichtig eingestuft. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass zu hohe, aber auch zu niedrige BMI- Werte Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität haben. [KYLE, SCHUTZ, DUPERTUIS UND PICHARD 2003]

Laut Volkert D. wird die Adipositas in drei Graden eingeteilt. Von Grad I spricht man ab einem Wert von 30kg/m<sup>2</sup>, von Adipositas Grad II ab 35kg/m<sup>2</sup> und bei einem BMI über 40kg/m<sup>2</sup> von Grad III. [VOLKERT 2006]

Fest steht, dass der BMI ein Maß zur Abschätzung gewichtsbedingter Gesundheitsrisiken ist. Ein hoher BMI-Wert erhöht das Risiko für kardiovaskuläre und neoplastische Erkrankungen, und ist mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung verbunden. [MORA, LEE, BURING und RIDKER 2006]

Auch ein zu niedriger Wert bedeutet ein erhöhtes Risiko. Eine norwegische Studie, die den Zusammenhang zwischen BMI und Sterblichkeit bei 1,7 Millionen Menschen untersucht hat, zeigt, dass die Bedeutung der Körpermasse für die Prognose eines Menschen mit zunehmendem Alter abnimmt. [PIRLICH 2007]

Da der BMI der meisten Menschen im Laufe des Lebens kontinuierlich ansteigt, hat die Europäische Gesellschaft für Ernährungsmedizin (ESPEN) im Jahr 2000 abgeänderte BMI-Beurteilungskriterien speziell für ältere, polymorbide Personen, gekennzeichnet durch vermehrte Medikamenteneinnahme, definiert. Hier wurde der Grenzwert von 18,5kg/m<sup>2</sup> auf 22kg/m<sup>2</sup> angehoben. Daraus folgt, dass diese Patienten bis zu einem BMI von 26,9kg/m<sup>2</sup> normalgewichtig sind. [BÖHMER, FASCHING, PINTER und FRÜHWALD 2005]

### **2.1.1.3. Vor- und Nachteile des BMI**

Der BMI ist generell eine einfache und schnelle Art der anthropometrischen Messungen, die ohne großen apparativen Aufwand zur Klassifizierung von gewichtsbedingten Gesundheitsrisiken herangezogen werden kann. Durch die enge Korrelation zum Körperfettanteil hat er sich in den letzten Jahren weltweit durchgesetzt. [Volkert 2006]

Kürzlich wurde im „Lancet“ publiziert, dass der BMI nicht nur einen guten Wert für die Erkennung von Über- und Untergewicht darstellt, sondern, dass ein erhöhter BMI gleichzeitig auch ein etablierter Risikofaktor für verschiedenste letale Krankheiten sein kann. In einer gemeinsamen Analyse von 57 prospektiven Studien mit einer Teilnehmerzahl von über 890 000 wurde bestätigt, dass ein erhöhter BMI in Zusammenhang mit ischämischen Herzerkrankungen, Schlaganfall und neoplastischen Erkrankungen des Dickdarms, der Niere, des Endometriums und der Brust steht. Ein um  $5\text{kg/m}^2$  höherer BMI bedeutet eine 30% höhere Gesamtmortalität. Ein Wert von  $30 - 35\text{kg/m}^2$  verringert das Überleben durchschnittlich um zwei bis vier Jahre, ein BMI über  $40\text{kg/m}^2$  sogar um bis zu zehn Jahre. [THE LANCET 2009]

„Im Hinblick auf die Interpretation der Körperzusammensetzung, d.h. die Fettmasse, hat der BMI jedoch Grenzen“ [BOSY-WESTPHAL, KORTH und MÜLLER 2005, S134]

Der Taillenumfang, als einfaches anthropometrisches Maß des viszeralen Fettgewebes, zeigt eine enge Beziehung zu den gesundheitlichen Risikofaktoren HDL, Triglyzeridspiegel und dem HOMA Index (Homeostasis Model Assessment :  $[\text{Insulin} \times \text{Glucose}] / 22,5$ ). [BOSY-WESTPHAL et al 2005]

Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie von Lukasky et al gezeigt, dass der BMI kein sensitiver Marker für die Körperzusammensetzung ist. Nur 55% der Frauen und 44% der Männer wurden laut BMI nicht als adipös eingestuft - trotz einer Körperfettmasse von über 25%. [LUKASKY 2001]

In einer Studie von Frankfield et al zeigten 30% der männlichen Probanden und 46% der weiblichen, von insgesamt 141 Teilnehmern, trotz eines BMI unter  $30\text{kg/m}^2$  eine Körperfettmasse von über 30%, somit waren 42 männliche und 65 weibliche Probanden adipös, wurden vom Body Mass Index aber nicht erkannt. In dieser Studie war kein Patient mit BMI über  $30\text{kg/m}^2$ , welcher laut Körperfettmasse nicht übergewichtig war. Die Errechnung der Körperfettmasse wurde bei dieser

amerikanischen Studie mit der Bioimpedanzanalyse durchgeführt. Demzufolge konnte der BMI allein keinesfalls als signifikanter und sensitiver Wert für die Beurteilung der Körperzusammensetzung und die Körperfettverteilung herangezogen werden.

[FRANKFIELD, ROWE, CONNEY, SMITH und BECKER 2001]

Ein hoher BMI ist also nicht beweisend für einen erhöhten Fettanteil, sondern kann auch durch eine große Muskelmasse oder auch durch vermehrte Wassereinlagerungen, wie zum Beispiel bei Ödemen oder Aszites, verursacht werden. Andererseits kann auch ein niedriger BMI durch reduzierte Muskelmasse oder durch Dehydration mitbedingt sein. [VOLKERT 2006]

## **2.1.2 Die Bioimpedanzanalyse**

### **2.1.2.1. Definition und Grundlagen**

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist ein Messverfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Sie misst die Leitfähigkeit der elektrolythaltigen Körperflüssigkeiten für elektrischen Wechselstrom bei 50kHz. Der Wechselstrom ist bei dieser niedrigen Frequenz nicht in der Lage die Zellmembran zu durchdringen, weshalb der gemessene Widerstand dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen entspricht.

[BOSY-WESTPHAL, KROMEYER-HAUSSCHILD, PIRLICH, SCHLATTMANN, SCHOLZ und MÜLLER 2006]

In einer Studie von Goele K et al wurde die relative Validität (Genauigkeit) und die Präzision (Reproduzierbarkeit) der BIA zur Messung der Fettmasse während der Gewichtsabnahme untersucht. Beide Gütekriterien sind bei der BIA- Messung sehr hoch. [GOELE, BOSY-WESTPHAL, KOSSEL, GLÜER, HELLER, RÜMCKER und MÜLLER 2008]

Die BIA bietet eine Methode der Messung der genauen Körperzusammensetzung beim Gesunden sowie auch bei Patienten mit chronischen Krankheiten, wie zum Beispiel mit Diabetes oder Adipositas. Die Werte der Messung sind beeinflussbar von der Haltung des Körpers, dem Wasserhaushalt, von der Körpertemperatur und von einem

mindestens drei Stundenabstand zur letzten größeren Mahlzeit und auch Aktivität. Aus diesem Grund sollte ein standardisierter Messablauf eingehalten werden [NIH 1996] Träger von Herz oder Ventrikelschrittmachern sollten von der Messung ausgeschlossen werden, da die Gefahr einer Beeinflussung der implantierten Geräte nicht ausgeschlossen werden kann. [BOSY-WETPHAL et al 2006]

Die bioelektrische Impedanzanalyse wird seit ungefähr 20 Jahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung bei gesunden jungen Personen verwendet. [EDLINGER 2002]

Die Durchführung einer bioelektrischen Impedanzanalyse bei Patienten wurde in einer Studie von Kyle et al beschrieben. Hier wurden 995 Patienten mit 995 Gesunden im Hinblick auf BMI, Serumalbumin und BIA verglichen. Von allen Teilnehmern wurden jene Patienten mit einem BMI  $< 17,3\%$ , Serumalbumins  $< 4,9$  mg/dl und fettfreier Masse in der BIA Messung von über 30% als mangelernährt eingestuft. Die mangelernährten Patienten hatten im Vergleich zu den Gesunden weniger freie Fettmasse. [KYLE, MORABIA, SLOSMAN, MENSI, UNGER und PICHARD 2001]

Barbarosa-Silva et al haben bewiesen dass durch ein präoperatives Screening mittels Bioimpedanzanalyse eine bestehende präoperative Mangelernährung erkannt werden kann, und damit ein bestehendes erhöhtes Operationsrisiko minimiert werden kann. [BARBAROSA-SILVA, BARROS, WAITZBERG und HEYMSFIELD 2003]

In einer Studie von Wirth R. und auch Kyle U.G. et al wird die BIA Messung mit dem etablierten MNA (Mini-Nutritional Assessment) verglichen. Der gemessene Phasenwinkel korrelierte gut mit dem MNA Gesamtscore. In dieser Studie wurde erstmals ein „Cutoff-Wert“ für den Phasenwinkel definiert - ein Phasenwinkel unter  $4^\circ$  weist auf eine Mangelernährung bei älteren multimorbiden Patienten hin. [WIRTH und MIKLIS 2005]

Bei der zweiten Studie dieser Gruppe wurden Daten von transplantierten Patienten im Alter von 20 bis 79 Jahren genommen, die einem BMI zwischen  $17\text{kg/m}^2$  und  $33,8\text{kg/m}^2$  aufweisen und mit BIA Messungen korrelierten. Auch hier war die BIA Messung als Screeningverfahren für Mangelernährung dem BMI überlegen. [KYLE, GENTON, KARSEGARD, SLOSMAN. und PICHARD 2001]

### 2.1.2.2. Technische Aspekte

Die Bioimpedanzmessung ist eine einfache, schnelle und nicht- invasive Bedside-Methode. Sie basiert auf Messungen des Ohmschen Widerstandes (Resistance) und des kapazitiven Widerstandes (Reactance). Das Größenverhältnis zwischen Resistance und Reactance wird mathematisch durch den Phasenwinkel beschrieben [BAUER, VOLKERT, WIRTH, VELLAS, THOMAS, KONDRUP, PIRLICH, WERNER und SIEBER 2006]

Nach dem Anlegen von je zwei Elektroden an Hand und Fuß des Patienten werden im 50kHz Wechselstromfeld bei konstanter Stromstärke von 800µA die Resistance und die Reactance gemessen.

Zur Auswertung der Messergebnisse wird das Ohmsche Gesetz herangezogen:

$$U \text{ (Spannung)} = R \text{ (Widerstand - } [\Omega]) \times I \text{ (Stromstärke - [A])}$$

[EDLINGER 2002 S24]

Die primären Zielgrößen der Bioimpedanzanalyse sind der Phasenwinkel, die Resistance (R = Wasserwiderstand) und die Reactance (Xc= Zellwiderstand). Aus diesen werden die sekundären Zielgrößen nämlich das Gesamtkörperwasser (TBW) und die Körperzellmasse (BCM) sowie die fettfreie Masse (FFM) und die Fettmasse (FM) errechnet. [BOSY-WESTPHAL et al 2006]

Für die Bioimpedanzanalyse ist entscheidend, dass unterschiedliche Gewebs- und Zellarten den Strom unterschiedlich gut leiten. So können das Skelett und die Fettmasse mit Werten von 3500Ω/cm und 2500Ω/cm bei der Widerstandsmessung nicht erfasst werden. Durch den geringeren Widerstand von Muskelgewebe und dem Extrazellulärraum werden diese Kompartimente als Hauptteil der Messung erfasst. [AENGUS]

Die Fettmasse wird mathematisch durch diese Regressionsgleichung, nach der Messung, ermittelt:

$$\text{Körpergewicht [in kg]} - \text{Fettfreie Masse [in kg]} = \text{Fettmasse [in kg]}$$

[WIRTH und MIKLIS 2005 S317]

Zur genaueren Analyse der Intra- und Extrazellulärmasse wird das drei Kompartiment Modell verwendet. Dieses besagt, dass der Körper aus der Fettmasse und der fettfreien Masse besteht. Die fettfreie Masse besteht aus ECM (extrazelluläres Wasser) und BCM (intrazelluläres Wasser).

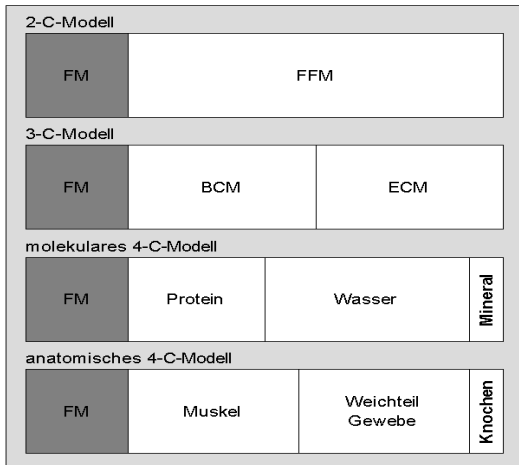


Abb. 2: Kompartimentmodell

BCM = Körperzellmasse, ECM = extrazelluläre Masse, FM = Fettmasse, FFM = fettfreie Masse - Kompartiment-Modell der Körperzusammensetzung [NORMAN et al 2007(b) S100].

