

Diplomarbeit

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

Eingereicht von

Barbara Maria Telsnig

0213253

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

Graz, am

Unterschrift

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	Querschnitt (des Zylinders)
ALG	Antilymphozytenglobulin
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ATG	Antithymozytenglobulin
AUROC	Area Under Receiver Operating Characterstics
BCM	Body Cell Mass
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Body Mass Index
C	Kohlenstoff
C	Körperkompartiment
Ca	Kalzium
CD25	Cluster of Differentitation
CD3	Cluster of Differentitation
Cl	Chlorid
CMV	Cytomegalie Virus
CVD	Cardiovascular Disease
CVVHD	Kontinuierliche venö- venöse Hämodialyse
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECM	Extrazelluläre Masse
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenation
EGEM	Europäische Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

EZF	Extrazelluläre Flüssigkeit
EZS	Extrazelluläre feste Bestandteile
FFM	Fat Free Mass
FM	Fat Mass
GVP	Graftvaskulopathie
H	Wasserstoff
HTX	Herztransplantation
IABP	Intra-aortale-Ballon-Pumpe
IMPDH	Inosinmonophosphat – Dehydrogenase
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IVNAA	In vivo Neutronenaktivierungsanalyse
K	Kalium
L	Länge (des Zylinders)
MMF	Mycophenolat Mofetil
MNA	Mini Nutritional Assessment
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
N	Natrium
n.s.	Nicht signifikant
Na	Natrium
NRS	Nutritional Risk Screening
NYHA	New York Heart Association
O	Sauerstoff
P	Phosphor
R	Resistance

SGA	Subjective – Global – Assessment
TBF	Total Body Fat
TBW	Total Body Water
TGF- β	Tumor Growth Factor
THF	Trizepshautfalte
VO2 max	maximale Sauerstoffaufnahme
WC	Waist Circumference
WCR	Waist Chest Ratio
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist Hip Ratio
Xc	Reactance
Z	Impedanz (Zylinder)
φ	Phasenwinkel

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abb. 1: Kriterien für Unter- und Mangelernährung	33
Abb. 2: 2-, 3- und 4- Kompartiment- Modell der Körperzusammensetzung	54
Abb. 3: Der Zusammenhang zwischen Impedanz Z, Resistance R, Reactance Xc und dem Phasenwinkel φ	56

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	6
1.1. Die Herztransplantation	6
1.1.1 Die Entwicklung der Herztransplantation.....	6
1.1.2 Indikationen und Kontraindikationen zur Herztransplantation	8
1.1.2.1 Akute Ereignisse.....	8
1.1.2.2 Chronische Herzkrankheit	8
1.1.2.3 Kontraindikationen zur Herztransplantation	9
1.1.3 Chirurgische Technik der orthotopen Herztransplantation	11
1.1.3.1 Herztransplantation nach Lower und Shumway.....	11
1.1.3.2 Herztransplantation mit bikavaler Anastomosierung.....	12
1.1.3.3 Komplette atrioventrikuläre Herztransplantation	13
1.1.4 Heterotope Herztransplantation	13
1.1.5 Komplikationen und postoperatives Management nach Herztransplantation	14
1.1.5.1 Früh postoperative Komplikationen	14
1.1.5.1.1 Pumpversagen	14
1.1.5.1.2 Rechtsherzversagen	15
1.1.5.1.3 Rhythmusstörungen	16
1.1.5.1.4 Nierenfunktion.....	17
1.1.5.1.5 Infektionen.....	18
1.1.5.2 Abstoßungsreaktionen.....	18

1.1.5.2.1 Akute Abstoßungsreaktion	19
1.1.5.2.2 Chronische Abstoßungsreaktion	20
1.1.5.3 Spätkomplikationen	22
1.5.3.1 Hypertonus.....	22
1.1.5.3.2 Leber	23
1.1.5.3.3 Niere	23
1.1.5.3.4 Stoffwechselstörungen nach Herztransplantation	24
1.1.5.3.5 Maligne Erkrankungen	25
1.2 Immunsuppressive Therapie nach Herztransplantation	26
1.2.1 Induktionstherapie	26
1.2.2 Erhaltungstherapie	28
1.3 Mangelernährung.....	32
1.3.1 Einleitung und Definition.....	32
1.3.2 Folgen von Mangelernährung	35
1.3.3 Screeninginstrumente zur Diagnostik einer Mangelernährung.....	38
1.3.3.1 Subjective- Global Assesment (SGA)	39
1.3.3.2 Mini Nutritional Assessment (MNA)	39
1.3.3.3 Nutritional Risk Screening (NRS) - ESPEN	40
1.4 Ernährungsmedizinische Aspekte nach Herztransplantation	41
1.4.1 Früh- prä- und postoperative Phase.....	41
1.4.2 Ernährungsempfehlung nach Transplantation.....	42
2. MATERIAL UND METHODEN.....	44

2.1 Body Mass Index	44
2.1.1 Einleitung und Definition.....	44
2.1.2 Interpretation und Normwerte.....	45
2.1.3 Interpretation von Malnutrition mittels BMI	46
2.1.4 Limitationen und Fazit	48
2.2 Bioimpedanz Messung (BIA)	50
2.2.1 Einleitung	50
2.2.2 Untersuchung der Körperzusammensetzung	51
2.2.3 Physikalische Grundlagen.....	54
2.2.4 Voraussetzungen für die Durchführung der Untersuchung	57
2.2.5 Parameter zur Beurteilung einer Mangelernährung im Rahmen der Bioimpedanzanalyse	58
2.2.6 Beurteilung des Mangelernährungsrisikos für Patienten – Standard an der Universitätsklinik für Chirurgie Graz derzeit	60
2.3 Studienteilnehmer	61
2.3.1 Patientenrekrutierung	61
2.4 Durchführung der Bioimpedanzmessung (BIA- Messung) im Rahmen der Studie	63
2.5 Definition von Mangelernährung im Rahmen der Studie.....	65
2.6 Statistische Auswertung.....	66
3. RESULTATE	67
3.1 Studienteilnehmer.....	67

3.2 Grundcharakterisierung der eingeschlossenen Patienten.....	68
3.3 Patientencharakterisierung durch den Transplantationszeitpunkt.....	72
3.4 Prävalenz von Mangelernährung anhand der erhobenen anthropometrischen Parameter	76
3.5 Vorkommen von Mangelernährung in Bezug auf den Transplantationszeitpunkt.....	77
3.6 Korrelation einzelner Variablen.....	80
3.6.1 Zusammenhang zwischen Phasenwinkel und Albumin.....	80
3.6.2 Zusammenhang zwischen BMI und Phasenwinkel	81
3.6.3 Zusammenhang zwischen BMI und Phasenwinkel	81
3.7 Lineare Regressionsanalyse.....	83
3.8 Logistische Regression.....	84
3.9 Prognostische Wertigkeit der Parameter	85
Zur Analyse der prognostischen Aussagekraft der einzelnen Messparameter hinsichtlich Mangelernährung definiert durch einen Phasenwinkel unter 4 Grad wurde die ROC Analyse benutzt.....	85
3.9.1 Albumin- Phasenwinkel- Mangelernährung.....	85
3.9.2 BMI- Phasenwinkel- Mangelernährung	86
4. DISKUSSION	88
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	99
6. SUMMARY	101
7. LITERATURSVERZEICHNIS	103

8. ANHANG	113
8. LEBENSLAUF	114

1. EINLEITUNG

1.1. Die Herztransplantation

1.1.1 Die Entwicklung der Herztransplantation

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts zeigten Mediziner ein verstärktes Interesse für die Transplantation. In dieser Zeit schuf Alexis Carrel (1873 – 1944) mit seinen Studien und Experimenten, seiner entwickelten Gefäßnahttechnik sowie der ersten heterotopen Herztransplantation im Hundemodell, eine wichtige Basis für die Durchführung von Transplantationen. „Zusammen mit Charles C. Guthrie veröffentlichte er das Werk „The transplantation of veins and organs“, das bis heute als Eckpfeiler der Gefäß- und Transplantationschirurgie gilt.“ [SCHMID, HIRT und SCHELD 2009, S 1]

In den 30er Jahren wurden Carrels Experimente durch F.C. Mann fortgesetzt. Dieser beschrieb als erstes eine Abstoßungsreaktion und erkannte somit, dass die postoperative Kardioplegie nicht auf chirurgische Fehler zurückzuführen war.

Im Jahre 1953 wurde von Neptune und Mitarbeitern die Technik der orthotopen kompletten atrioventrikulären Herztransplantation publiziert, diese konnte jedoch erst nach Einführung der Herz- Lungen- Maschine klinisch durchgeführt werden. [NEPTUNE, COOKSON, MAILEY, APPLER und RAJKOWSKI 1953; BEYERSDORF, MARTIN 2005; SCHMID et al 2009]

1960 erarbeiteten Norman Shumway und Richard Lower die operative Technik für eine orthotope Herztransplantation. [DONG, GRIEPP, STINSON und SHUMWAY, 1972] Bis heute ist diese Technik unter der Bezeichnung „Standard- Technik“ die am meisten verwendete Operationstechnik in der Herztransplantation.