Jede Körperzelle wird als kleiner Kondensator gesehen. Die Lipide der Zellmembranen dienen als Isolatoren, das Zytoplasma und der Extrazellularraum als Leiter. Zum Errechnen der BCM und ECM wird das Verhältnis des intrazellulären und extrazellulären Widerstandes herangezogen.[EDLINGER 2002]

### 2.1.2.3 Die Messung

Optimale Messergebnisse können nur unter standardisierten Messbedingungen erzielt werden. Der Patient sollte am Rücken liegen und seine Position für mindestens 10 Minuten nicht verändern. Die Beine des Patienten liegen gespreizt, die Oberschenkel dürfen sich nicht berühren. Es darf kein Kontakt zu Metallgegenständen bestehen, die Extremitäten werden während der Messung auf Körperhöhe gelagert. [BOSY-WESTPHAL et al 2006; AEGENUS]

Die Messelektroden werden an der dominanten Seite an Hand- und Fußrücken angebracht. Vorher sollte die Haut an diesen Stellen mit Hautdesinfektionsmittel gesäubert werden. [KYLE et al 2001]

#### **2.1.2.4 Komponenten der Bioimpedanzanalyse und deren Bedeutung**

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung dient der Interpretation des Stoffwechsels und dessen funktionellen Einschränkungen. Dies erlaubt Rückschlüsse auf ein eventuell bestehendes Stoffwechseldefizit oder eine eventuell bestehende Mangelernährung. Veränderungen der Körperzusammensetzung sprechen daher nicht nur für Störungen in der Energiebilanz, sondern auch für ein erhöhtes gesundheitliches Risiko. [BOSY-WESTPHAL et al 2006]

##### **2.1.2.4.1 Die intrazelluläre Masse (BCM)**

Die Körperzellmasse (BCM) besteht aus allen stoffwechselaktiven Zellen des Körpers, die von einer Membran umgeben sind. Dies sind Muskelzellen, Nervenzellen, Blutzellen sowie Zellen sämtlicher Organe. Die BCM besteht somit zu einem großen Teil aus Wasser. [DÖRHÖFER und PIRLICH 2006]

##### **2.1.2.4.2 Die extrazelluläre Masse (ECM)**

Die extrazelluläre Masse besteht aus extrazellulärem Wasser, Knochen, Knorpel und Bindegewebe.

Das Verhältnis von ECM zu BCM ermöglicht eine genaue Aussage über den Ernährungszustand der Person. Wenn dieser gut ist, liegt der Quotient zwischen 0,8 und 1.

Ein Wert unter 0,8 weist auf einen zu hohen Anteil von Körperzellmasse hin, was entweder durch eine verminderte Trinkmenge oder durch ein extremes Muskeltraining verursacht wird.

Bei einem Wert über 1 überwiegt die extrazelluläre Masse. Dies kann bedingt sein durch eine Niereninsuffizienz, eine Herzinsuffizienz oder auch durch eine Mangelernährung. [AENGUS]

### 2.1.2.4.3 Der Phasenwinkel (PA)

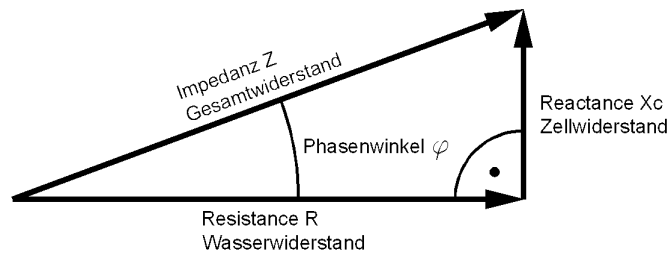


Abb. 3: Schema des Phasenwinkels

[DÖRHÖFER und PIRLICH 2007 S6]

Der Phasenwinkel entsteht durch das Auftreten des Wechselstromes auf eine Körperzelle. Er ist proportional zur Reactance und somit ein Maß für die Zellmasse des Körpers und für den Ernährungszustand. Gut ernährte Zellen mit stabiler Zellmembran haben einen hohen Phasenwinkel. Bei Mangelernährung, Immobilität oder vermehrter extrazellulärer Wassermenge ist der Phasenwinkel vermindert. Er ist der zuverlässigste Parameter zur Diagnostik einer Mangelernährung. [DÖRHÖFER und PIRLICH 2007]

## **2.2 Studienteilnehmer und Studienablauf**

In die Studie wurden insgesamt 71 lebertransplantierte Patienten der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie Graz eingeschlossen. Bei den Probanden wurde im Rahmen der ambulanten Routinekontrolle an der Transplantationsambulanz der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie im Zeitraum von November 2008 bis März 2009 eine Gewichtsbestimmung mittels Waage, eine Messung der Körpergröße und eine Bioimpedanzanalyse durchgeführt. Als Ernährungsscreeningparameter wurden der MUST Score und der NRS 2002, in der selben Sitzung, ermittelt. Alle erhobenen Parameter wurden mit den im Rahmen der Routinekontrolle ermittelten laborchemischen Parametern korreliert.

### **2.2.1 Patientenrekrutierung**

Die Patienten wurden während der regelmäßigen Routinekontrolle in der Transplantationsambulanz, welche bei allen Lebertransplantierten im Abstand von zwei bis drei Monaten erfolgt, über die Studie aufgeklärt. Sie wurden über die Dauer einer Teilnahme an der Studie sowie über die zu erhebenden Inhalte und Ziele der Studie informiert. Nach Patienteneinwilligung fanden im Rahmen dieser Kontrolle die Messungen statt.

### **2.2.2 Durchführung der Bioimpedanzanalyse**

Als Analyseinstrumente wurden folgende verwendet:

Gerät: BIA 101 Bioimpedance Analyse

Wechselstrom: 800 $\mu$ A

Frequenz: 50kHz

Resistance : 0 - 1000 $\Omega$

Reactance : 0 - 500  $\Omega$

Messelektroden: Skintact –selbstklebende Elektroden

Messbedingungen: Die Messungen fanden im Rahmen der Kontrolluntersuchungen in der Früh nüchtern und ohne vorherige körperliche Anstrengungen statt. Die Probanden lagen ruhig und entspannt für mindestens 10 Minuten auf dem Rücken, die Arme im Winkel von ca. 30° und die Beine mit ca. 45° vom Körper gestreckt. Die Extremitäten lagen während der Messung in Körperhöhe. Um den Kontakt mit Metallgegenständen zu verhindern, wurde ein großes Leintuch über die als Liegefläche benutzte Patientenliege gebreitet.

Elektrodenpositionierung: Um ein besseres Haften der Elektroden zu ermöglichen, wurde die Haut der Patienten im Bereich der Elektroden davor mit Desinfektionsmittel gereinigt. Dann wurden je zwei Gelelektroden an Hand und Fuß der gleichen Körperseite befestigt. Die Handelektrode wurde am proximalen Rand einer gedachten Linie, die sich durch den höchsten Punkt des Processus styloideus ulnae zieht, angebracht.

Die Fingerelektrode – oder Signalelektrode- wurde am distalen Rand einer durch die Mitte der Grundgelenke zwischen II. und III Finger gedachten Linie aufgeklebt. Die Messelektrode des Fußrückens wurde in der Mitte des Gelenkspaltes zwischen Malleolus lateralis und medialis geklebt. Die Zehenelektrode – oder Signalelektrode des Fußes- wurde distal einer gedachten Linie zwischen den II. und III. metatarsophalangealen Gelenken befestigt.

### **2.2.3 Screening für Mangelernährungsrisiko**

An der chirurgischen Universitätsklinik Graz wird als Standard zum präoperativen Mangelernährungsscreening für stationäre Patienten das NRS 2002 Schema verwendet. Dies besteht aus dem BMI, einem Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten und der Ermittlung des Grundes für eine eventuell bestehenden Gewichtsverlust. Des weiteren werden bestehende Erkrankungen in das Punkteschema miteinbezogen. Ein Gewichtsverlust von 5-10% ergibt einen, eine stärkere Gewichtsabnahme zwei Punkte. Je nach BMI wird bei Patienten mit einem BMI unter 18 kg/m<sup>2</sup> zwei Punkte und bei Patienten mit BMI über 20 kg/m<sup>2</sup> kein Punkt addiert. Für Patienten zwischen diesen BMI Grenzen wird ein Punkte zur Gesamtpunktezah hinzugezählt. Bei Patienten über 65 Jahren werden die BMI Grenzwerte um 2 kg/m<sup>2</sup> nach oben verschoben. Je ein weiterer Punkt wird für Übelkeit oder Erbrechen, Kau oder Schluckbeschwerden und Appetitverlust addiert. Die Grunderkrankung des Patienten zählt – laut einer vorgefassten Liste – maximal zwei weitere Punkte. Für ein Patientenalter über 65 wird gegebenenfalls ein weiterer Punkt addiert.

Ab einer Punktezah von drei Punkten besteht ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung.

## **2.3 Definition von Mangelernährung im Rahmen der Studie**

Die Ermittlung der Mangelernährung wurde mit dem BMI, dem Phasenwinkel und dem Mangelernährungsscreening nach NRS 2 Schema (siehe Anhang) durchgeführt.

Beim BMI wurde für dieses Patientenkollektiv wegen bestehender Polypragmasie und multimorbider Vorgeschichte ein Grenzwert von 22,5 kg/m<sup>2</sup> zur Definition einer Mangelernährung herangezogen. Als erhöhtes Risiko für Mangelernährung galt ein Screeningergebnis laut NRS 2002 von mehr als 3 Punkten. Laborchemisch wurde ein Serumalbuminspiegel unter 3,5 g/dl als prädiktiv für Mangelernährung gesehen.

Bei der Bioimpedanzanalyse wurde der Phasenwinkel als standardisierte Definition für Mangelernährung herangezogen, wobei der Cutt-Off-Point bei 4° lag. Der Phasenwinkel wurde außerdem als objektiver, in der Literatur beschriebener Standard zur Mangelernährung verwendet. Patienten mit einem Phasenwinkel unter 4° wurden als mangelernährt betrachtet. Die restlichen Prognosesysteme wurden anhand des Phasenwinkels validiert.

## 2.4 Statistik

Zur statistischen Analyse wurde MedCalc Version 10.0 ([www.medcalc.org](http://www.medcalc.org)) verwendet. Testung der Normalverteilung wurde der Kolomogorov Smirnov Test verwendet. Alle Variablen waren normalverteilt. Zur Korrelationsanalyse wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Für die Darstellung von Abhängigkeiten wurden Regressionsgeraden benutzt, um die höchste prognostische Aussagekraft eines Parameters hinsichtlich einer bestehenden Mangelernährung zu ermitteln wurde eine logistische Regression durchgeführt. Die graphische Darstellung der Prognostizität der einzelnen Parameter erfolgte durch die AUROC Analyse. Zum Vergleich der AUROC Kurven wurde der Vergleich ihrer Konfidenzintervalle herangezogen. Zur Ermittlung des optimalen Cut off Punktes hinsichtlich der Prognose einer eventuell bestehenden Mangelernährung wurde der Youden Index verwendet. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

Die Analyse der eingeschlossenen Patienten erfolgte geblindet, die Grundcharakterisierung erfolgte nach ihrem Geschlecht, dem Zeitpunkt der Transplantation und der Grunderkrankung. Signifikante Unterschiede wurden als solche gekennzeichnet.

## 3. RESULTATE

### 3.1. Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 71 lebertransplantierte Patienten der Transplantationschirurgie Graz für diese Studie herangezogen. Die Tabelle 3a gibt einen Überblick über die Studienteilnehmer nach ihrem Geschlecht. Die Werte sind in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

### 3.2. Grundcharakterisierung

#### 3.2.1 Patientencharakterisierung nach Transplantationsindikationen

Die 71 Studienteilnehmer wurden in 3 Gruppen unterteilt, die sich auf die Diagnosen zum Zeitpunkt der Transplantation bezogen: Gruppe 1: Patienten mit kryptogener Leberzirrhose, Gruppe 2: Patienten mit Hepatitis, und Gruppe 3: andere Indikationen. Eine genaue Beschreibung ist in der Tabelle 3a zu finden.

Tabelle 3a: Indikationen zur Transplantation

(Gruppe 1: kryptogen; Gruppe2: Hepatitiden; Gruppe3: andere)

	männlich	weiblich	p-value
n	51	20	
Gruppe1	33/51 (64,7%)	13/20 (65%)	n.s.
Gruppe2	16/51 (31,4%)	6/20 (30%)	n.s.
Gruppe3	2/51 ( 3,9%)	1/20 (5%)	n.s.

In der Gruppe der wegen kryptogener Zirrhose transplantierten sind insgesamt 46 Patienten zu finden. 33 davon Männer (=64,7%) und 13 Frauen (=65%)(p= n.s.)