Die erste humane Herztransplantation wurde von Christian Barnard am 3. Dezember 1967 im Grootte- Schuur- Krankenhaus in Kapstadt durchgeführt. [BARNARD 1995]

Bedingt durch Probleme mit Abstoßungen, postoperativen Infektionen und der beeinträchtigten Lebenserwartung und Lebensqualität war der Erfolg der Herztransplantationen ursprünglich begrenzt.

Mittlerweile ist sie – nach Verbesserung der immunsuppressiven Therapie – die effektivste Therapie für Patienten, die sich im Endstadium einer Herzerkrankung befinden, die durch eine adäquate medikamentöse, interventionelle oder chirurgische Maßnahme nicht signifikant verbessert werden kann. [VEGA, MOORE, MURRAY, CHEN, JOHNSON und DYKE 2009]

Durch eine Optimierung der Immunsuppression, sowie Prophylaxe und Behandlung von postoperativen Infektionen, hat sich das Überleben von Patienten nach einer Herztransplantation deutlich verbessert. Derzeit liegt die 5 Jahres Überlebensrate bei 75%. [ZIMPFER, ZUCKERMANN, WIESELTHALER, KOCHER, CZERNY, MÜHLBAUER, RÖDEL, PACHER, HÜLSMANN, WOLNER und GRIMM 2004]

„Mitte der 90er- Jahre wurden weltweit bis zu 4000 Herzen pro Jahr transplantiert.“ [SACK, DENGLER 2008, S.50]

1.1.2 Indikationen und Kontraindikationen zur Herztransplantation

„Die klassische Indikation zur Herztransplantation ist die irreversible Herzerkrankung im Endstadium (NYHA IV) mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von 6-12 Monaten bzw. einer geschätzten Ein- Jahres- Überlebensrate ohne Herztransplantation von <50%.“

[SCHMID et al 2004, S 35]

1.1.2.1 Akute Ereignisse

Obwohl der Terminus Endstadium einer Herzerkrankung auf einen chronischen Prozess hindeutet, ist dies nicht zwangsläufig immer der Fall. Annähernd 5% der Patienten, bei denen eine Herztransplantation durchgeführt wird, präsentieren ein akut fulminantes Herzversagen, einen kardiogenen Schock, einen komplizierten Herzinfarkt oder eine Myokarditis. Manche Patienten entwickeln diese Symptome auch nach einer Herzoperation (Postkardiotomie Syndrom). Bei einem Teil der Patienten kann sich das angeschlagene Herz wieder regenerieren. Geschieht dies jedoch nicht, stellt die Herztransplantation die einzige Überlebensoption dar. [SCHMID et al 2009]

1.1.2.2 Chronische Herzkrankheit

Eine chronische Herzinsuffizienz nach ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie ist die häufigste Indikation für eine Herztransplantation. Etwa 90% der Patienten werden im Rahmen dieses kardialen Geschehens transplantiert. [CTS; EUROTRANSPLANT]

Nur einen kleinen Prozentsatz an Indikationen betreffen seltenere Formen von Herzerkrankungen wie zum Beispiel eine restriktive Kardiomyopathie und kongenitale oder valvuläre Herzerkrankungen. [MACDONALD 2008]

Eine Grundlage der Indikationsstellung für eine Herztransplantation bilden Belastungstests, da eine progrediente Abnahme der Belastbarkeit des Herzens das Hauptsymptom der Herzinsuffizienz darstellt. Bei einer durchgeführten Spiroergometrie, wird eine maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) von $<10ml/kg/min$ als Transplantationsindikation akzeptiert. Dabei sollte die anaerobe Schwelle erreicht werden. Bereits bei einem VO_2max von $10-14ml/kg/min$ sind Patienten in ihrem Alltagsleben eingeschränkt und werden somit als mögliche Kandidaten angesehen.

Der VO_2max - Wert ist von zahlreichen Einflussgrößen abhängig und kann nicht als Absolutwert betrachtet werden. Ein Beta-Blocker oder eine andere Medikation zur Behandlung der Herzinsuffizienz kann die Prognose verbessern, auch wenn der VO_2max -Wert bei $10-14ml/kg/min$ liegt. [SCHMID et al 2009]

1.1.2.3 Kontraindikationen zur Herztransplantation

Generell haben sich die Kontraindikationen seit dem Beginn des Transplantationsprogrammes stark geändert. Das Alterslimit für Transplantationen ist von 55 Jahren auf 70 Jahre angehoben worden, da eine retrospektive Analyse bewiesen hat dass Patienten im Alter von 60 Jahren bis 65 Jahren das identische Langzeitüberleben haben wie jüngere Patienten. [ZUCKERMANN und WOLNER 2004; JONGE, KIRKELS, KLÖPPING, LAHPOR, CALISKAN, MAAT, BRÜGEMANN, ERASMUS, KLAUTZ;

VERWEY, OOMEN, PEELS, GOLÜKE, NICASTIA, KOOLE, und BALD 2008, ZUCKERMANN, WOLNER 2004]

Zu den absoluten Kontraindikationen gehört eine fixierte pulmonale Hypertonie

($> 250 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$) beim Empfänger. Aufgrund eines drohenden Rechtsherzversagens des nicht adaptierten Spenderherzens stellt sie eine der wichtigsten Kontraindikationen dar. Malignome zählen ebenfalls zu den absoluten Kontraindikationen, da die postoperativ eingeleitete Immunsuppression das Tumorwachstum begünstigen würde. [SACK, DENGLER 2008; SCHMID et al 2009]

Weitere Kontraindikationen sind bestehende akute oder chronische Infektionen, akute psychiatrische Erkrankungen, florider Drogenabusus, oder Alkoholkonsum und ein manifester Diabetes mellitus mit irreversiblen Endorganschäden (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie).

[TSCHELISSNIGG 2005; SCHMID et al 2009; BEYERSDORF, MARTIN 2005]

In Bezug auf das Rauchen demonstrierten kleine Studien eine zunehmende Inzidenz von koronaren Graft- Vaskulopathien und Malignomen bei Patienten, die nach der Transplantation wieder zum Rauchen zurückgekehrt sind. Der aktive Gebrauch von Tabak während den vorangegangenen sechs Monaten ist ein Risikofaktor für ein schlechtes Outcome nach Herztransplantation.

Komorbiditäten (wie beispielsweise Nikotinabusus, Niereninsuffizienz, Adipositas und andere) haben zusätzlich einen wichtigen Einfluss auf die Entscheidung, ob ein Patient für eine Transplantation akzeptiert wird oder nicht. Alle Komorbiditäten, die Einfluss auf die

Prognose nach einer Transplantation haben, sollten genau und individuell erhoben werden. [JONGE et al 2008]

1.1.3 Chirurgische Technik der orthotopen Herztransplantation

Noch heute ist die übliche Technik der Herztransplantation auf Lower und Shumway zurückzuführen. [DONG et al 1972]

„Überlebensraten von mehr als 80% nach einem Jahr und über 50% nach 10-Jahren und einer objektiv und subjektiv hervorragenden Leistungsfähigkeit des Patienten erreicht keine andere Therapie.“ [SACK, DENGLER 2008, S. 50; AMERICANHEART]

1.1.3.1 Herztransplantation nach Lower und Shumway

Bei dieser Technik werden insgesamt vier Anastomosen in fortlaufender Nahttechnik benötigt. Die Dauer eines komplikationslosen Implantationsverlaufes beträgt circa 30-60 Minuten.

Nach Zugang über eine mediane Sternotomie, Perikardiotomie und anschließendem Anschluss an die Herz Lungen Maschine, wird das erkrankte Herz exzidiert. Die Exzision erfolgt an der Klappenebene der Aorta und Pulmonalarterien, entlang der Crista terminalis, dem intraatrialen Septum, bis hin zum Sinus coronarius. Der linke Ventrikel wird anschließend knapp unter der Mitralklappe abgesetzt und das Organ kann entnommen werden. Die Implantation des Spenderorgans beginnt mit der Anastomosierung des linken Vorhofs in fortlaufender Nahttechnik im Bereich des linken Herzhofs. Hier wird das Spenderherz, bei dem die Gewebebrücken zwischen den Venae

pulmonales entfernt worden sind, in ein kaltes Tuch eingepackt und der linke Vorhof mit einer fortlaufenden Naht eingenäht. Im Bereich des interatrialen Septums erfolgen die abschließenden Nähte. Anschließend wird der rechte Vorhof vom Spenderherzen von der Mündung der unteren Hohlvene in Richtung Herzohr passend inzidiert. Am interatrialen Septum beginnt die Anastomosierung, die an der Lateralwand des rechten Vorhofes ihr Ende findet.