22 Studienteilnehmer mussten aufgrund einer Hepatitis transplantiert werden. 16 männliche (= 31,4% ) und 6 weibliche(= 30%) ( p= n.s.)

Nur 3,9% der männlichen Studienteilnehmer und 5% der weiblichen wurden aufgrund anderer Indikationen transplantiert. Dies entspricht 2 Männern und 1 Frau. (p= n.s.)

### 3.2.2 Grundcharakterisierung nach Geschlecht der Studienteilnehmer

Tabelle 3b Charakterisierung nach dem Geschlecht

	männlich	weiblich	p-value
n	51	20	
Alter [Jahre]	57,7±9,4	59,6±6,6	n.s.
Gewicht [kg]	82,3±14,5	73,2±14	p<0,05 (p=0,0019)
Hb [g/dl]	14,1±5,2	12,5±1,2	n.s.
Crea [mg/dl]	1,4±5,2	1,3±0,5	n.s.
GFR [ml/min/1,7]	66,7±27,6	53,01±20,1	p<0,05 (p=0,047)
Gesamteiweiß [g/dl]	7,8±0,6	7,9±0,5	n.s.
Albumin [g/dl]	4,3±0,52	4,3±0,42	n.s.
BIA - Phasenwinkel [°]	4,9±0,9	4,4±0,8	n.s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,8±±4,7	27,2±6,3	n.s.
Diabetes	11/51 (21,5%)	7/20 (35%)	n.s.
Gewicht verloren in 3 Monaten	14/51 (27,5%)	5/20 (25%)	n.s.
NINS	28/51 (54,9%)	7/20 (35%)	n.s.

Das Alter der männlichen Patienten war im Durchschnitt 57,7 Jahre ± 9,4, das der weiblichen 59,6 Jahre ±6,6 betrug. Dieses war nicht signifikant unterschiedlich (p = n.s.)

Das Körpergewicht zeigte bei den Männern einen Mittelwert von 82,3kg ± 14,5, bei den Frauen 73,2kg ± 14. Das Gewicht war abhängig vom Geschlecht in beiden Gruppen mit p = 0,019 signifikant unterschiedlich. (p= 0,019)

Bei den Laborparametern, die im Rahmen der Routinekontrolluntersuchung auf der Transplantationschirurgie erhoben wurden, zeigten die männlichen Studienteilnehmer einen Hämoglobindurchschnittswert von 14,1 g/dl  $\pm$  5,2 und die weiblichen Patienten von 12,5 g/dl  $\pm$  1,2. Diese waren nicht signifikant unterschiedlich. (p=n.s.)

Der mittlere Kreatininwert betrug bei der Gruppe der Männer durchschnittlich 1,4 mg/dl  $\pm$  0,8 und bei den Frauen 1,3 mg/dl  $\pm$  0,5 (p = n.s.) Männer und Frauen hatten signifikant unterschiedliche glomeruläre Filtrationsraten, berechnet nach MDRD (p= 0,047). Die GFR betrug bei den männlichen Studienteilnehmer im Mittel 66,7 (ml/min/1,7),  $\pm$  27,6, bei den Frauen 53,01 (ml/min/1,7)  $\pm$  20,1

Das Gesamteiweiß zeigte bei den männlichen Probanden einen Mittelwert 7,8 g/dl  $\pm$  0,6 , bei den Patientinnen 7,9 g/dl  $\pm$  0,5 (p= n.s.).

Die mittlere Serumalbuminkonzentration lag bei den Männern bei 4,3 g/dl  $\pm$  0,52 und bei den eingeschlossenen Frauen 4,3 g/dl  $\pm$  0,42 Dieser war nicht signifikant unterschiedlich (p= n.s.)

Der durch die Bioimpedanzanalyse ermittelte Phasenwinkel, lag durchschnittlich bei 4,9°  $\pm$  0,9 bei den männlichen und bei 4,4°  $\pm$  0,42 bei den weiblichen Studienteilnehmern. Er war nicht signifikant unterschiedlich (p= n.s.)

Der Body-Mass-Index wurde aus der durch die Diplomandin gemessenen Körpergröße und dem gewogenen Gewicht errechnet und betrug in der Gruppe der Männer durchschnittlich 25,8 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  4,7 und in der Frauengruppe 27,2 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  6,3. Dieser war nicht signifikant unterschiedlich (p= n.s.)

Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern litten insgesamt 18 Patienten (11 Männer und 7 Frauen) an Diabetes mellitus. Zum Zeitpunkt der Messung hatten 19 von 71 Probanden in den letzten drei Monaten Gewicht verloren. – 14 davon waren Männer(27,5%) und 5 davon Frauen(25%). 35 von den eingeschlossenen 71 Patienten litten an einer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention, davon waren 28 männlich (= 54,9%) und 7 weiblich (=35%). Dies war nicht signifikant unterschiedlich (p= n.s.)

### 3.2.3 Grundcharakterisierung nach dem Transplantationszeitpunkt

Die Studienteilnehmer wurden in 3 Gruppen – je nach Transplantationszeitpunkt – eingeteilt. Die erste Gruppe wurde innerhalb der letzten 5 Jahre transplantiert, die zweite Gruppe vor 5 – 10 Jahren und die dritte Gruppe vor über 10 Jahren. Eine genaue Beschreibung der Studienteilnehmer nach Transplantationszeitpunkt findet sich in der Tabelle 3c.

Tabelle 3c: Grunderkrankung in Bezug auf den Transplantationszeitpunkt

	< 5 a	5 - 10 a	> 10 a	p-value
n	11	19	41	n.s.
Alter [Jahre]	58,36±8,3	58,63±6,29	58±9,86	n.s.
Gewicht [kg]	72,15±12	78,97±13,5	82,19±15	n.s.
Hb [g/dl]	12,25±1,9	15±7,93	13,42±2,1	n.s.
GFR [ml/min/1,7]	82,50±36	63,76±26,1	56,99±20	n.s.
Gesamteiweiß [g/dl]	7,89±0,81	7,88±0,56	7,91±0,54	n.s.
Albumin [g/dl]	4,2±0,49	4,25±0,54	4,38±0,49	n.s.
BIA Phasenwinkel [°]	4,09±0,72	4,92±0,70	4,90±0,98	n.s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	23,97±3,4	25,18±5,40	27,32±5,2	n.s.
Diabetes	2/11 (18%)	6/19 (32%)	10/41 (24%)	n.s.
Gewicht verloren in 3 Monaten	4/11 (36,6%)	5/19 (26,3%)	10/41 (24%)	n.s.
NINS	5/11 (45,5%)	12/19 (63,2%)	18/41 (43,9%)	n.s.

Das durchschnittliche Alter der ersten Gruppe liegt bei 58,36 Jahren ± 8,33, das der zweiten Gruppe bei 58,63 Jahren ± 6,29, und das der dritten Gruppe bei durchschnittlich 58 Jahren ± 9,81. (p= n.s.)

Der mittlere Wert für das Gewicht liegt in der 1. Gruppe bei 72,15 kg ± 12,59, bei der zweiten Gruppe bei 78,97kg ± 13,51 und bei den Patienten, bei denen die Transplantation länger als 10 Jahre her ist, ist der Mittelwert 82,19kg ± 15,55. (p= n.s.)

Bei den Laborwerten ergab sich für das Hämoglobin in der ersten Gruppe ein Durchschnitt von 12,25 g/dl ± 1,99, bei den Teilnehmern aus der zweiten Gruppe 15g/dl ± 7,93 und bei der dritten Gruppe 13,42g/dl ± 2,12. (p= n.s.)

Für die GFR zeigte sich bei der Gruppe eins ein Mittelwert 82,50 (ml/min/1,7) ± 36,55, bei der zweiten Gruppe 63,76 (ml/min/1,7) ± 26,14 und für die dritte Gruppe 56,99 (ml/min/1,7) ± 20,5. (p= n.s.)

Die Werte der Gesamteiweißkonzentration der Studienteilnehmer betragen bei der Gruppe 1 durchschnittlich 7,89g/dl  $\pm$  0,81, bei der Gruppe 2 im Durchschnitt 7,88 g/dl  $\pm$  0,56 und bei der Gruppe 3 durchschnittlich 7,91 g/dl  $\pm$  0,54. (p= n.s.)

Der Mittelwert des Serumalbumin betrug für die vor kurzem transplantierten Patienten 4,2 g/dl  $\pm$  0,49; bei den Patienten der zweiten Gruppe 4,25 g/dl  $\pm$  0,54 und bei den Teilnehmern die länger als 10 transplantiert waren 4,38 g/dl  $\pm$  0,49. (p= n.s.)

Der Phasenwinkel, der durch die BIA ermittelt wurde, zeigt Mittelwerte von 4,09°  $\pm$  0,72 bei den unter 5 Jahre transplantierten Patienten, bei 4,92°  $\pm$  07 in der Gruppe der Patienten die zwischen 5 und 10 Jahren transplantiert wurden und bei 4,90°  $\pm$  0,98 in der Gruppe der Patienten bei denen die Transplantation länger als 10 Jahre her war (p= n.s.).

Von den insgesamt 18 Studienteilnehmern, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, befinden sich 2 in der Ersten, 6 in der Gruppe der Zweiten und 10 in der dritten Gruppe. Es waren also 18,2% der ersten Gruppe, 31,6% der zweiten Gruppe und 24,4% der dritten Gruppe Diabetiker. (p= n.s.)

Gewichtsverlust in den drei Monaten vor der Messung war bei 4 Patienten der Gruppe 1, bei 5 Patienten der Gruppe 2 und bei 10 Patienten der Gruppe 3 zu erheben. Dies bedeutet, dass 36,6% der ersten Gruppe, 26,3% der zweiten Gruppe und 24,4% der dritten Gruppe in drei Monaten Gewicht verloren haben (p= n.s.)

Die 35 niereninsuffizienten Probanden verteilen sich auf 5 der kurzzeitig transplantierten Gruppe, 12 in der mittleren und 18 in der Gruppe der Patienten, wo die Transplantation länger als 10 Jahre zurück liegt. Der prozentuelle Anteil der an Niereninsuffizienz leidenden Patienten ist also in der ersten Gruppe 5%, in der 2. Gruppe 63,2% und in der 3. Gruppe 43,9%. (p= n.s.)

### 3.3 Prävalenz von Mangelernährung nach Screeningverfahren

Tabelle 3d: Vorkommen von Mangelernährung laut erhobener Parameter nach Geschlecht

	männlich	weiblich	p-value
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	7/51 (13,7	4/20 (20%)	n.s.
Mangelernährungsscreening	3/51 (3,6%)	3/20 (15%)	n.s.
Albumin [g/dl]	18/51 (35,3%)	4/20 (20%)	n.s.
BIA-Phasenwinkel [°]	18/51 (35,3%)	10/20 (50%)	n.s.

Von 71 Patienten leiden insgesamt 11 unter einer Mangelernährung definiert durch den BMI, wobei 13,7% der Männer mangelernährt- also 7 von 51, und 20% der Frauen, also 4 von 20, laut ermittelten BMI mangelernährt waren .(p= n.s.)

Laut dem nach NRS 2002 modifizierten Mangelernährungs – Screening - Fragebogen waren insgesamt 6 Studienteilnehmer mangelernährt. Diese teilen sich in jeweils 3 Frauen und 3 Männer, was einen Anteil von 3,6% der Männer und 15% der Frauen ergibt. (p= n.s.)

Der Serumalbuminspiegel lag bei 18 von 51 männlichen und bei 4 von 20 weiblichen Patienten außerhalb des Normbereiches. Dies entspricht einem prozentuellen Anteil von 35% in der Gruppe der männlichen und von 20% in der Gruppe der weiblichen Patienten. (p=n.s.)

Die Bestimmung des Phasenwinkels durch die Bioimpedanzanalyse ergab, dass von allen 71 Teilnehmern insgesamt 28 mangelernährt waren, davon 18 Männer, (35,3%) und 10 Frauen (50%).(p= n.s.)

Tabelle 3e: Prävalenz der Mangelernährung in Bezug auf den Transplantationszeitpunkt des Patienten (< 5, 5-10 und > 10 Jahre nach Transplantation)

	< 5 a	5 - 10 a	> 10 a	
n	11	19	41	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	5/11 (45,5%)	3/19 (15,8%)	3/41 (7,3%)	n.s.
Mangelernährungsscreening	2/11 (18,2%)	2/19 (10,5%)	2/41 (4,8%)	n.s.
Albumin [g/dl]	3/11 (27,3%)	4/19 (21,1%)	10/41 (24,4%)	n.s.
BIA-Phasenwinkel [°]	9/11 (81,2%)	6/19 (31,6%)	13/41 (31,7%)	p=0,0075

Von den 11 Studienteilnehmern, die mittels BMI als mangelernährt identifiziert wurden, sind 5 in der Gruppe der Kurzzeittransplantierten, 3 in der Gruppe der 5 bis 10 Jahre transplantierten Patienten und 3 in der Gruppe der Langzeittransplantierten. Demzufolge sind in der ersten Gruppe 45,5 % der Patienten mangelernährt in der zweiten Gruppe 15,8% und in der dritten 7,3%. Dies ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (p= n.s.)