Für die Anastomosierung der Pulmonalarterie sollten die Gefäßstümpfe so kurz wie möglich gehalten werden um ein eventuell späteres Knicken der Arterien zu vermeiden. Die aortale Anastomose sollte im Gegensatz zur Pulmonalanastomose lang gehalten werden. Sollte es zu Blutungen in der Rückwand der Pulmonalisnaht kommen kann diese besser gestillt werden. Somit ist die Implantation abgeschlossen und nach sorgfältiger Entlüftung kann die Aortenklemme gelöst werden und die Perfusion des Organs beginnen. [SCHMID et al 2009; BEYERSDORF, MARTIN 2005]

1.1.3.2 Herztransplantation mit bikavaler Anastomosierung

Die Technik der bikavalen Anastomosierung unterscheidet sich von der Standardtechnik vor allem durch die Anzahl der Anastomosen. Anstelle der Vorhofanastomose erfolgt eine separate Anastomose an der Vena cava superior und inferior.

Im Gegensatz zur Standardtechnik wird bei der Exzision des Empfängerherzens die Rückwand des linken Vorhofs belassen, wobei jedoch der rechte Vorhof komplett reseziert wird. Beginnend mit der linksatrialen Anastomosierung folgt die Anastomosierung der Venae cavae.

Zum Schluss wird die Pulmonalarterie und die Aorta in gleicher Weise wie bei der von Lower und Shumway beschriebenen Technik anastomosiert. [SCHMID et al 2009; BEYERSDORF, MARTIN 2005]

1.1.3.3 Komplette atrioventrikuläre Herztransplantation

Es werden insgesamt 6 Anastomosen genäht - die linken Venae Pulmonales und die rechten Venae pulmonales werden seitengetreunt anastomosiert. Anschließend folgen die Anastomosen in folgender Reihenfolge: Vena cava inferior, Pulmonalarterie, Aorta ascendens und Vena cava superior.

Bei dieser Technik muss bei der Entnahme des Spenderorgans bereits die geplante Operationstechnik berücksichtigt werden. Bevor das Spenderherz implantiert wird, wird die gesamte Rückwand des linken und rechten Vorhofs entfernt, sodass die Mündungen der Venae pulmonales, und die Stümpfe der Vena cava inferior und Vena cava superior erhalten bleiben. [SCHMID et al 2009, BEYERSDORF, MARTIN 2005]

1.1.4 Heterotope Herztransplantation

Hier wird das erkrankte Herz belassen und zusätzlich ein Spenderherz, ein sogenanntes "Huckepack"- Herz, implantiert. Diese Technik wurde 1974 von Losman und Barnard entwickelt, ist jedoch weitestgehend obsolet. [BEYERSDORF, MARTIN 2005]

1.1.5 Komplikationen und postoperatives Management nach Herztransplantation

1.1.5.1 Früh postoperative Komplikationen

In der postoperativen Frühphase des Herztransplantierten steht einerseits das auf die Besonderheiten des transplantierten Herzens angepasste Kreislaufmanagement, und andererseits die Einleitung der Immunsuppression sowie die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Abstoßungsreaktionen im Vordergrund. Durch die vor allem anfänglich hohe immunsuppressive Therapie und das damit verbundene Risiko für nosokomiale Infektionen ist eine Isolation der Patienten in der frühen postoperativen Phase unbedingt notwendig. [SACK, DENGLER 2008; BEYERSDORF, MARTIN 2005; SCHMID et al 2009;]

Vor allem in den ersten 24- 48 Stunden stehen chirurgisch hämodynamische Schwierigkeiten im Vordergrund, auf diese in den nächsten Abschnitten näher eingegangen wird. [TSCHELIESSNIGG et al 2005]

1.1.5.1.1 Pumpversagen

In der postoperativen Phase ist ein hämodynamisches sowie rhythmologisches Monitoring lebensnotwendig, da das Kreislaufsystem des frisch transplantierten Patienten, bedingt durch die vorausgegangene Herzerkrankung, die Belastung durch Mediatorstoffe intraoperativ und durch die operationsbegleitende Anämie und Hypothermie stark beansprucht ist.

Das Pumpversagen bzw. Low- Output- Syndrom stellt somit das häufigste, durch falsche Hämodynamik verursachte Problem nach einer Herztransplantation dar. [SCHMID et al 2004]

Am häufigsten kommt es zu einer globalen schlechten myokardialen Kontraktilität, weshalb, abhängig von der initialen Grafffunktion, immer positiv inotrope Substanzen verabreicht werden. Zur Unterstützung der Herzfunktion benötigen die Patienten initial Katecholamine und speziell zur Erhöhung der myokardialen Kontraktilität werden Phosphodiesterase- Inhibitoren und Calcium Sensitizer eingesetzt. Tritt eine schwere Pumpfunktionsstörung durch zum Beispiel ein Nichtansprechen auf die Therapie auf, können eine IABP (intra- aortale- Ballon- Pumpe) oder ECMO (Extrakorporale Membranoxygenation) implantiert werden. [BEYERSDORF, MARTIN 2005; SCHMID et al 2009]

1.1.5.1.2 Rechtsherzversagen

„Registry data from the international Society of Heart and Lung Transplantation show that, despite advances in perioperative management, right ventricular (RV) dysfunction accounts for 50% of all cardiac complications and 19% of all early deaths in patients after heart transplantation.“ [STOBIERSKA- DZIERZEK, AWARD und MICHLER 2001, S 923]

Als Ursache für das Rechtsherzversagens wird vor allem die pulmonale Hypertonie in Verbindung mit dem erhöhten pulmonalarteriellen Widerstand des Empfängers gesehen. Generell ist der rechte Ventrikel für Ischämie- oder Reperfusionsschäden anfälliger als der linke Ventrikel. [BEYERSDORF, MARTIN 2005; SCHMID et al 2009]

Um einer Überdehnung des rechten Ventrikels entgegenzuwirken, wird der zentrale Venendruck auf Werte zwischen 8 und 12 mmHg und die Herzfrequenz auf 100-120/min eingestellt.

Die Therapie des Rechtsherzversagens ist weitgehend identisch mit der des globalen Pumpversagens. Im Vordergrund steht eine selektive Senkung des Pulmonalgefäßwiderstandes mit gleichzeitiger Gabe von positiv inotropen Substanzen.

Zur Unterstützung des rechten Ventrikels werden vor allem β -adrenerge-Substanzen eingesetzt, aber auch Phosphodiesterase-Inhibitoren. Nitrate senken primär die rechtsventrikuläre Nachlast, wobei bei deutlich erhöhtem pulmonalen Gefäßwiderstand zusätzlich ein inhalatives Stickoxid appliziert wird.

Bei drohendem Rechtsherzversagen können zusätzlich Ca-Sensitizer verwendet werden, oder als ultima ratio kann die Implantation eines rechtsventrikulären Kreislaufunterstützungssystems erfolgen. [BEYERSDORF, MARTIN 2005]

„Die Inzidenz eines refraktären Rechtsherzversagens nach einer HTx wird in der Literatur mit 2-3% angegeben. Weiterhin steigt diese Inzidenz bei Patienten, die vor der HTx eine mechanische Kreislaufunterstützung zur Überbrückung bekommen haben, bis zu 20% an.“ [YEREBAKAN, MARTIN, YOSHIMOTO, SIEPE, DERJUNG, BENK, KRAUSE, CELIK, SARAI und BEYERSDORF, MARTIN 2005, S 2]

1.1.5.1.3 Rhythmusstörungen

In der frühen postoperativen Phase nach Herztransplantation kommt es häufig zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen, weshalb die Patienten intraoperativ mit sequentiellen, epikardialen Schrittmachelektroden versorgt werden. Um eine

Überdehnung des rechten Ventrikels zu vermeiden, werden Patienten in der ersten Phase nach einer Herztransplantation mit der Herzfrequenz eher hochgehalten.

Nach Herztransplantation finden sich häufig Dysfunktionen des Sinusknotens, die klinisch in Form einer Bradykardie imponieren. Supraventrikuläre Tachykardien kommen im Gegensatz zu ventrikulären Tachykardien häufiger vor. [BEYERSDORF, MARTIN 2005]

Rhythmusstörungen, insbesondere Vorhoffarrhythmien, können unter anderem auch Zeichen einer Abstoßung sein. [KRUKEMEYER, LISON 2006]

1.1.5.1.4 Nierenfunktion

Eine mehr oder weniger ausgeprägte Niereninsuffizienz, welche meist durch die jahrelange Herzinsuffizienz bedingt ist, kann sich durch die Gabe von Katecholaminen und nephrotoxischen Substanzen (Cyclosporin, Tacrolimus) verschlimmern. Postoperativ herrscht beim Patienten ein Überschuss an freiem Wasser, weshalb eine adäquate Diurese zur Vermeidung eines Rechtsherzversagens anzustreben ist. Wird mit einem Schleifendiuretikum nicht die optimale Wirkung erzielt, kann auch atriales natriuretisches Peptid (ANP) verabreicht werden. Stellt sich trotz dieser Gabe keine suffiziente Diurese ein, wird in der Regel mit einer kontinuierlichen CVVHD (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse) begonnen.