Die 6 Studienteilnehmer, die sich laut dem durchgeführten Mangelernährungsscreening nach NRS 2002 als mangelernährt definieren, verteilen sich zu je 2 in allen drei Gruppen. Die erste Gruppe enthält also 18,2%, die zweite Gruppe 10,8% und die dritte Gruppe 4,8% Mangelernährte. (p= n.s.)

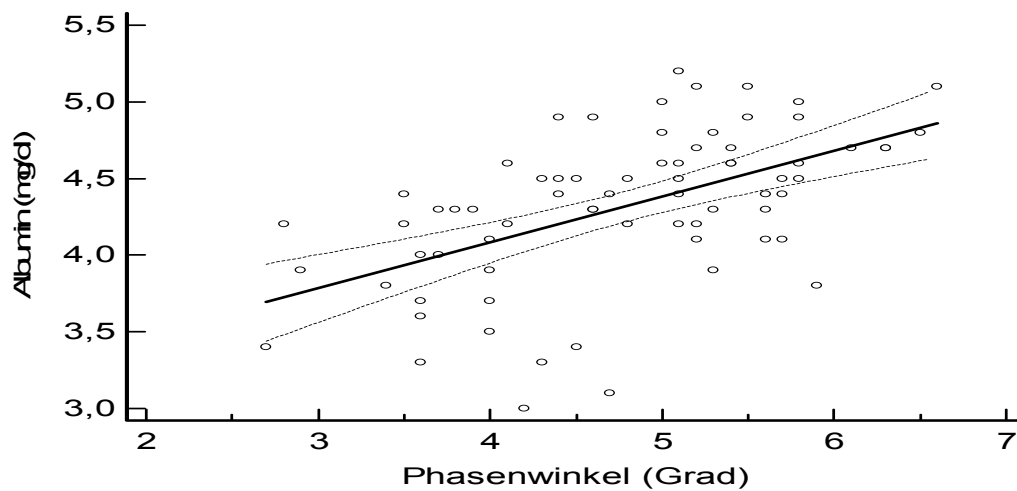
Nach der Serumalbuminkonzentration sind in der Gruppe der Kurzzeittransplantierten 27,3% zu identifizieren – 3 Patienten; bei der Gruppe zwei 21,1 % - 4 Patienten; und in der Gruppe der Langzeittransplantierten 24,4% - was einer Anzahl von 10 Studienteilnehmer entspricht. (p= n.s.)

Der bei der BIA ermittelte Phasenwinkel ist bei 9 Probanden der Gruppe drei beweisend für Mangelernährung, entspricht einen Anteil von 81,2%, bei 6 Patienten der Gruppe zwei, entspricht 31,6 %; und bei 13 Teilnehmer der Gruppe drei, was einen prozentuellen Anteil von 31,7% entspricht. (p= 0,0075)

### 3.4 Korrelationen

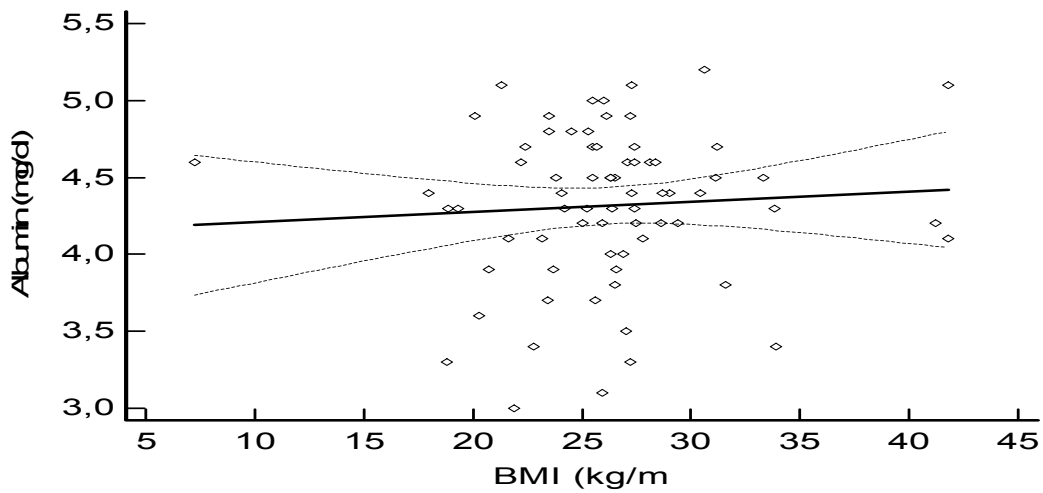
Prädiktivität der verschiedenen Parameter hinsichtlich Mangelernährung definiert durch den Phasenwinkel. Von insgesamt 71 Patienten sind 28 mangelernährt.

#### 3.4.1 Zusammenhang zwischen Phasenwinkel und Albumin



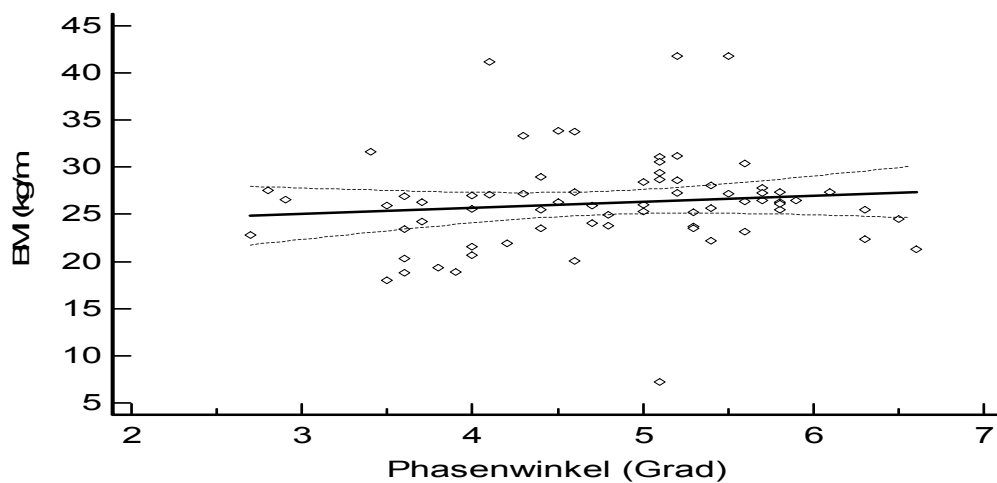
Figur 1 zeigt die Korrelation von Phasenwinkel ( $^{\circ}$ ) mit Serumalbumin (g/dl). Der gemessene Phasenwinkel korreliert mit dem Serumalbumin mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,654$  gut. Die Korrelation ist auf dem Niveau  $p < 0,05$  mit  $p=0,001$  zweiseitig signifikant.

### 3.4.2 Zusammenhang zwischen BMI und Albumin



Figur 2 zeigt die Korrelation von BMI  $\text{kg/m}^2$  mit dem Serumalbumin (g/dl). Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,06964 ergibt sich keine Korrelation zwischen dem BMI und dem Serumalbumin.. Die Korrelation ist mit  $p=0,5639$  nicht signifikant

### 3.4.3 Zusammenhang zwischen Phasenwinkel und BMI



Figur 3 zeigt die Korrelation von Phasenwinkel ( $^\circ$ ) mit BMI  $\text{kg/m}^2$ . Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,113 ergibt sich keine Korrelation zwischen Phasenwinkel und BMI. Die Korrelation ist mit  $p=0,3481$  nicht signifikant.

### 3.5 Lineare Regressionsanalyse

Sämtliche im Rahmen der Studie erhobenen Parameter die derzeit als prädiktiv für Mangelernährung gelten wurden hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft auf eine bestehende Mangelernährung, definiert durch den Standard für Mangelernährung definiert durch den Phasenwinkel, untersucht.

Der gemessene Body Mass Index stand mit einem  $p$  von 0,348 für den Anstieg der Geraden und einem  $p$  von 0,022 für Zwischenräume nur einseitig signifikant in Zusammenhang mit Mangelernährung definiert durch den Phasenwinkel ( $r^2= 0,013$ ;  $y=23,1438+0,6442 x$ ). Ein linearer Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden ( $f=0,892$ ;  $p=0,348$ ).

Das durchgeführte Mangelernährungsscreening hatte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Phasenwinkel, es bestand kein linearer Zusammenhang zwischen dem durchgeführten Screening und dem gemessenen Phasenwinkel.

Serumalbumin stand mit einem  $p < 0,001$  signifikant in Zusammenhang mit dem durch die Bioimpedanzanalyse ermittelten Phasenwinkel, jedoch mit einem nur schwachen  $r^2=0,298$  ( $y=2,8861+0,2992$ ). Es bestand kein linearer Zusammenhang zwischen Serumalbumin und Phasenwinkel ( $f=29,8$ ;  $p=0,008$ )

Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen dem Phasenwinkel und den anderen die Mangelernährung beschreibenden Variablen nachgewiesen werden. Sämtliche Variablen konnten damit als unabhängige Prädiktoren für eine bestehende Mangelernährung, definiert durch den durch die Bioimpedanzanalyse ermittelten P Phasenwinkel, analysiert werden.

### **3.6 Logistische Regression**

In die Regression wurden jene Parameter einbezogen, die für einen Phasenwinkel von  $< 4^\circ$ , also für eine bestehende Mangelernährung prädiktiv sein könnten. Ermittelt wurde der prognostische Wert der einbezogenen Parameter.

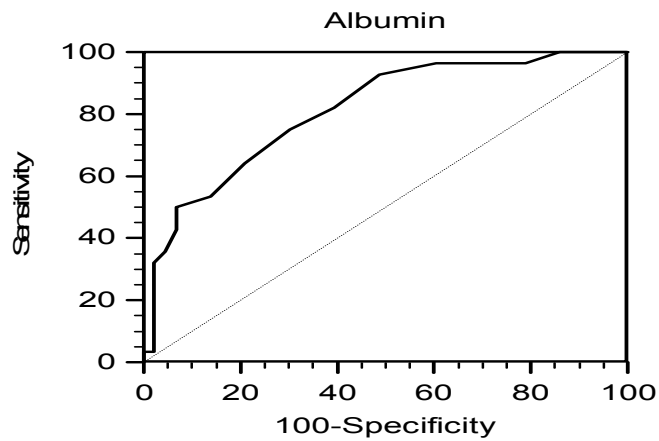
Unter all diesen Variablen zeigte Albumin mit einer Signifikanz von  $< 0,0001$  und einer Odds Ratio von 0,062 bei einem Konfidenzintervall von 95% eine Prädiktivität hinsichtlich der Mangelernährung.

In einer Rückwärtselimination wurden folgende Parameter schrittweise eliminiert: BMI, Appetitverlust, Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten, Transplantationszeitpunkt, Diabetes Mellitus, Ergebnis des Screenings für Mangelernährungsrisiko und Polypragmasie

### **3.7 Graphische Darstellung der prognostischen Wertigkeit der Parameter**

Zur Darstellung der Prädiktivität einzelner Parameter hinsichtlich des Bestehens einer Mangelernährung wurde eine ROC Analyse durchgeführt. Zur Ermittlung eines signifikanten Unterschiedes zwischen den ermittelten Area under the Curves wurde der Vergleich der Standardfehler durchgeführt. Der optimale Wert zur Prädiktion einer Mangelernährung wurde durch den Youden Index ermittelt.

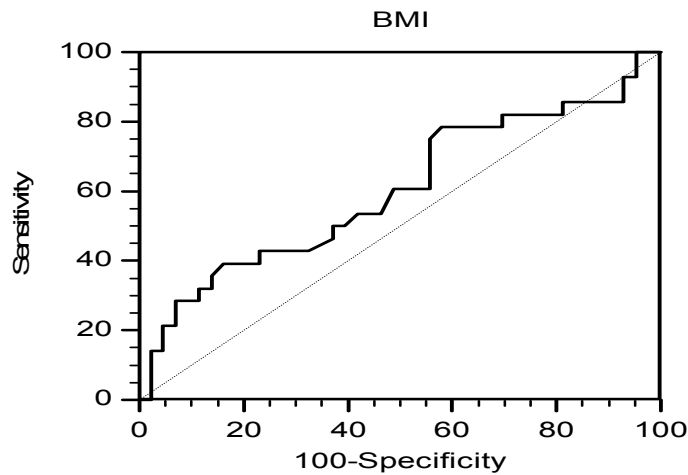
### 3.7.1 Albumin und Phasenwinkel-Mangelernährung



Prädiktivität von Serumalbumin hinsichtlich Mangelernährung definiert durch einen Phasenwinkel  $< 4,0^\circ$ .

Serumalbumin zeigt in der ROC- Analyse eine AUROC (=Area under the receiver operating characteristics) von 0,812 mit einem Konfidenzintervall von 0,702 - 0,895 und einer Signifikanz von 0,0001.

### 3.7.2 BMI und Phasenwinkel – Mangelernährung



Prädiktivität von BMI hinsichtlich Mangelernährung definiert durch einen Phasenwinkel  $< 4,0^\circ$ . Der BMI zeigt eine AUROC (=Area under the receiver operating characteristics) von 0,603 mit einem Konfidenzintervall von 0,479 - 0,717. Bei einem  $p= 0,1302$  zeigt sich hier keine Signifikanz.

Vergleicht man beide ROC Kurven miteinander zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden AUROCs ( $p=0,013$ ). Die optimale hinsichtlich einer Mangelernährung definiert durch den Phasenwinkel wurde bei einem Serumalbuminspiegel von 4,4 mg/dl gefunden.

## 4. DISKUSSION

Für die vorliegende Studie wurden 71 lebertransplantierte Patienten der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie Graz einer bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) unterzogen. Ebenso wurde bei sämtlichen Studienteilnehmern eine Bestimmung des Body Mass Index (BMI) sowie ein Nutritional Assesement mit dem an der Universitätsklinik Graz üblichen Malnutritionsassesement durchgeführt.

Die Indikationen zur Lebertransplantation im untersuchten Patientenkollektiv bestanden zu 65% (46/71) in kryptogener Zirrhose. 22 Patienten (=31%) wurden wegen einer virusinduzierten Leberzirrhose transplantiert und 3 Patienten (=4%) wurden wegen Hämatochromatose induzierter Zirrhose transplantiert. Patienten die wegen eines bestehenden Lebertumors transplantiert wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Sämtliche Messungen erfolgten standardisiert unter kontrollierten Bedingungen im Rahmen einer Routinekontrolle an der klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie Graz.

Die Messung des Körpergewichtes wurde mit einer geeichten Waage, auf waagrechtem Untergrund durchgeführt. Die Patienten waren leicht bekleidet. Die Größe wurde durch die Diplomandin abgemessen. Das Mangelernährungsassesement wurde durch die Diplomandin im Rahmen einer ambulanten Visite jedes Patienten an der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie Graz, erhoben. Die Bioimpedanzmessung erfolgte ebenso im Rahmen einer ambulanten Kontrolle. Die Patienten waren davor vollständig über die geplanten Untersuchungen und den Zweck dieser aufgeklärt worden.

Die erhobenen Messdaten wurden danach mit Laborwerten, aus dem im Rahmen der Kontrolluntersuchung bestimmten Labor, in Relation gesetzt. In die Datenanalyse einbezogene Laborparameter waren Cholesterin, HDL Cholesterin, LDL Cholesterin, Blutglucosespiegel, Serumalbumin, Serumgesamteiwei?, Hämoglobin und Hämatokrit.

Ziel der durchgeführten Erhebungen war es, die Wertigkeit des derzeit an der Universitätsklinik Graz durchgeführten Mangelernährungsscreenings mit

standardisierten Screeningverfahren hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft zu vergleichen.

Lebertransplantation stellt immer noch das Therapieverfahren der Wahl für Patienten mit terminaler Leberzirrhose dar. Das Langzeitüberleben dieser Patienten ist durch die Nebenwirkungen der verabreichten Medikation, wie auch durch die Entstehung von Begleiterkrankungen, unter ihnen vor allem Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Hyperlipidämie, stark eingeschränkt. Die vorliegende Gruppe einbezogener Patienten setzte sich aus vornehmlich Langzeittransplantierten zusammen. Der mittlere Zeitraum zwischen Lebertransplantation und Teilnahme an der Studie betrug 7,4 Jahre. Patienten nach Lebertransplantation werden sehr oft als klinisch gesund angesehen. Studien haben gezeigt, dass vor einer Lebertransplantation bestehende Stoffwechseldefizite wie das Vorhandensein einer Insulinresistenz oder die verminderte Produktion von Vitamin D Rezeptoren sowie die verstärkte Ausschüttung von Östrogenen, nach einer erfolgreichen Transplantation reversibel sind. [CABRE und GASSULL 2000]

Das Bestehen von Störungen des Eiweißhaushaltes des Patienten sowie eine Intervention in diese Richtung erfolgen meist erst bei der Manifestation eines bestehenden Eiweißmangels. Diese bestehen zumeist in Ödemen, Auszehrung, laborchemischem Anstieg des Serum Kreatinins oder Begünstigung des Fortschreitens einer Grunderkrankung. Oft fallen Eiweißdefizite erst durch das Entstehen von Wundheilungsstörungen nach Folgeoperationen nach Transplantation oder durch die Entstehung von Ulcerationen auf. Das Vorliegen von solchen Störungen der Eiweißaufnahme liegt meist ebenso in den bestehenden Begleiterkrankungen die sehr oft, wie zum Beispiel im Falle einer Niereninsuffizienz, eine ausreichende Eiweißzufuhr gar nicht erlauben.

Die Defizite werden zwar laborchemisch erkannt, bleiben meist jedoch unbeachtet.

Im Rahmen jeder ambulanten Routinekontrolle werden bei jedem lebertransplantierten Patienten routinemäßig eine Gewichtskontrolle und eine Größenschätzung durchgeführt und so der jeweilige BMI ermittelt. Aus Zeitmangel wird allerdings die Körpergröße in den meisten Fällen nicht gemessen, teilweise sogar das Gewicht nicht abgewogen, sondern die Patientenangaben einfach übernommen. Ein Assessment eines eventuell bestehenden Mangelernährungsrisikos findet nur im stationären Setting, also bei einer stationären Aufnahme nach Lebertransplantation statt.

Im Regelfall ist jedoch das Erkennen eines Eiweißdefizites bei Auftreten des dadurch verursachten Symptoms zu spät. Folgen wie bakterielle Superinfektionen in Wundbereichen oder im Bereich von Hautulcerationen sind häufig und für Patienten unter immunsuppressiver Therapie teilweise letal.

Dies deckt sich mit Aussagen einer Studie von Angelini et al, wonach in Spitälern die Erhebung anthropometrischer Basiswerte in Folge unklarer Zuständigkeiten und mangelnder Information nicht oder nur unvollständig durchgeführt wird. Die Studie empfiehlt, unabhängig von der Aufenthaltsdauer und selbst nach Entlassung dem Ernährungszustand Beachtung zu schenken [ANGELINI, BALLMER, KELLER, STANGA, STERCHI, BERGER, PICHARD und MEIER 2003].

Mittlerweile konnte durch Studien gezeigt werden dass sich von geschätzten beziehungsweise falsch oder schlampig gemessenen Werten für die Körpergröße bis zu 8 bis 10 cm Abweichung zur tatsächlichen Körpergröße ergeben können [VOLKERT 2006].

Besonderes Augenmerk wurde auf die Eignung des Body Mass Index zur Vorhersage einer bestehenden Malnutrition gelegt. Der Cut off Point für Mangelernährung wurde bei  $<22,5 \text{ kg/m}^2$  angesetzt. Bezug nehmend auf eine Studie von Foldin et al weisen Patienten mit einem BMI unter  $22,5 \text{ kg/m}^2$  eine Mortalitätsrate von 48% innerhalb eines Jahres nach Entlassung aus dem Krankenhaus auf [FOLDIN, SVENSSON und CEDERHOLM 2000]. Durch Begleiterkrankungen und massiver Begleitmedikation wird das Mortalitätsrisiko noch erhöht.

Zurzeit steht noch kein Goldstandard zur Verfügung, welcher zur Erfassung des Ernährungszustandes herangezogen werden kann. Die gängige klinische Praxis zieht ein Mangelernährungsscreening modifiziert nach NRS 2002, zur Bewertung und Dokumentation des generellen Ernährungs- und Gesundheitszustandes älterer, multimorbider Patienten, heran. Dieses Hilfsmittel wurde speziell für diesen Zweck entwickelt, ist heute weit verbreitet und dementsprechend akzeptiert. [KULNIK und ELMADFA 2008]

Obwohl im Rahmen dieser Studie sämtliche Parameter durch die Diplomandin in einem kontrollierten Setting erhoben wurden, war die prognostische Wertigkeit der einzelnen derzeit im Spitalssetting üblichen Parameter eher niedrig.

Die Prävalenz einer Mangelernährung im untersuchten Kollektiv lebertransplantiertes Patienten, welche durch das implementierte Malnutritionsassessment selbst bei einer stationären Aufnahme des Patienten, erkannt worden wäre bei unter 9,4% gelegen. Das heißt von 71 Patienten wurden nur 6 als mangelernährt erfasst.

Selbst wenn man den BMI als derzeitigen Standard für die Erkennung bestehender Ernährungsdefizite hernimmt, lag die Anzahl von richtig als malnutriert erkannten Patienten – ausgehend vom durch die Bioimpedanzanalyse bestimmten Phasenwinkel – bei 11 von 71 Patienten, das entspricht 15,4% der Gesamtpatienten. Anteilsmäßig an den durch den Phasenwinkel als malnutriert erkannten Patienten entspricht dies 11 von 28, 39,3%.

Lediglich durch die im Rahmen der Routinekontrolle bestimmte Serumalbuminkonzentration wurden 22 von diesen 28 durch die Bioimpedanzanalyse als mangelernährt identifizierten Patienten (= 78,5%) ebenfalls korrekt als malnutriert gescreent.

In der vorliegenden Studie wird die Häufigkeit von Mangelernährung, die durch BMI Bestimmung ermittelt wurde mit jener durch den BIA-Phasenwinkel ermittelten in Relation gesetzt. Die Literatur zeigt, dass die Bioelektrische Impedanzanalyse eine einfache, kostengünstige und nicht-invasive Methode zur Beurteilung des Ernährungsstatus – speziell für ältere, multimorbide Patienten unter Polypragmasie – darstellt. Transplantierte Patienten zählen, ungeachtet ihres Alters, wegen der individuellen medizinischen Historie, der langjährigen schweren Erkrankung und der laufenden aus durchwegs mehr als 5 Medikamenten bestehenden Therapie, zu dieser Patientengruppe. Wird der daraus gemessene Phasenwinkel als alleiniger Indikator verwendet, so benötigt man für das oben beschriebene Patientenkollektiv geeignete Screeningwerte, insbesondere geeignete Cutoff Werte [NORMAN, SMOLINER, VALENTINI, LOCHS und PIRLICH 2007]. Im BIA Kompendium der Firma Data Input wird als Vorschlag zur Beurteilung des Phasenwinkels ein Wert von weniger als 4 Grad als Indikator für einen ungenügenden Ernährungsstatus eingestuft [DÖRHÖFER und PIRLICH 2007].

Als geeignete Marker für die Studie wurden daher ein BMI von 22,5 kg/m<sup>2</sup> und ein Phasenwinkel von < 4 Grad herangezogen. Für den Vergleich wurden die von der Diplomandin errechneten BMI Werte verwendet, welche auf Grund der einheitlichen Messmethode als genauer einzustufen sind.

Man kann erkennen dass vor allem die BMI Bestimmung von Personen deren Wert im Normalbereich oder darüber liegt, von verminderter Aussagekraft hinsichtlich einer bestehenden Mangelernährung ist. Infolge krankheits- und alterbedingter Einflussfaktoren oder durch Gewichtsverlust wiesen diese Patienten dennoch Zeichen einer Mangelernährung, definiert durch den Phasenwinkel, auf.

Ändert sich der BMI eines Patienten infolge starken Gewichtsverlustes im BMI Bereich über 25 kg/m<sup>2</sup> so gilt dieser Patient entsprechend dem BMI Wert gemäß den geltenden Kriterien nach ESPEN beziehungsweise der geltenden WHO Leitlinien [WHO 2004] immer noch als wohlernährt beziehungsweise als präadipös. Da der BMI nicht zwischen den Körperkompartimenten differenziert, ist eine Unterscheidung zwischen bei transplantierten Patienten häufigen Begleiterscheinungen, wie zum Beispiel bestehender Aszites oder Ödeme, welche eine bestehende Mangelernährung überdecken, oder zwischen einer wirklich bestehenden Überernährung, mit dieser Methode nicht exakt möglich [CAMPILLO, PAILLAUD, UZAN, MERLIER., ABDELAOUI, PERENNEC, LOUAM und BORIES, 2004].

Als Grundlage der oben beschriebenen Studie werden ein BMI von > 25 kg/m<sup>2</sup> (gemäß der WHO Richtlinie 2004) bei gleichzeitigem Vorliegen eines BIA Phasenwinkels von < 4 Grad herangezogen. Dies soll das Ausmaß einer eventueller Fehlbeurteilungen durch alleiniges Heranziehen des Body Mass Index als Indikator für Mangelernährung aufzeigen.

Die Prävalenz von Mangelernährung innerhalb des untersuchten Patientenkollektives lag, zieht man den BMI und den Phasenwinkel zur Diagnose derselben heran, zwischen 15,4% (BMI) und 39,3% (BIA). Dies entspricht den publizierten Ergebnissen [SUOMINEN, MUURINEN, ROUTASALO, SOINI, SUUR-USKI, PEIPONEN, FINNE-SOVERI und PITKALA 2005].