Allgemein ergibt sich eine gute Prognose der akuten Niereninsuffizienz nach einer Herztransplantation. [BEYERSDORF, MARTIN 2005]

1.1.5.1.5 Infektionen

„ Bakterielle und virale Infektionen kommen mit einer Häufigkeit von etwa 20-30% bei Herztransplantierten vor, Pilzinfektionen sind mit 5-15% seltener.“ [SCHMID et al 2009, S 135]

Vor allem in der akut postoperativen Phase, welche 30 Tage nach Transplantation endet, sind bakterielle sowie auch Pilzinfektionen zu beobachten. Im Rahmen der Induktionstherapie sinkt die Lymphozytenzahl auf unter 100/ μ l, weshalb in dieser kritischen Phase eine antibiotische Prophylaxe mit einem Breitbandantibiotikum erfolgt.

Opportunistische Pathogene, wie beispielsweise CMV, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jirovecii oder Schimmelpilze, manifestieren sich meist in der Periode vom 2. bis zum 6. Monat.

Kein wesentlich erhöhtes Infektionsrisiko weisen Transplantatpatienten in der Spättransplantationsphase auf. Kommt es jedoch zu einer Intensivierung der Immunsuppression im Rahmen einer akuten Abstoßung, wird wiederum ein erhöhtes Infektionsrisiko beobachtet werden. [SCHMID et al 2009; BEYERSDORF, MARTIN 2005]

1.1.5.2 Abstoßungsreaktionen

Ehestmögliche Abstoßungsdiagnostik und -behandlung sind in der früh postoperativen Phase für das Graftüberleben entscheidend. Klinische Anzeichen einer Abstoßung können fehlen oder sich in uncharakteristischen Beschwerden äußern, wie zum Beispiel Luftnot, innere Unruhe, Gereiztheit, Gewichtszunahme oder Beinödeme.

Aus diesem Grund basiert die Diagnostik in der Frühphase nach Transplantation auf der Durchführung von Myokardbiopsien, welche nach wie vor als sog. Goldstandard gelten. Um den Stichprobenfehler auf unter 2% zu senken werden 4-6 Myokardbiopsien entnommen. [SCHMID et al 2009]

1.1.5.2.1 Akute Abstoßungsreaktion

„Die akute Abstoßung ist ein komplexes immunologisches Phänomen- bedingt durch zelluläre Interaktionen, die durch eine ganze Reihe von Mediatoren vermittelt werden.“
[SCHMID et al 2009,S 93]

Nur wenige Medikamente stehen zur Prävention und Therapie dieses komplexen Geschehens zur Verfügung. Einerseits können diese Medikamente unspezifisch breit wirken und andererseits wirken sie auch nur punktuell. Eine optimale Medikation besteht darin die Abstoßung mit Hilfe der Immunsuppressiva, so gut wie möglich zu kontrollieren, ohne den Organismus mit ihren Nebenwirkungen in Gefahr zu bringen. [SCHMID et al 2009]

Generell wird im Rahmen der akuten Abstoßung eine akut vaskuläre, eine akut zelluläre und eine hyperakute Abstoßung beschrieben.

Im Weiteren wird jedoch nur auf die akut zelluläre Abstoßung eingegangen, da die akut vaskuläre noch immer kontrovers diskutiert wird und die hyperakute extrem selten vorkommt.

In Bezug auf die akute zelluläre Abstoßung gibt es mehrere Grading- Systeme, wobei sich seit 1990 die internationale Klassifikation der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) durchgesetzt hat.

In den letzten Jahren wurden die Abstoßungsgrade 1A, 1B und 2 (Unterscheidung ist kaum von klinischer Relevanz) zusammengefasst und ein vereinfachtes Grading- System im Jahre 2004 vorgestellt.

Entwickelt sich beim Patienten, trotz Erhaltungssimmunsuppression eine Abstoßung wird die Therapie je nach Grad der Abstoßung eingeleitet. Diese Abstoßungstherapie reicht von der Erhöhung der Basisimmunsuppression über eine erhöhte Gabe von Prednisolon bis zur intravenösen Kortisongabe. Zusätzlich können polyzyklische oder monoklonale T-Lymphozyten und Methotrexat zum Einsatz kommen. [SCHMID et al 2009]

1.1.5.2.2 Chronische Abstoßungsreaktion

Die chronische Abstoßung wird im histologischen Bild durch eine Transplantatvaskulopathie verkörpert. [BEYERSDORF, MARTIN 2005]

„ Die Graftvaskulopathie (GVP) stellt mit einer Inzidenz von ca. 10% im ersten postoperativen Jahr und von 30-40% in den ersten 5 postoperativen Jahren einen wichtigen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität von Patienten nach Herztransplantation im Langzeitverlauf dar.“ [OLARIU,TENDERICH, ZITTERMANN, WLOST und KÖRFER 2008, S 31]

Eine ausgeprägte, fortgeschrittene Transplantatvaskulopathie ist nicht selten die Ursache für eine Retransplantation und stellt somit einen wichtigen Risikofaktor für das Langzeitüberleben dar.

Pathogenetisch unterscheidet sich die Graftvaskulopathie von der traditionellen Arteriosklerose. Sie manifestiert sich als aggressive Form einer koronaren Gefäßerkrankung im Spenderorgan, und weiters kommt es zu einer diffusen Beeinträchtigung der Koronararterien. [OLARIU et al 2008; BEYERSDORF, MARTIN 2005]

Generell unterscheidet man zwischen immunologischen und nicht immunologischen Faktoren in der Pathogenese der GVP.

Die Therapie der Graftsklerose ist sehr unbefriedigend. Bedingt durch die diffuse Verdickung der Gefäße ist eine Revaskularisierung unmöglich und Bypass Operationen sind mit einem hohen perioperativen Risiko verbunden. Die ultima ratio in der Therapie der Graftsklerose stellt die Retransplantation dar.

Therapeutisch stehen präventive Maßnahmen (lipidsenkende Medikamente, diätische Maßnahmen, Optimierung der Immunsuppression etc.) im Vordergrund. [OLARIU et al. 2008; GÖRLER, HAVERICH 2004; SCHMID et al 2009]

Durch eine -am besten jährlich durchgeführte Koronarangiografie- kann die Graftsklerose mit Sicherheit nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Weiters wird bei unklaren Befunden mit Hilfe des intrakoronaren Ultraschalls eine direkte Bildgebung der Gefäßwand erreicht. [BEYERSDORF, MARTIN 2005]

1.1.5.3 Spätkomplikationen

Im ersten Jahr nach der Transplantation stehen neben dem primären Graftversagen vor allem Abstoßungsreaktionen und Infektionen an der Spitze der Todesursachen.

Im Langzeitverlauf stehen als Todesursache zunehmend Nebenwirkungen der Immunsuppression im Vordergrund. [OLARIU et al 2008]

1.5.3.1 Hypertonus

Nach der Transplantation kommt es bei nahezu allen Patienten zu einem übermäßigen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. [STANEK 2002, SANCHES-LAZARO, MARTINEZ-DOLZ, ALMENAR-BONET, MORO-LOPEZ, AGÜERO, ORTIZ-MARTINEZ, IZQUIERDO and SALVADOR 2008]

„In weniger als 2 Monaten bedürfen 38-92% bereits einer antihypertensiven Therapie, in 6 Monaten sind es >90%.“ [STANEK 2002, S 15]

Pathophysiologisch ist die Hypertonie nach Transplantation auf verschiedene Faktoren zurückzuführen, wobei die üblichen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, etc.) hier keine Rolle spielen.

Beim durch Cyclosporin A verursachten Hochdruck kommt es bedingt durch eine renale Vasokonstriktion und Volumenretention, zu einem Anstieg des Blutdruckes. Der ebenfalls abnorm erhöhte periphere Gefäßwiderstand ist auf die vasokonstriktorische Komponente von Cyclosporin A zurückzuführen. Zusätzlich kann der Hypertonus durch den Verlust des Barorezeptorsignals aufgrund der kardialen Denervation bedingt sein.

Therapeutisch kann der Hypertonus medikamentös, aber auch nicht medikamentös gesenkt werden, wobei eine Beherrschung im Langzeitverlauf gut realisierbar ist.

[SCHMID et al 2009; STANEK 2002]

1.1.5.3.2 Leber

Insgesamt sind Leberfunktionsstörungen selten, können jedoch durch sehr hohe Cyclosporinspiegel im Blut ausgelöst werden, und infolgedessen sind nach Reduktion der Cyclosporindosis solche Veränderungen fast immer reversibel. Ein rasanter Anstieg des Bilirubinspiegels und der Serumleberenzyme kann auf eine hepatotoxische Situation hinweisen. [SCHMID et al 2009]

1.1.5.3.3 Niere

Ein bekanntes Problem der Langzeitimmunsuppression ist die Nephrotoxizität von Calcineurininhibitoren, wie Cyclosporin A und Tacrolimus. Andere nephrotoxische Substanzgruppen, wie zum Beispiel nichtsteroidale Antirheumatika, Kontrastmittel oder Amphotericin B, können in Verbindung mit Calcineurininhibitoren die Nephrotoxizität potenzieren. [GÖRLER, HAVERICH 2004; SCHMID et al 2009]

„Nach einer Untersuchung von Pethig et al liegt die Rate einer bedeutsamen Niereninsuffizienz (definiert als Serumkreatinin >3mg/dl) bei 1,1% innerhalb des 1.Jahres, 2,9% 1-5 Jahre und 6,6% 5-10 Jahre nach HTX. Der Anteil dialysepflichtiger Patienten (die postoperative Phase ist unberücksichtigt) steigt in den entsprechenden Beobachtungszeiträumen von 0,07 über 0,6% auf 1,7%. „ [GÖRLER, HAVERICH 2004, S697]

Bei einem deutlichen Anstieg des Serumkreatinins sollte auf mTOR- Inhibitoren wie zum Beispiel Sirolimus oder Everolimus gewechselt werden. [GÖRLER, HAVERICH 2004; SCHMID et al 2009; BEYERSDORF, MARTIN 2005]

1.1.5.3.4 Stoffwechselstörungen nach Herztransplantation

Bedingt durch die hochdosierte Kortikosteroidapplikation kommt es häufig zum Auftreten von Stoffwechselveränderungen. Typische Langzeitnebenwirkungen der Kortikosteroidtherapie treten weniger häufig auf, da die Abstoßungsphase nur kurzfristig mit hohen Dosen behandelt werden muss. [SCHMID et al 2009]

Bei circa 50% der Patienten nach Herztransplantation sind im Langzeitverlauf erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte zu beobachten. Die Hyperlipoproteinämie wird meist medikamentös mit Statinen behandelt, da diese wenige Interferenzen mit Cyclosporin A und Tacrolimus aufweisen und zusätzlich kein erhöhtes Risiko einer Myositis bzw. Rhabdomyolyse nach sich ziehen. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie können diätetische Maßnahmen angestrebt werden.

Etwa 35% der Patienten leiden 2-5 Jahre nach der Herztransplantation an Diabetes mellitus.

„Mit einem neu nach HTx aufgetretenen Diabetes mellitus kann unter Cyclosporintherapie in ca. 4-6%, unter Tacrolimus in 10-15% gerechnet werden.“ [KRUKEMEYER, LISON 2006, S 142]

Einige Patienten entwickeln innerhalb der ersten Jahre nach Transplantation eine Osteoporose, welche neben Schmerzen auch zu Frakturen oder Hüftkopfnekrosen führen kann. Kalzium/Vitamin- D3- Präparate oder Bisphosphonate können prophylaktisch zur Therapie eingesetzt werden. [KRUKEMEYER, LISON 2006; SCHMID et al 2009]

1.1.5.3.5 Maligne Erkrankungen

Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Malignomen bei langzeittransplantierten Patienten wird durch die hochdosierte Immunsuppression begünstigt. Vor allem die postoperative Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) ist mit maligner Entartung assoziiert.

Lymphome sind die häufigsten Neoplasien nach Herztransplantation, und werden unter den Namen „post transplant lymphoproliferative disease“ zusammengefasst. Sie treten innerhalb der ersten beiden Jahre im abdominellen Bereich auf und können sonografisch oder computertomografisch erfasst werden. [BEYERSDORF, MARTIN 2005; SCHMID et al 2009]

Neben den Lymphomen zählen kutane Neoplasien und solide Tumoren zu den häufigsten Malignomen nach einer Herztransplantation. [GÖRLER, HAVERICH 2004]

„Bei immunsupprimierten Patienten kommen maligne Erkrankungen häufiger und in jüngerem Alter vor als in der Normalbevölkerung. Die Angaben schwanken zwischen 0,7 und 34,4%. Die Gesamtinzidenz von Malignomen nach thorakaler Organtransplantation liegt dabei je nach Studienzentrum zwischen 3-10%, im Mittel bei 6%.“ [HOFFMEIER, WAGNER, NASHAN, RUKOSUJEW, ERREN, SCHMID, WIRTZ und SCHELD 2002, S 1014]

1.2 Immunsuppressive Therapie nach Herztransplantation

Zur Vermeidung einer akuten Abstoßungsreaktion wird unmittelbar postoperativ die Immunsuppression eingeleitet und letztlich muss ihr ein Leben lang nachgekommen werden. Die Immunreaktivität sowie die Abstoßungsinzidenz sind nach Implantation am größten, nehmen aber mit der Zeit ab. In der Frühphase nach Herztransplantation wird mit der höchsten Dosierung begonnen und im weiteren Verlauf findet eine schrittweise Reduzierung der Immunsuppressiva statt.

In Bezug auf die immunsuppressive Therapie gibt es je nach Zentrum Unterschiede, wobei dennoch die Prinzipien der Therapie weitgehend identisch sind.

Begonnen wird mit einer Induktionstherapie um aktivierte T- Lymphozyten zu eliminieren. Anschließend erfolgt die Basisimmunsuppression, die aus Calcineurininhibitoren, Antimetaboliten der Purinbiosynthese und Corticosteroiden besteht.

[SCHMID et al 2009, BEYERSDORF, MARTIN 2005]

Die Immunsuppression stellt immer einen schwerwiegenden Eingriff dar, da neben der erwünschten Wirkung auch unvermeidlich lebensnotwenige Abwehrleistungen betroffen sind. [AKTORIES, FÖRSTERMANN, HOFMANN und STARKE 2005]

1.2.1 Induktionstherapie

Als Induktionstherapie bezeichnet man die einleitende Immunsuppression, welche unmittelbar nach der Transplantation beginnt und ein Zeitfenster von etwa 7- 10 Tagen einnimmt.

Diese Therapie wird mit poly- oder monoklonalen Antikörpern gegen T-Lymphozyten durchgeführt um eine sofortige Zerstörung bzw. Blockierung der T-Zellen zu erreichen. In diesem Zeitraum ist nun eine akute zelluläre Abstoßung nicht mehr möglich, und der erforderliche Blutspiegel der Basisimmunsuppressiva kann sich einstellen. [SCHMID et al 2009, BEYERSDORF, MARTIN 2005]

„ Hinsichtlich der Induktionstherapie gibt es weltweit keine allgemeingültigen Standards und der Nutzen der Induktionstherapie ist nicht zweifelsfrei nachgewiesen.“

[BEYERSDORF, MARTIN 2005, S 45]

Polyklonale Antilymphozytenantikörper (ATG= Antithymozytenglobulin und ALG= Antilymphozytenglobulin) werden aus Tierseren gewonnen und sind Immunglobulinfraktionen mit verschiedenen Antikörpern gegen mehrere Leukozytenantigene.

Dadurch, dass es keine Standardisierung in der Zusammensetzung dieser Antikörper gibt, ist die Wirksamkeit von Patient zu Patient unterschiedlich. Innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage ist eine 1- bis 4-malige Gabe erforderlich, wobei zuvor eine intrakutane Testdosis appliziert werden muss, da es bedingt durch den Gehalt an tierischem Eiweiß zu allergische Reaktionen mit Thromozytopenie, Lymphozytopenie und Glomerulonephritis kommen kann.

Darüber hinaus kann durch die Antikörper vermittelte Zerstörung der T-Lymphozyten und den damit freiwerdenden inflammatorischen Mediatoren das sog. „cytokine release syndrome“ auftreten. [BEYERSDORF, MARTIN 2005; SCHMID et al 2009; TSCHELIESSNIGG et al 2005]

Monoklonale Antikörper, die gegen bestimmte Lymphozytendeterminanten wie CD3 (OKT 3) oder CD25 (Basiliximab, Daclizumab) gerichtet sind, können ebenfalls zur Induktion der Immunsuppression eingesetzt werden. Diese Antikörper sind einheitlicher als polyklonale Antikörper und werden somit besser vertragen. Da monoklonale Antikörper lediglich Rezeptoren blockieren, jedoch keine Zerstörungen der Lymphozyten auslösen, besteht auch nicht die Gefahr ein „cytokine release syndrome“ auszulösen.

Im Speziellen findet durch die Gabe von OKT3 eine Elimination sämtlicher CD3-Zellen statt, und durch die Gabe von Basiliximab oder Daclizumab findet eine Neutralisierung der durch den Kontakt mit dem Transplantat aktivierten T-Lymphozyten statt.

[BEYERSDORF MARTIN 2005, SCHMID et al 2009]

1.2.2 Erhaltungstherapie

Die lebenslang durchzuführende Basisimmunsuppression wird als Erhaltungstherapie bezeichnet und besteht meist aus einer Dreifachkombination.