Betrachtet man das Vorkommen von Mangelernährung nach Geschlecht, so erkennt man dass laut BMI 13,7% der männlichen und 20% der weiblichen also ähnlich viele Patienten als mangelernährt zu betrachten sind. Laut dem in der Bioimpedanzanalyse ermittelten Phasenwinkel lag jedoch die Prävalenz einer Malnutrition vor allem im weiblichen Patientenkollektiv wesentlich höher, nämlich bei 50% der weiblichen und 35,3% der männlichen Probanden.

Dies liegt zwar außerhalb des statistischen Signifikanzbereiches der Studie, was jedoch auf die relativ kleine Fallzahl zurückzuführen sein dürfte und daher zu einer Erweiterung des Patientenkollektives führen sollte.

Laut Ernährungsscreening wurden geschlechtsspezifisch jeweils 3 männliche (3,6%) und 3 (15,1%) weibliche Patienten als mangelernährt erkannt. Hier lag der Anteil der richtig erkannten weiblichen Patienten ebenfalls höher als der Anteil der männlichen.

Betrachtet man den Serumalbuminspiegel wurden 35,3% der männlichen und 20% der weiblichen Patienten als mangelernährt erkannt. Der geschlechtsspezifische Unterschied lag bei keiner Methode im durch die Studie definierten signifikanten Bereich.

Des Weiteren wurde eine Charakterisierung anhand des Zeitpunktes der stattgefundenen Lebertransplantation durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt: die Patientengruppe die in den letzten 5 Jahren transplantiert wurde – „Kurzzeittransplantierte“, jene die vor 5 Jahren jedoch maximal vor 10 Jahren transplantiert worden war „Mittelzeittransplantierte“ und jene bei denen die Lebertransplantation mehr als 10 Jahre zurückgelegen war „Langzeittransplantierte“.

In dieser Klassifizierung der Studienteilnehmer variierten die Prävalenzen der Mangelernährung zwischen den einzelnen Gruppen, je nachdem wie lange die Transplantation des Patienten her war, stark. Das Vorkommen einer Mangelernährung lag zwischen 18,2% (Mangelernährungsscreening nach NRS 2002), 27,3% (Serumalbumin), 45,5% (BMI) und 81,2% (BIA) bei Patienten die vor spätestens 5 Jahren transplantiert wurden, zwischen 10,5% (Mangelernährungsscreening nach NRS 2002), 21,1% (Serumalbumin), 15,8% (BMI) und 31,6% (BIA) bei Patienten die spätestens vor 10 Jahren transplantiert wurden und zwischen 4,8% (Mangelernährungsscreening nach NRS 2002), 7,3% (BMI), 24,4% (Serumalbuminspiegel) und 31,7% (BIA) bei Patienten die vor über 10 Jahren transplantiert wurden.

Die Parameter mit denen eine bestehende Mangelernährung definiert durch einen Phasenwinkel  $< 4$  am besten charakterisierten variierten in den drei Gruppen stark.

In der Gruppe der Kurzzeittransplantierten Patienten war eine gute Charakterisierung durch den gemessenen BMI möglich. Die Sensitivität des Body Mass Index scheint mit den Jahren nach Transplantation abzunehmen. Dies kann auf die Häufung von Begleiterkrankungen je länger die Transplantation her ist und auf die damit verbundene Polypragmasie beziehungsweise die veränderte Körperzusammensetzung zurückgeführt werden. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann geschlossen werden dass je länger eine Lebertransplantation eines Patienten her ist, desto mehr

Aussagekraft gewinnt der im Rahmen einer Routinekontrolle gemessene Serumalbuminspiegel hinsichtlich einer bestehenden Malnutrition.

In einer Studie von Khan et al konnten Verbindungen der täglichen Proteinzufuhr mit den entstehenden Begleiterkrankungen nach Transplantation, vor allem dem Auftreten einer post Transplantationsosteoporose gefunden werden [KHAN, MULIA, KAUL, RAATZ 2007]. Die Resultate dieser Studie lassen zwar einen Zusammenhang zwischen der gemessenen Menge an Serumeiweiß und dem Vorliegen einer diätetisch bedingten Osteoporose vermuten, die eingeschlossene Patientenzahl war jedoch für einen validen Nachweis zu gering. In der vorliegenden Studie konnte zumindest ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden Malnutrition und einem niedrigen Serumalbuminspiegel bei Patienten bei denen eine Lebertransplantation über 5 Jahre her war, hergestellt werden. In dieser Gruppe war der Serumalbuminspiegel der wesentlich bessere Marker für eine bestehende Mangelernährung als der gemessene Body Mass Index – während in der Gruppe der über 10 Jahre transplantierten Patienten (n=41) 13 laut Phasenwinkel mangelernährt waren, wurden nur 3 dieser Patienten durch den BMI als mangelernährt erkannt, mit dem Serumalbuminspiegel 10 Patienten dieser 13 (=76,9%) richtig klassifiziert.

Auffällig ist, dass die Prävalenz von Mangelernährung unter den Gruppen abnimmt. So waren jene Patienten bei denen die Lebertransplantation kürzer als 5 Jahre zurücklag die Gruppe, in der laut Phasenwinkel die meisten Patienten unter Mangelernährung litten.

Dies ist einerseits erklärbar durch die vorliegende massive immunsuppressive Therapie, die diese Patienten einzunehmen haben und andererseits durch die meist nach wie vor vorliegenden präoperativen Ernährungsdefizite. Zwar ist bei allen eingeschlossenen Patienten ein forciertes orales Kostenaufbau durchgeführt worden, jedoch wurden keine ernährungsmedizinischen Interventionen durchgeführt. Die Patienten erhielten durchwegs keine parenterale Ernährung. Dadurch ist der postoperative Nahrungsaufbau für den einzelnen Patienten stark verzögert. Dies wurde auch von Gonzales et al. Beschrieben. Von der spanischen Gruppe werden außer den beschriebenen ernährungsmedizinischen Interventionen ein ernährungsmedizinischer Follow up bis zu 12 Monate nach Transplantation, um sekundär metabolische Störungen zu verhindern, unbedingt gefordert [MONTEJO-GONZALES und CALVO HERNANDEZ 2008]

Weiters wurde in der vorliegenden Studie die prognostische Wertigkeit des gemessenen Serumalbumins und des ermittelten Body Mass Index hinsichtlich einer

bestehenden Mangelernährung definiert über den Phasenwinkel  $< 4$  Grad für das gesamte Patientenkollektiv ermittelt und die Aussagekraft beider Parameter verglichen.

Es zeigte sich eine eindeutige Überlegenheit von Serumalbumin hinsichtlich der Prognose einer bestehenden Mangelernährung bei lebertransplantierten Patienten. Sowohl die durchgeführte uni- wie auch die multivariate Analyse konnte das gemessene Serumalbumin als bester prognostischer Marker für einen Phasenwinkel unter 4 Grad identifizieren.

Der Vergleich der prognostischen Wertigkeiten, welche durch die AUROC Analyse ermittelt wurden, ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der prognostischen Aussagekraft des Body Mass Index (AUROC=0,603; CI 95% 0,479-0,717) und der prognostischen Aussagekraft des Serumalbuminspiegels (AUROC=0,812; CI 95% 0,702-0,895) hinsichtlich einer Mangelernährung definiert durch einen Phasenwinkel unter 4 Grad.

Daraus kann geschlussfolgert werden, dass für diese Patienten, unabhängig vom Zeitpunkt der Transplantation, das Einbeziehen von Serumalbumin in die Diagnostik einer bestehenden Mangelernährung unbedingt notwendig scheint.

In der gängigen klinischen Praxis wird zur Einschätzung des Ernährungszustandes dem Body Mass Index nach wie vor ein hoher Stellenwert eingeräumt – er wird auch durchaus zur Feststellung von Malnutrition herangezogen. Der Hauptvorteil des BMI liegt in der überaus einfachen und kostengünstigen Erfassung der notwendigen anthropometrischen Parameter. Seine Qualität ist jedoch auf Grund unterschiedlicher Durchführung von Messungen und der fallweisen Verwendung von Schätzungen schwer evaluierbar.

Die Studie zeigt, dass die alleinige Verwendung des Body Mass Index nur für die kurzzeittransplantierten Patienten ausreichend wäre. Dies war zwar auch gleichzeitig die Gruppe mit den meisten als mangelernährt gescreenten Patienten laut Bioimpedanzanalyse, allerdings war dies auch die kleinste der einbezogenen Patientengruppen. Die Validität der Aussage des BMI in dieser Patientengruppe bedarf daher in jedem Fall einer neuerlichen Evaluation an mehreren Patienten bevor eine valide Aussage hinsichtlich der Genauigkeit des Body Mass Index getroffen werden kann.

Durch das Fehlen einheitlicher Referenzbereiche ist weiters die Beurteilung einer eventuell bestehenden Mangelernährung durch den BMI erschwert. Infolge dieser Unschärfe gilt beispielsweise nach WHO Richtlinie eine Person ab einem BMI Wert von weniger als 18,5 kg/m<sup>2</sup> als mangelernährt. Die ESPEN Leitlinie setzt diesen Grenzwert jedoch für multimorbide Patienten mit polypragmatischer Medikation, jedenfalls aber für geriatrische Patienten ab dem 65. Lebensjahr bei weniger als 22 kg/m<sup>2</sup> an. Hier wäre eine dichtere Datenlage mit einheitlichen Cut off Punkten für transplantierte Patienten wünschenswert.

In der vorliegenden Studie wurde der Phasenwinkel gemessen aus der Bioelektrischen Impedanzanalyse als ein von der Körpergröße und dem – gewicht unabhängiger Referenzwert zur Beurteilung des Ernährungsstatut herangezogen und mit anderen erhobenen biologischen und anthropometrischen Parametern in Relation gesetzt. Beachtenswert war die enge Korrelation des Phasenwinkels mit dem Serum Gesamteiweiß. Ebenso zeigte sich in der Beurteilung der Prognostizität der Mangelernährung eine hohe Sensitivität bei Messung des Phasenwinkels kombiniert mit dem Verlauf von Körpergewicht und Serum Gesamteiweiß. Der Einsatz der Bioimpedanzanalyse stellte sich als schnell durchführbar und einfach dar. Ihr Vorteil liegt in der exakten Beurteilbarkeit des Ernährungszustandes durch Erfassung der einzelnen Körperkompartimente.

Guidelines zur Messung des Ernährungszustandes von Patienten nach Lebertransplantation sind noch nicht definiert. Schlechtere Prognosen bezüglich Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation sind klar definiert, eine ernährungstherapeutische Intervention kann jedoch ohne eine genaue Einschätzung des Ernährungszustandes nur schwer erfolgen. Im Rahmen des Screenings auf eine eventuell bestehende Mangelernährung sollte einer quartalsmäßig durchgeführten Bioimpedanzmessung zumindest bei Patienten die länger als fünf Jahre nach Lebertransplantation stehen, mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Der Body Mass Index, vor allem aber das durchgeführte Labor sollten beide zur Ersteinschätzung eines bestehenden Ernährungsdefizites herangezogen werden und spätestens vierteljährlich neu berechnet und bestimmt werden.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Organfunktion und das Organüberleben lebertransplantierten Patienten sowie das Auftreten sekundärer Komplikationen nach Lebertransplantation (LTX) werden wesentlich von bestehenden Begleiterkrankungen wie Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, aber auch den damit verbundenen metabolischen Störungen des Eiweißhaushalts beeinflusst. Malnutrition wird derzeit nach den Internationalen Standards von ASPEN und ESPEN über den Body Mass Index definiert. Multimorbide ältere Patienten, zu denen transplantierte Patienten gezählt werden sollten, haben nach rezenten Daten eine deutliche Veränderung der Body Composition mit prozentueller Abnahme des Körpereiß zu Gunsten der Körperfettmasse. Aus diesem Gesichtspunkt hat die Bestimmung des BMI für diese Patienten nur eine eingeschränkte Aussagekraft betreffend den aktuellen Ernährungszustand.

**Ziel:** Ziel dieser Studie war eine Evaluierung des Ernährungszustandes sämtlicher wegen benignen Erkrankungen am Transplantationszentrum Graz lebertransplantierten Patienten durch verschiedene Messmethoden.

**Material und Methoden:** Es wurden 71 lebertransplantierte Patienten im Rahmen der Routinekontrollen an der Ambulanz der klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie Graz in die Studie einbezogen. Sämtliche Patienten wurden, nach Aufklärung, im Rahmen derselben Routinekontrolle, einem Malnutritionsassessment nach NRS 2002, einer Messung der Körperzusammensetzung durch die Bioimpedanzanalyse und einer Gewichts- und Größenbestimmung mittels Waage unterzogen. Die erhobenen Messdaten wurden mit dem im Rahmen der Routinekontrolle bestimmten Labordaten korreliert. Als Standardverfahren zur Definition einer bestehenden Mangelernährung wurde die Bioimpedanzanalyse herangezogen. Es wurde ein Cut off Punkt von 4 Grad für das Bestehen einer Malnutrition aus dem geriatrischen Patientensetting übernommen. Die erhobenen anthropometrischen Messdaten betreffend wurde ihre Aussagekraft hinsichtlich einer bestehenden Mangelernährung, definiert durch einen Phasenwinkel unter 4 Grad, bestimmt und untereinander verglichen.