Calcineurininhibitoren, wie Cyclosporin A und Tacrolimus, bilden einen wichtigen Bestandteil der Basisimmunsuppression. Ihre ähnliche Wirkung besteht in der Hemmung von Calcineurin, und der damit verbundenen Unterdrückung der IL-2-abhängigen Aktivierung und Proliferation von T-Zellen. [WILHELM, SCHMID, ROTHENBURGER, STYPMANN, BABA, BERENDES, SCHELD 2006; BEYERSDORF, MARTIN 2005]

„Darüberhinaus gibt es jedoch Hinweise dafür, dass sich Tacrolimus und Cyclosporin A in ihrer Wirkung auf das Transportprotein P- Glykoprotein, auf die Expression von TGF- β und auf die Formierung von antiendothelialen Antikörpern unterscheiden.“ [WILHELM et

al. 2006, S 60] Somit lässt sich zum Teil das größere immunsuppressive Potenzial und das geringere Nebenwirkungsprofil von Tacrolimus erklären.

In klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine Umstellung der Immunsuppression von Cyclosporin auf Tacrolimus eine Reduktion der Inzidenz und des Schweregrades von akut zellulären Abstoßungen bewirkt. In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit Cyclosporin A als Grundlage einer Triple- Immunsuppression die Inzidenz von Hyperchlosterinämie, Hypertriglyzeridämie sowie einer sekundären Hypertonie signifikant höher war als bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Untersuchungen zeigten ebenfalls, dass unter Therapie mit Tacrolimus die Häufigkeit von Hirsutismus und Gingivahyperplasie geringer ist, als mit Cyclosporin A.

Höhere Inzidenzen von Diabetes mellitus, Diarrhoe, Alopezie und einige Formen von Neurotoxizität wurden andererseits unter der Therapie mit Tacrolimus beobachtet. [WILHELM et al 2006]

Zur Gruppe der Antimetaboliten der Purinbiosynthese gehören Azathioprin und Mycophenolat Mofetil (MMF), welche die Synthese der Purinnukleotide hemmen.

MMF hemmt reversibel die IMPDH (Inosinmonophosphat- Dehydrogenase), ein Schlüsselenzym der Purin- de- novo Synthese, auf die vor allem T- und B- Lymphozyten angewiesen sind. [AKTORIES et al 2005; SCHMID et al 2009, MUTSCHLER, GEISLINGER, KROEMER, SCHÄFER- KORTING 2001]

Durch die Gabe von Azathioprin wird die Nukleinsäurebiosynthese gehemmt, folglich die Mitose verhindert und dadurch die Proliferation, der sich rasch teilenden Zellen (inklusive T- und B- Zellen) unterbunden. [SCHMID et al 2009]

In einer der größten an herztransplantierten Patienten (retrospektive Analyse von 5599 Patienten), durchgeführten Studie konnte eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Therapie mit MMF anstelle von Azathioprin nachgewiesen werden. [HOSENPUD, BENNET 2001; WILHELM et al. 2006]

Sirolimus, auch als Rapamycin bezeichnet, wurde aus dem *Streptomyces hygroscopicus* isoliert, weist strukturelle Ähnlichkeit mit Tacrolimus auf und inhibiert die multifunktionelle Serin-/ Threonin- Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin). Einerseits wird nachfolgend die für die Zellproliferation notwendige Aktivierung der S6 Kinase unterbunden, und andererseits hemmt Sirolimus zusätzlich die Proliferation verschiedener Nicht- Immunzellen und kann somit Tumorwachstum und Angiogenese vermindern.

Everolimus, ein synthetisch hergestelltes Rapamycinderivat, zeigt die gleiche Wirkung wie Sirolimus, hat jedoch eine deutlich kürzere Halbwertszeit und eine verbesserte orale Resorption.

Rapamycin zeichnet sich vor allem durch seine nicht nephrotoxische Wirkung aus und zusätzlich scheint die Entwicklung einer Graftvaskulopathie verzögert zu sein. [SACK, DENGLER 2008]

Glukokortikoide sind seit mehr als 40 Jahren in der Immunsuppression nach Transplantation etabliert und werden vor allem in der früh postoperativen Phase in relativ hohen Dosen verabreicht. Danach findet eine sukzessive Reduzierung statt.

Methylprednisolon, ein synthetisch hergestelltes Kortikosteroid unterdrückt das Immunsystem auf vielfältige Weise. Eine breite Suppression der Immunantwort wird erreicht, da es die T-Zell-Aktivität reduziert und in das Zytokinsystem interferiert.

Aufgrund des erheblichen Nebenwirkungsprofils von Glukokortikoiden, wird in vielen namhaften Zentren eine steroidfreie Immunsuppression im weiteren postoperativen Verlauf propagiert (beispielsweise nach dem 1.postoperativen Jahr). [SCHMID et al 2009, BEYERSDORF, MARTIN 2005; SACK, DENGLER 2008]

Sämtliche in diese Studie einbezogenen Patienten erhielten 5 mg Glukokortikoid pro Tag im Rahmen ihrer immunsuppressiven Erhaltungstherapie.

1.3 Mangelernährung

1.3.1 Einleitung und Definition

In der heutigen Zeit stellt die Mangelernährung bereits bei Patienten in den industrialisierten Ländern ein zunehmendes Problem dar, da bei circa 20- 60% der hospitalisierten, chirurgischen oder geriatrischen Patienten eine Mangelernährung festgestellt werden kann. [STANGA, LEUERNBERGER, GERBER und IMOBERDORF 2009, LÖSER 2001]

„Gefordert ist in den westlichen Ländern die frühzeitige Erfassung einer beginnenden Malnutrition, um die dadurch bedingten Folgen für den klinischen Verlauf durch entsprechende Intervention zu minimieren.“ [PÜTZ, MÜLLER 2003, S 23]

Bislang gibt es zur Definition einer bestehenden Mangelernährung keinen internationalen Konsens. Der anglo- amerikanische Begriff «Malnutrition» ist mit dem Begriff »Mangelernährung« nicht gleichbedeutend, sondern am besten mit » Fehlernährung« zu übersetzen, da eine Malnutrition bzw. Fehlernährung eine Unterernährung wie auch eine bestehende Überernährung mit einschließt. [LÖSER 2001]

Um dem Defizit an Eindeutigkeit der Begriffe zu begegnen, wurde in der DGEM- Leitlinie für enterale Ernährung von 2003 eine Definition kreiert die unter dem Oberbegriff

„Fehlernährung“ ausschließlich ernährungsbedingte Mangelzustände – also klinisch relevante Ernährungsdefizite- umfasst, jedoch nicht eine bestehende Überernährung.

In den folgenden Seiten wird das Thema Mangelernährung auf Basis der oben erwähnten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) erörtert.

Definition Fehlernährung – DGEM	
1. Unterernährung	red. Fettmasse (BMI < 18,5 kg/m ²)
2. Mangelernährung	
a) krankheitsassoziierter Gewichtsverlust	signif. Gewichtsverlust (> 10%/6 Monaten) und Krankheitsaktivität (Klinik, Albumin < 3,5 g/dl)
b) Eiweißmangel	red. Muskelmasse (AMA, BCM, Kreatinin-Größenindex) und viszerale Proteine (Albumin)
c) spezifischer Nährstoffmangel	Vitaminmangel, Osteopenie etc.

Tab.1: Kriterien für Unter- und Mangelernährung [PIRLICH 2007, S 169]

Zur Erfassung der Unterernährung ist die primäre Zielgröße die Fettmasse, welche bei längerem Mangel an Nahrungsenergie reduziert ist. Sie kann einerseits durch Bestimmung des Body- Mass- Index (kg/m²) – als indirektes Maß für Fettmasse-, und andererseits durch Dickenmessung der Trizepshautfalte (THF)- als Maß für das subkutane Fettgewebe- gemessen werden.

Der Grenzwert des BMI- Wertes zur Definition der Unterernährung, liegt laut WHO bei <18,5 kg/m² [WHO 2000].