**Resultate:** Die Messungen aller einbezogenen Patienten konnten in die Analyse einbezogen werden. Von 71 eingeschlossenen Patienten waren 51 männlich und 20 weiblich. Die Hauptindikation zur Lebertransplantation bestand im Vorliegen einer kryptogenen Zirrhose bei 65% der Patienten (n=46). Das mittlere Patientenalter betrug 58 Jahre, das mittlere Gewicht 77 kg wobei die weiblichen Patienten signifikant leichter waren als die männlichen ( $p=0,019$ ), der mittlere BMI betrug  $26 \text{ kg/m}^2$ , der mittlere Phasenwinkel  $4,1$  Grad, die mittlere Serumalbuminkonzentration  $4,3 \text{ g/dl}$ . Die Prävalenz von Mangelernährung lag beim Mangelernährungsscreening bei  $9,4\%$  ( $6/71$ ), bei dem BMI  $15,4\%$  ( $11/71$ ), bei der Serumalbuminkonzentration bei  $30,9\%$  ( $22/71$ ) und bei der BIA bei  $39,5\%$  ( $28/71$ ). Nimmt man die BIA Messung als Gold Standard konnten  $21,4\%$  der Patienten durch das Mangelernährungsscreening,  $39,3\%$  durch den BMI und  $78,5\%$  durch das Serumalbumin korrekt als mangelernährt identifiziert werden. Serumalbumin korrelierte mit dem gemessenen Phasenwinkel gut ( $r=0,654$ ,  $p=0,001$ ), der ermittelte BMI ( $r=0,113$ ,  $p=n.s.$ ) und das Malnutritionsscreening ( $r=0,286$ ,  $p=n.s.$ ) korrelierten mit dem gemessenen Phasenwinkel nur schwach. Es wurde kein linearer Zusammenhang zwischen Phasenwinkel und den restlichen anthropometrischen Messungen gefunden. In einer multivariaten Analyse (einbezogene Parameter: Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, BMI, Mangelernährungsscreening, Appetitverlust, Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten, Polypragmasie, Serumalbuminspiegel) mittels logistischer Regression hinsichtlich der Prädikativität der einzelnen Parameter für eine Mangelernährung zeigte Serumalbumin die beste Diskrimination (Odds Ratio  $0,62$ ;  $p<0,0001$ ). In einer

durchgeführten ROC Analyse zeigte Serumalbumin mit einer AUROC von 0,812 eine signifikant höhere Spezifität und Sensivität hinsichtlich der Prognose einer bestehenden Mangelernährung im Vergleich zum BMI (AUROC 0,603).

**Diskussion:** Die Ermittlung des Ernährungsstatus von lebertransplantierten Patienten scheint allein durch den Body Mass Index nicht durchführbar. Die Einbeziehung des Serumalbuminspiegels scheint nicht nur sinnvoll sondern auch notwendig. Weiters sollte um ernährungsmedizinische Interventionen sinnvoll durchführen zu können eine regelmäßige, objektive Bestimmung zur Beurteilung des Ernährungszustandes von lebertransplantierten Patienten stattfinden. Die Bioimpedanzanalyse ist ein kostengünstiges, einfaches Verfahren und scheint zu diesem Zweck gut einsetzbar.

## 6. SUMMARY

**Introduction:** Next to disorders due to immunosuppression, hyponutrition after liver transplantation is one of the major problems that increases the mortality risk and worsens existing concomitant diseases. An existing risk for malnutrition is often underestimated by conventional measurements. Although the nutritional status is normally assessed through nutritional assessments (NA) or calculation of the body mass index (BMI), its prognostic value for malnutrition for patients who underwent liver transplantation has not been investigated yet. Calculated via a patient's weight and height the BMI does not reflect the body composition. Bioelectrical impedance analysis (BIA) involves and measures all body compartments separately. Therefore it is able to distinguish between patients with high and low water compound, for example patients with and without oedema.

**Objective:** This study aimed to compare different assessments for nutritional status in liver transplanted patients.

**Materials and Methods:** Liver recipients at least 1 year after transplantation were included in the analysis. Anthropometric measurements (BMI, BIA, NA) were determined, risk factors for hyponutrition and concomitant diseases (diabetes mellitus, renal insufficiency, hypertension) were collected. All measurements were correlated with the routine laboratory parameters being suspicious for the prediction of malnutrition, among them serum albumin (SA), total protein, haemoglobin, creatinine and GFR. The BIA was considered as gold standard for the determination of malnutrition. A phase difference (PD) below 4 degrees was regarded as cut off for an existing malnutrition. All parameters were compared with respect to their prognostic accuracy regarding the phase angle cut off. Statistical analysis was performed using MedCalc 10.0.

**Results:** 71 recipients (51 male, 20 female) were included, indications for liver transplantation were cryptogenic cirrhosis (65%), viral infection (33%) and haemochromatosis (4%). The median age was 58 a, weight 77 kg, BMI 26 kg/m<sup>2</sup>, phases angle 4,1 deg. and median serumalbumin 4,3 g/dl. The prevalence of malnutrition among the assessment procedures was: NA 9,4% (6/71), BMI 15,4% (11/71), 30,9% (22/71) and BIA 39,5% (28/71). So, considering the BIA as gold standard the NA identified 21,4%, the BMI 39,3% and the SA 78,5% of the screened recipients correctly. The PD did not correlate with BMI ( $r=0,113$ ;  $p=n.s.$ ) or the NA ( $r=0,286$ ;  $p=n.s.$ ), but strongly with SA ( $r=0,654$ ;  $p=0,001$ ). Univariate analysis showed no linear connection between SA and PD. Multivariate analysis yield SA as superior independent predictor for malnutrition as defined by a PD < 4 degrees as compared to the BMI. ROC analysis showed an AUROC of 0,812 for SA as compared to 0,603 for BMI in the prediction of existing hypo nutrition as defined by the PD.

**Discussion:** The evaluation of the nutritional status of liver transplant recipients does not seem to be possible through BMI measurement alone. Serum albumin should be taken into account. At least every half year a complete assessment through a bioelectrical impedance analysis should be performed.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

AENGUS: Kurzanleitung zur Durchführung der BIA – Messung und zur Interpretation der BIA - Messergebnisse – Ernährungskonzepte GmbH

AKTORIES, FÖSTERMANN, HOFMANN und STARKE Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 2005

ANGELINI A., BALLMER P.E., KELLER U., STANGA Z., STERCHI B., BERGER M.M., PICHARD C. und MEIER R. Prävention der Mangelernährung und Ernährungstherapie im Spital – Bericht und Empfehlungen aus dem Europarat Aktuelle Ernähr. Med 2003; 28: 133 – 136

ANGERMAYR B, CEJNA M, KARNEL F, GSCHWANTLER M, KOENIG F und PIDLICH J, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gut 2003 Jun;52(6):879-885.

BALLMER P.E., STEFFEN P. und IMOBERDORF R: Mangelernährung – ein stark unterschätztes Problem,; Schweiz Med Forum 2001; 35: 887 – 891

BARBAROSA-SILVA M.C.G., BARROS A.J.D., WAITZBERG D.L. und HEYMSFIELD S.B. Can Bioelectrical Impedance Analysis Identify Malnutrition in Preoperative Nutrition Assessment? Nutrition 2003; 19: 422 – 426

BAUER J.M., VOLKERT D., WIRTH R., VELLAS B., THOMAS D., KONDRUP J., PIRLICH M., WERNER H. und SIEBER C.C. Diagnostik der Mangelernährung des älteren Menschen, Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 223 – 227

BECHSTEIN W.O. und WULLSTEIN C. Transplantation abdomineller Organe – Was gibt es Neues?, 1.Auflage, UNI-MED Verlag 2005

BEERS MH Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update, Arch. Intern. Med. 1997 Jul 28;157(14):1531-1536

BÖHMER F., FASCHING P., PINTER G. und FRÜHWALD T Mangelernährung im Alter, MMA, geriatric praxis 01/2005

BOSY-WESTPHAL A., KROMEYER-HAUSSCHILD K., PIRLICH M., SCHLATTMANN A., SCHOLZ G.H. und MÜLLER M.J. Körperzusammensetzung – Was kann man wie und mit welchem Wert in der Praxis messen? Aktuel Ernaehr Med 2006; 31: 189 – 195

BOSY-WETPHAL A., KORTH O., und MÜLLER M.J. Body Composition Research : von klassischen Kompartimentmodellen zu metabolischen und qualitativen Analysen, Aktuel Ernaehr Med 2005;30: 130 – 135

BOYER N. und MARCELLIN P: Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C, 2000; J. Hepatol; 32(1): 98 – 112

BRÖRING D.C. und ROGIERS X. Leber-Lebendspende-Transplantation, Viszeralchirurgie 2004; 39: 483 – 494

BURRA P. Hepatitis C. Sem Liver Dis; 32: S53 – 65

CABRE E und GASSULL MA Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation. Curr Opin Clin Nutr Meatb Care. 2000;3(5): 345-354

CAMPILLO B., PAILLAUD E., UZAN I., MERLIER I., ABDELAOUI M., PERENNEC J., LOUAM F. und BORIES P.N. Value of the pathology and changes in anthropometric parameters, Clin Nutr 2004; 23: 551 – 559

COOK Z., KIRK S., LAWRENSON S. und SANDFORD S. Use of BMI in the assessment of undernutrition in older subjects : reflecting on practice, Rroceeding of the Nutrition Society 2005 ;64: 313 – 317

DÖRHÖFER R. und PIRLICH M. Das B.I.A. – Kompendium, 2. Auflage, Data – Input GmbH, 2007 5-7

- EDLINGER E. Die Bedeutung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) im geriatrischen Bereich, J. Ernährungsmed 2002; 4: 24 – 25
- FOLDIN L., SVENSSON S. und CEDERHOLM T. Body mass index as a predictor of 1 year mortality in geriatric patients, Clin Nutr 2000; 19: 121 – 125
- FRANKFIELD D.C., ROWE W.A. CONNEY R.N., SMITH J.S. und BECKER D. Limits of Body Mass Index to Detect Obesity and Predict Body Composition, Nutrition 2001; 17: 26 – 30
- FREEMAN R.B. Jr. MELD/PELD: One Year Later, Transplantation Proceedings 2003 35: 2425–2427
- FREEMANN RB., WIESER RH., HARPER A., McDIARMID SV., LAKE J. und EDWARDS E. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl 2002 Sep;8(9):851-858
- GALVAN O., HACKL M.J. und JOANNIDIS M. Screening des Ernährungszustandes von Patienten im Krankenhaus Ernährungsmedizin 2007;;: S6-12
- GASTACA M., Extended Criteria Donors in Liver Transplantation: Adapting Donor Quality and Recipient; Transplant Proceed. 2009, 41(3): 975-979
- GOELE K., BOSY-WESTPHAL A., KOSSEL E., GLÜER C.C., HELLER M., RÜMCKER B., und MÜLLER M.J. Relative Validität und Präzision der Bioelektrischen Impedanzanalyse zur Erfassung von Veränderungen in der Körperzusammensetzung bei adipösen Patientinnen vor und nach einer Gewichtsreduktion, Aktuel Ernaehr Med 2008;33: S284 – 290
- Haidenhain C, Heise M, Jonas S, Blu - Assieur M, Puhl G, Mitler J, Thelen A, Schmidt S, Langenrehr J und Neuhaus P; Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk for initial non function but increases the risk for ischaemic type lesions in liver transplantation – a randomized controlled trial; Transpl. Int. 2006 Sept; 19(9):738-48

HAUSS J. und FANGMANN J. Kurzfassung: „Lebertransplantation: Wen wann listen?“  
Z Gastroenterol 2002; 40: 36 – 38

HOLSTEGE A. Indikationen zur Lebertransplantation beim chronischen Leberversagen,  
Z Gastroenterol 2002; 40:891-902

ICHAH P. und SAMUEL D. Etiology and Prognosis of Fulminant Hepatitis  
in Adults, Liver transplantation 2008;14(S2):67-79

KAMATH P.S., WIESNER R.H., MALINCHOC ML, KREMERS W, THERNEAU T. M.,  
KOSBERG C. L, D'AMICO G., DICKSON E. R., und KIM W. R. A Model to Predict  
Survival in Patients With End-Stage Liver Disease, Hepatology 2001;33: 464 – 470

KHAN KM, MULIA S, KAUL R, RAATZ S et al Effect of nutrition and body composition  
on bone density after liver transplantation, Transplant Proc. 2007,39(10): 33292-  
33294

KREYMANN G., ADOLPH M. und MÜLLER M.J., Energieumsatz und Energiezufuhr, ,  
Aktuel. Ernähr. Med 2007; 32/1: 8-12

KRUKEMEYER M.G. und LISON A.E. Transplantationsmedizin – ein Leitfaden für den  
Praktiker, 2006, Walter de Gruyter GmbH & Co.KG.

KULNIK D. und ELMADFA I Assessment of the Nutritional Situation of Elderly Nursing  
Home Residents in Vienna, Ann Nutr Metab 2008: 51 – 53

KYLE U.G., GENTON L.; KARSEGARD L., SLOSMAN D.O. und PICHARD C. Single  
Prediction Equation for Bioelectrical Impedance Analysis in Adults Aged 20 – 94 Years,  
Nutrition 2001; 17: 248 – 253

KYLE U.G., MORABIA A., SLOSMAN D.O., MENSI N., UNGER P. und PICHARD C.  
Contribution of body composition to nutritional assessment at hospital admission in  
995 patients: a controlled population study, British Journal of Nutrition 2001; 86: 725  
– 731

KYLE U.G., SCHUTZ Y., DUPERTUIS Y. M. und PICHARD C. Body Composition Interpretation : Contributions of the Fat – Free Mass Index and the Body Fat Mass Index, Nutrition 2003; 19: 597 – 604

LEUENBERGER M., NUOFFER J-M. und STANGA Z. Sinnvolle laborchemische Diagnostik in der Mangelernährung, theme 2007;2: 15-19

LLOVET J.M, BURROUGHS A. und BRUIX J, Hepatocellular carcinoma, THE LANCET • Vol 362 December 6, 20031907-1917

LOK A. S. F. und MCMAHON B. J. Chronic Hepatitis B,; Hepatologie, 2001; 34,6: 1225-1241

LOPEZ P. und MARTIN P., Update On Liver Transplantation: Indications, Organ Allocation, and Long-Term Care the Mount Sinai Journal of Medicine 2006;73: S1056-1066

LUCEY M.R., NEUBERGER J. und SHAKED A. Liver Transplantation, Landes Bioscience – Vademecum 2003

LUKASKY H.C. Body Mass Index, Bioelectrical Impedance, and Body Composition, Nutrition 2001; 17: 55 – 56

MARTIN A.P, BARTELS M. HAUSS J., und FANGMANN J.; Overview of the MELD Score and the UNOS Adult Liver Allocation System, Transplantation proceeding 2007;39: 3169 – 3174

MAZZAFERRO V. Results of Liver Transplantation: With or Without Milan Criteria? Liver Transpl 2007. 13(11/2): 44-47

MONTEJO-GONZALES JC und CALVO HERNANDEZ MV et al Liver transplant. Nutritional implications. Nutr Hosp. 2008; 23/2: 34-40

MORA, S.,LEE I-M.. BURING L.E. und RIDKER P M Association of Physical Activity and Body Mass Index With Novel and Traditional Cardiovascular Biomarkers in Women, JAMA 2006;; 295/12: 1412-1419

MÜLLER M.J. und BOSYWESTPHAL A. Wie beurteile ich den Ernährungszustand bei kranken Menschen?; Aktuel. Ernaehr. Med 2003; 28: 66-71

MÜLLER M.J., BOSY-WESTPHAL A., KLAUS S., KREYMANN G., LÜHRMANN P.M., NEUHÄUSER- BERTHOLD M., NOACK R., PIRKE K.M., PLATTE P., SELBERG O und STEININGER J. Neue Referenzwerte für den Energieverbrauch – eine aktuelle Datenbank für den Ruheenergieverbrauch der deutschen Bevölkerung,; Aktuel.Ernaehr. Med 2005; 30: 63 – 68

MUTSCHLER E., GEISSLINGER G., KROEMER H.K. und SCHÄFER-KORTING M. Mutschler Arzneimittelwirkung- Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie,8. Auflage, Wiss. Verl. – Ges. 2001

NEUHAUS P. und PFITZMANN R. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation, 2. Auflage, MED-UNI Verlag, 2005

NIH consensus statement, Bioelektrical Impedance Analysisi in Body Composition Measurement; Nutrition 1996; 12: 749-759

NORMAN K., SMOLINER C., VALENTINI L., LOCHS H. und PIRLICH M. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality?, Nutr 2007(a); 23: 564 – 569

NORMAN K., STOBHÄUS N., SMOLINER C., LOCHS H.und PIRLICH M., Effekte der Ernährungstherapie auf Körperzusammensetzung und –funktion, Aktuel Ernaehr Med 2007(b); 32: 99 – 103

OOSTERLEE A. und RAHMEL A. Annual Report / Eurotransplant International Foundation.–Leiden, 2007

OTTO G. Lebertransplantation – chirurgische Techniken, Viszeralchirurgie 2004 :452 – 460.

PIRLICH M Genug auf den Rippen? Ernährungsstatus älterer Menschen – Beurteilungskriterien und Veränderungen mit zunehmendem Alter, Aktuel. Ernaehr. Med 2007; 32/2: 168 – 172

PIRLICH M. Was ist Mangelernährung? Wien. Klein. Wochenschr 2004 116/17-18: 575  
– 578

PIRLICH M., SCHWENK A., und MÜLLER M.J. DGEM – Leitlinie Enterale Ernährung :  
Ernährungsstatus, Aktuel. Ernaehr. Med 2003; 28: 10 – 25

PODINGBAUER A. und EKMEKCIOGLU C. Regulation der Nahrungsaufnahme:  
Physiologische Mechanismen und klinische Relevanz, J. Ernährungsmed 2005; 1: 22-  
29

PRATSCHKE S, LOEHE F., GRAEB C., JAUCH K. W. und ANGELE M. K. Die  
Transplantation marginaler Lebern: Ein Ausweg aus dem Organmangeldilemma?,  
Zentralbl.Chir 2009; 134(2): 107-112

PÜTZ K. und MÜLLER S-D. Mangelernährung – ein ernährungsmedizinischer Überblick,  
Ernährung & Medizin 2003; 18: 23 – 30

REDDY KS, JOHNSTON TD, PUTAM L, ISLEY M und RANJAN D. Piggyback technique  
and selective use of veno-venous bypass in adult orthotopic livertransplantation, Clin  
Transplantation 2000: 14: 370–374

ROMANO D.R, JIMENEZ,C.. RODRIGUEZ F,. LOINAZ C,. COLINA F,. URENA M.A .  
GARCIA .I., und MORENO E. Orthotopic Liver Transplantation in Alcoholic Liver  
Cirrhosis; Transplantation Proceedings 1999, 31, 2491–2493

SCHINDLER K., LUDVIK B. Methodische und praktische Aspekte der Bestimmung der  
Körperzusammensetzung, Wien Klin Wochenschr 2004; 154/13-14: 305 – 312

SCHLUGER L. K. und KLION F. M. The Indications for and Timing of Liver  
Transplantation Intensive Care Med 1999;14:109–117.

SCHMIED B.M., SAUER P., MÜLLER S.A. Probleme nach Lebertransplantation,  
Intensivmedizin up2date 3 2007, 217 – 227

SCHNEIDER A. und MOMMA M. Ernährung bei Lebererkrankung – chronische  
Leberinsuffizienz vor Lebertransplantation, Ernährung & Medizin 2007; 22: 121 – 126

SCHÜTZ T., VALENTINI L. und PLAUTH M Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN – Leitlinien 2002, *Aktuel. Ernaehr. Med* 2005; 30: 99 – 103

SHIO S., YAZUMI S., OGAWA K., HASEGAWA K., TSUJI K. und KIDA M Biliary Tract Complications: The Most Common Postoperative Complications in Living Liver Donors , *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1393 – 1398

SOLANO E., KHAKHA A., BLOCH M., . QUAN D, McALISTER V., GHENT C., WALL W., und MAROTTA P. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis, *Transplantation Proceedings* 2003, 35, 2431–2434

STANGA Z., LEUENBERGER M., GERBER A. und IMOBERDORF R. Mangelernährung: Welches ist das geeignete Screeninginstrument?, *Aktuel Ernaehr. Med* 2008

STRATTON R.J. Malnutrition: another healthy inequality;; *Proceed. of Nutrition Society* 2007; 66: 522 – 529

SUOMINEN M., MUURINEN S., ROUTASALO P., SOINI H., SUUR-USKI I., PEIPONEN A., FINNE-SOVERI H. und PITKALA KH. malnutrition and associated factors among aged residents in all nursing homes in Helsinki, *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 578 – 583

THE LANCET, 2009;373: S1083 – 1096; Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies

TILLMANN H.L. und MANNS M.P. Indikation zur Lebertransplantation, *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 104 – 106

TSCHELIESSNIGG KH., IBERER F., WASLER A., MÜLLER H. und PRENNER G. *Transplant Manual Leber* 2005

VOLKERT.D. Der Body-Mass-Index (BMI) – ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes, *Aktuel Ernaehr Med* 2006; 31: S126 – 132

WEIMANN A., BRAGA M., HARSANYI L., LAVIANO A., LJUNGQVIST O. und SOETERS P. ESPEN – Leitlinien Enterale Ernährung : Chirurgie einschließlich Organtransplantation, *Clin Nutr* 2006; 25(2): 224 – 244

WEIMANN A., JAUCH K.W., KERNEN M., HIESMAYR J M, HORBACH T., KUSE E.R. und VESTWEBER K.H. DGEM – Leitlinie Enterale Ernährung: Chirurgie und Transplantation  
Aktuel Ernaehr. Med2003; 28: 51 – 60

WEIMANN A., EBENER C., HAUSER L., HOLLAND- CUNZ S., JAUCH K.W. KERNERN M., KRÄHENBÜHL L., KUSE E.R. und LÄNGLE F. Chirurgie und Transplantation - Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM; Aktuel Ernaehr Med 2007; 32: 114 – 123

WIRTH R. und MIKLIS P Die Bioelektrische Impedanzanalyse in der Diagnostik der Malnutrition, Z Gerontol Geriat 2005; 38: 315 – 321

### **Internetadressen:**

COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY: <http://www.ctstransplant.org>

EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY:<http://www.eltr.org>]

VMC: <http://vmc.medunigraz.at> M 26 – Zirkulation, Rekonstruktion und Ersatz

WHO :<http://apps.who.int/>



## **9. LEBENS LAUF**

### **Persönliche Daten:**

Name: Carina Tamara Adunka

Adresse: Markus Pernhartstraße 13; 9500 Villach

e-mail: carinaadunka@hotmail.com

Geburtsdatum: 18.10.1982

Geburtsort: 9500 Villach

Staatsbürgerschaft: Österreich

### **Ausbildung:**

1989 – 1993 :VS Lind in Villach

1993 – 1997: BG / BRG St. Martin in Villach

1997 – 2002: BAKIP ( Bundesbildungsanstalt für Kindergartenpädagogik) in Klagenfurt

2002 – 2009: Studium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

### **Zusatzausbildungen im Rahmen des Studiums:**

#### **Freie Wahlfächer:**

- Quantitative und Semiquantitative Erfassung von Parkinsonsymptomen ( 1 WoSt, Prof. Mag Hörmann Carl, Universitätsklinik Abteilung Neurologie)
- Lyme Borreliose (4 WoSt, Univ. Prof. Dr. Aberer, Universitätsklinik Abteilung Dermatologie)
- Hygiene – Bioklimatologie (4 + 1 WoSt, Univ. Prof. Fischer, Hygieneinstitut)
- Seminar aus Innerer Medizin ( 4 WoSt., Univ. Prof. Skrabal im Krankenhaus BHB Graz)
- Phantomübung für Anästhesiologie und Notfallmedizin ( 1 WoSt. Univ. Prof. Schwarz, Universitätsklinik, Abteilung für Anästhesiologie und Notfallmedizin)

- Einführung in die konventionelle Röntgendiagnostik ( 2 WoSt. Univ. Prof Flückinger, LKH Graz West, Abteilung für Radiologie und Strahlenschutz)
- Verkehrsmedizin – Schleudertrauma der HWS ( 2 WoSt. Univ. Prof Leinzinger, Universitätsklinik für Gerichtsmedizin)
- Einführung in die Manualtherapie (1 WoSt. an der Medizinischen Uni Graz)

### **Spezielle Studienmodule:**

- klinisch – topografische Anatomie der Eingeweide (WS 04)
- modernste Methoden zur Messung der Bodycomposition (WS 05)
- klinisch – topografische Anatomie der Extremitäten (WS 06)
- case – based Learning in Klinik und Praxis (SS 08)
- Betriebswirtschaft im Gesundheitswesen (SS 08)

### **Famulaturen:**

- Juli 2004: 4 KW, LKH Villach - Unfallchirurgie
- Feber 2005: 2 KW, LKH Villach – Pathologie
- Feber 2006: 2 KW, Krankenhaus der Elisabethinen – Chirurgie
- Juli 2006: 2 KW, LKH Villach – Chirurgie
- September 2007: 2 KW, LKH Villach – Gynäkologie
- Feber 2008: 2 KW, LKH Villach – Unfallchirurgie
- März 2008: 2 KW: LKH Graz - Radiologie