In Bezug auf das subkutane Fettgewebe, das alters- und geschlechtsabhängig ist, ist zur Interpretation der Messwerte ein Vergleich mit Referenzwerten nötig. Ein signifikanter Verlust an Fettmasse- als Zeichen einer Unterernährung- wird definiert als Abnahme der Trizepshautfaldendicke < 10. Perzentile. [PIRLICH, SCHWENK und MÜLLER 2003]

Der Begriff Mangelernährung umfasst drei spezielle Subtypen:

1. Krankheitsassoziierter Gewichtsverlust: Hierbei liegt ein signifikanter, unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mind. >10% in 6 Monaten vor, oder Zeichen einer Krankheitsaktivität wie beispielsweise eine typische Klinik oder Serumalbuminkonzentration von <3,5g/dl. Nach Morrison und Hark wurde in diesem Bezug eine Graduierung des prozentualen Gewichtsverlustes vorgeschlagen, die geringere bzw. kurzfristige Gewichtsveränderungen berücksichtigt und somit frühzeitig auf Ernährungsprobleme aufmerksam macht. In der Praxis fällt die Ermittlung des tatsächlichen Gewichtsverlustes manchmal schwer. Zusätzlich kann ein Körpermassenverlust durch Änderungen des Hydrationszustandes maskiert sein.
2. Eiweißmangel: Der Verlust an Muskelmasse sowie verminderte viszerale Proteinspeicher (Plasmaproteinspeicher) stehen im Vordergrund. Bei Eiweißmangel kommt es anfangs zum Verbrauch von körpereigenen Proteinenreserven, wobei die Plasmaproteinkonzentration zulasten der Muskulatur im Normbereich gehalten wird. Einen wichtigen Hinweis auf einen Eiweißmangel gibt der Serumalbuminspiegel. Weiters ist eine niedrige Serumalbuminkonzentration statistisch mit einem hohen Krankheitsrisiko assoziiert.
3. Spezifischer Nährstoffmangel: Hier liegt ein Mangel an unterschiedlichen Mikronährstoffen, Spurenelementen, Vitaminen oder essentiellen Fettsäuren vor. Im Großen und Ganzen zeigen Nährstoffdefizite eine charakteristische klinische

Symptomatik, welche aber in frühen Mangelstadien unspezifisch sein kann, und erst bei einem ausgeprägten Mangel auftritt. Nicht immer können die bestehenden Symptome einem spezifischen Nährstoffdefizit zugeordnet werden, da meist mehrere Defizite von Nährstoffen kombiniert auftreten. Der Verdacht auf ein Nährstoffdefizit kann durch eine klinisch- chemische Untersuchung verifiziert werden.

Insbesondere bei fortgeschrittener Mangelernährung können zwischen den einzelnen Subtypen Überschneidungen bestehen. [PIRLICH et al 2003]

1.3.2 Folgen von Mangelernährung

Seit den siebziger Jahren belegt eine Vielzahl an Studien den Zusammenhang zwischen Mangelernährung und dessen klinischen Folgen.

„Das Vorliegen einer progredienten Mangelernährung steigert die Mortalität, die Morbidität, die individuelle Komplikationsrate, verlängert die Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes und senkt die individuelle Therapietoleranz, die Immunkompetenz, die allgemeine physische und psychische Verfassung“. [LÖSER 2001, S 732]

Zwischen Erkrankung und Mangelernährung besteht sehr häufig eine Interaktion. Einerseits kann eine bestehende Mangelernährung eine Krankheitsfolge sein, andererseits kann eine bestehende Erkrankung durch eine Mangelernährung verschlimmert werden.

Mit unterschiedlichem Schweregrad wirkt sich eine bestehende Protein- Energie- Malnutrition auf alle Organsysteme aus. Dies kann funktionelle, aber auch morphologische Veränderungen zur Folge haben.

In diesem Zusammenhang ist eine Prophylaxe, ein frühzeitiges Erkennen aber auch eine adäquate Therapie von Mangelerscheinungen besonders wichtig um Schäden, die durch Mangelernährung hervorgerufen werden können, zu verhindern. [SCHINDLER, SUNDERPLASSMANN 2001]

Im Falle von Organtransplantationen ist eine bestehende Mangelernährung besonders relevant für die Prognose bzw. das Outcome nach einer Transplantation. [ANKER, JOHN, BECKER, BÖHM, BRUNKHORST und VOGELMEIER 2003]

„Tuchschild u Tschantz beschrieben bei 250 über 65- jährigen chirurgischen Patienten eine postoperative Komplikationsrate von 25% im Gesamtpatientenkollektiv. Bei mangelernährten Patienten der Studie war diese doppelt so hoch wie bei Patienten ohne Mangelernährung. Bei über 75- jährigen Patienten nach Herzoperation mit Albuminwerten unter 35 g/L (was 3,5 mg/dl entspricht) wurden ebenfalls vermehrt Komplikationen (Herzinsuffizienz, gastrointestinale und Nierenfunktionsstörungen) und häufiger postoperative Verwirrheitszustände beobachtet als bei Patienten mit höheren Albuminwerten.“ [VOLKERT 2004a, S 194]

In den folgenden Abschnitten werden einige spezielle Organveränderungen, die im Zusammenhang mit der Protein- Energie- Mangelernährung stehen, erläutert.

Morphologische sowie funktionelle Veränderungen der Skelettmuskulatur werden im Zusammenhang mit der Protein- Energie- Mangelernährung beobachtet. Hierbei kann es zu einer Atrophie von Skelettmuskelfasern kommen, oder zu einer Verringerung von muskeigenem Protein. Bei Patienten mit Proteinmangelzuständen wurde eine verringerte Muskelkontraktion im Vergleich zum Gesunden festgestellt. Ebenfalls wurde bewiesen, dass der Herzmuskel durch eine Protein- Energie- Mangelernährung beeinträchtigt wird. [SCHINDLER, SUNDER- PLASSMANN 2001]

Bei Patienten mit Mangelernährung oder bei Kriegsoptionen wird häufig die Ausbildung von Lungenemphysemen, beobachtet. Diese entsteht meist durch Reduktion des alveolären Bindegewebes. [SCHINDLER, SUNDER- PLASSMANN 2001] „Insgesamt ist bei Hunger und Malnutrition die Atemfunktion reduziert, die Vitalkapazität nimmt ab und die respiratorische Effizienz ist beeinträchtigt.“ [SCHINDLER, SUNDER- PLASSMANN 2001, S 57]

In den letzten Jahren wurde ein eventueller Zusammenhang zwischen Defiziten des Immunsystemes und einer bestehenden Mangelernährung intensiv untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass das Immunsystem durch eine mangelnde Nährstoffzufuhr besonders geschädigt wird. Hinzu kommt eine Einschränkung der Thymusfunktion gemeinsam mit einer Depletion der lymphatischen Zellen. Die Antikörperfunktion scheint im Rahmen der Protein- Energie- Mangelernährung normal zu sein, jedoch wurde eine reduzierte Affinität für das Antigen beobachtet. [SCHINDLER, SUNDER- PLASSMANN 2001]

Vor allem Veränderungen der Nierenfunktion treten häufig unter einer Protein- Mangel- Ernährung auf. „ Es konnte bereits vor vielen Jahren gezeigt werden, dass unter Protein-

Energie- Malnutrition die Kreatininclearance, die Insulinclearance und der effektive renale Plasmafluss vermindert sind. Diese Veränderungen bilden sich nach Proteinzufuhr wieder zurück“ [SCHINDLER, SUNDER- PLASSMANN 2001, S 59]

Durch eine bestehende Mangelernährung kommt es zu einer negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels. Ein altersbedingter Knochenschwund kann verstärkt werden, und das Risiko für einen Oberschenkelhalsbruch ist erhöht. [SCHINDLER, SUNDER- PLASSMANN 2001]

Eine verzögerte bzw. gestörte Wundheilung wird ebenfalls im Zusammenhang mit einer Protein- Energie- Mangelernährung diskutiert. Einerseits ist die inflammatorische Phase verlängert, und andererseits kommt es zu einer Einschränkung der Proliferation von Fibroblasten und zu einer verminderten Synthese von Kollagen. [SCHINDLER, SUNDER- PLASSMANN 2001]

Schlussendlich führt eine Mangelernährung zu metabolischen Veränderungen sowie zu einer eingeschränkten Gewebe- und Organfunktion und letztendlich zum Verlust der Körpermasse. [SCHINDLER, SUNDER- PLASSMANN 2001]

1.3.3 Screeninginstrumente zur Diagnostik einer Mangelernährung

Heutzutage steht eine Vielzahl mehr oder weniger anerkannter Scoringsysteme zur Diagnostik von Mangelernährung zur Verfügung. Allen gemeinsam ist das Ziel, sensitiver und spezifischer im Aufdecken oder Quantifizieren einer Mangelernährung zu sein, als es ein Einzelparameter zu sein scheint. Nachfolgend werden drei Spezielle Methoden

vorgelegt, welche auch in den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (EGEM) verankert sind. [PIRLICH 2007]

1.3.3.1 Subjective- Global Assessment (SGA)

Der SGA wurde bereits 1987 von Detsky vorgestellt und basiert auf der Anamnese verschiedenster Parametern, wie Änderungen des Gewichts, der Nahrungszufuhr, der Leistungsfähigkeit und des Nährstoffbedarfs, sowie einer körperlichen Untersuchung in Bezug auf Fett- und Muskelmasse, Ödeme und Aszites. Es folgt eine subjektive Einschätzung des Ernährungszustandes in A= gut, B= mäßig mangelernährt beziehungsweise Verdacht auf Mangelernährung und C= schwere Mangelernährung. [PIRLICH 2007]

„Der SGA wurde in zum Teil gering modifizierter Form in zahlreichen Studien angewendet und zeigt eine gute Aussagekraft für eine ungünstige Prognose bei verschiedenen Erkrankungen.“ [PIRLICH 2007, S 171]

1.3.3.2 Mini Nutritional Assessment (MNA)

Der MNA, speziell für geriatrische Patienten entwickelt, ist ein Score der aus einer Voranamnese (Fragen zu: Appetit, Gewichtsverlust, Stress/Krankheit, psychische Erkrankung, Mobilität, BMI) und einer Hauptanamnese (Anthropometrische Größen, Allgemeinzustand, Ernährungsgewohnheiten, Selbsteinschätzung) besteht. In zahlreichen klinischen Studien wurde dieser Score trotz seines zeitlichen Aufwandes als valides Instrument eingesetzt, da er geeignet ist, ein frühzeitig drohendes sowie ein manifestes Ernährungsrisiko anzuzeigen. [PIRLICH 2007, STANGA et al 2009]

1.3.3.3 Nutritional Risk Screening (NRS) - ESPEN

Im Jahre 2002 wurde der NSR, von der Europäischen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (ESPEN), für das Screening von Patienten im Krankenhaus empfohlen. Der NSR 2002 besteht im Genaueren aus einem Primärscreening, welches von Pflegekräften durchgeführt werden kann. Es besteht aus 4 Fragen, die der Patient mit ja oder nein beantwortet.

Wenn nur eine dieser Antworten positiv ausfällt, wird das Screening vollständig durchgeführt. Schlussendlich kann aus dem errechneten Score das Ernährungsrisiko abgeleitet werden. [STANGA 2009]

1.4 Ernährungsmedizinische Aspekte nach Herztransplantation

1.4.1 Früh- prä- und postoperative Phase

Vor allem in der Chirurgie – auch in der Transplantationschirurgie – hat der Ernährungsstatus für die postoperative Morbidität und Letalität eine große Bedeutung. Dies wurde bei den verschiedensten Krankheitsbildern in retrospektiven und prospektiven Studien gezeigt. Im Rahmen einer chronischen Organinsuffizienz oder beispielsweise eines Tumorleidens ist das Bestehen einer Mangelernährung häufig Ausdruck einer Grunderkrankung. Besonders relevant ist die Mangelernährung in Bezug auf Organtransplantation, da diese die Prognose nach Transplantation beeinflusst. [WEIMANN, EBENER, HAUSSER, HOLLAND- CUNZ, JAUCH, KEMEN, KRÄHENBÜHL, KUSE und LÄNGLE 2007]

In diesem Zusammenhang sollte vor einer Transplantation der Ernährungsstatus des Patienten optimiert werden. Dies geschieht beispielsweise in Form von Trinknahrung oder Sondennahrung, um postoperativ gute Ergebnisse erzielen zu können. Zusätzlich sollte bei Patienten, die sich auf der Warteliste für eine Transplantation befinden, der Ernährungsstatus regelmäßig kontrolliert werden. [WEIMANN, BRAGA, HARSANYI, LAVIANO, LJUNGQVIST und SOETERS 2006]

Insgesamt sollte man bei herztransplantierten Patienten einen frühzeitig oralen Kostaufbau anstreben, da dieser das Infektionsrisiko senkt und zusätzlich die Krankenhausverweildauer verkürzen kann. Dieser kann in der ersten postoperativen Phase auch durch parenterale Nahrungszufuhr unterstützt werden.

Generell werden für alle Patienten ein langzeitiges Ernährungsmonitoring sowie eine kontinuierliche Ernährungsberatung empfohlen. [WEIMANN, EBENER et al 2006]

1.4.2 Ernährungsempfehlung nach Transplantation

Im Großen und Ganzen sollten sich transplantierte Patienten weitestgehend normal, gesund und ausgewogen ernähren.

Dennoch sollte der Genuss einiger Nahrungsmittel eingeschränkt werden.

- Milchprodukte beeinflussen die intestinale Resorption der verordneten immunsuppressiven Therapie und sollten daher zwei Stunden vor und nach Einnahme dieser Medikation nicht zugeführt werden.

- Nüsse sind häufig von Schimmelpilzen (*Aspergillus flavus*) kontaminiert und können somit zu ösophagealen Schleimhautbefall unter der Immunsuppression führen.

- Pampelmusensaft führt zum Anstieg der Spiegel der Immunsuppressiva vom Calcineurin- Typ wie beispielsweise Cyclosporin und Tacrolimus.

- Bei bekannten „Edelschimmel“ wie beispielsweise *Penicillium camembertii* oder *Penicillium roquefortii*, sind zwar noch keine Infektionen bei Transplantierten nachgewiesen worden, jedoch wurden von Infektionen unter Immunsuppression im Zusammenhang von anderen *Penicillium*- Arten, berichtet.

- Lebensmittel in roher Form- wie zum Beispiel Fleisch, Fisch, Eier- können unter anderen mit Mikroorganismen- Salmonellen- kontaminiert sein.

[KRUKEMEYER, LISON 2006]

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Body Mass Index

2.1.1 Einleitung und Definition

„Measurements of the human body have been used in medical practice and research of centuries. The most widely used measurements are weights and height, which are often combined as body mass index (BMI; in kg/m²) to provide a proxy for nutritional status. BMI is used to categorize underweight, normal weights, overweight, and obesity, and much research has illustrated associations between BMI and the risk of cardiovascular disease (CVD) and other diseases.“ [WELLS, TRELEAVEN, COLE 2007, S 419]

Die Formel für die Errechnung des Body- Mass- Index, also die Beziehung zwischen Gewicht und Größe, geht ins 19.Jahrhundert auf den belgischen Mathematiker Adolphe Quetelet, zurück.

Definiert wird der Body- Mass- Index als Quotient aus Körpermasse (in Kilogramm) und quadrierter Körpergröße (in Metern).

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht(kg)} / \text{Größe}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

In den letzten Jahren hat sich der Body- Mass- Index aufgrund seiner engen Beziehung zum Körperfettanteil durchgesetzt und den bei uns früher verbreiteten Broca-Index, benannt nach dem Erfinder Paul Broca, verdrängt. [VOLKERT 2006 ; BMI- CLUB]

Im Großen und Ganzen hängt die Aussagekraft des BMI von der Genauigkeit der Größen- und Gewichtsangaben ab. Aus diesem Grund sollten für die Berechnung dieses Index keine Selbstangaben der Probanden verwendet werden. Um Messungenauigkeiten zu vermeiden sollen Körpergröße und Gewicht wenn möglich durch standardisierte Messungen erhoben werden. Da die Größe üblicherweise überschätzt und das Gewicht unterschätzt wird, hat dies zur Folge, dass die geschätzten Body- Mass- Werte niedriger sind als die realen. [VOLKERT 2006]

In einer 1998 durchgeführten Studie von Anthony Hill und Julian Roberts wurde der Body- Mass- Index von Probanden mit Selbstangabe (Größe und Gewicht) und der Body Mass Index von Probanden, die sich einer Messung (Größe und Gewicht) unterzogen haben, verglichen. Die geschätzten BMIs und die gemessenen waren statistisch signifikant unterschiedlich. „The difference between body mass indices based on self-reported and measured values of height and weights is highly statistically significant for the whole population and for most age-sex and body mass groups“[HILL, ROBERTS 1998, S 206]

2.1.2 Interpretation und Normwerte

Da der BMI eine Korrelation zum Körperfettanteil ermöglicht, liefert er ein grobe Einschätzung der Körperzusammensetzung bzw. des Ernährungsstatus. Hohe BMI-Werte sind mit hohem Körperfettanteil verbunden, bei niedrigem BMI können entweder die Fettreserven oder auch die fettfreie Körpermasse reduziert sein. Sowohl Unter- als auch

Übergewicht sind mit gesundheitlichen Risiken und mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko vergesellschaftet. [VOLKERT 2006; KYLE, SCHUTZ, DUPERTUIS und PICHARD 2003]

Um gewichtsbedingte gesundheitliche Risiken abschätzen zu können wurden für Erwachsene, Kinder und Jugendliche, sowie für ältere Menschen (ab 65 Jahre) eigene Einteilungen festgelegt.

„Klassifizierung zur Beurteilung des BMI bei Erwachsenen“ [VOLKERT 2006]

- Untergewicht	<18,5 Kg/m ²
- Normalgewicht	18,5- 24,9 kg/m ²
- Übergewicht	25,0- 29,9 kg/m ²
- Adipositas Grad I	30,0- 34,9 kg/m ²
- Adipositas Grad II	35,0- 39,9 kg/m ²
- Adipositas Grad III	≥ 40,0 kg/m ²

2.1.3 Interpretation von Malnutrition mittels BMI

Unterernährung ist einerseits charakterisiert durch eine verminderte Energiezufuhr und andererseits durch einen weitgehend konstanten Body- Mass- Index. Wie in der obigen Klassifikation ersichtlich, wurde als Grenzwert ein BMI <18,5 gewählt. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass Unterernährung nicht immer durch verschiedenste Krankheiten verursacht wird, und aus diesem Grund ist dieser Grenzwert als einziges Kriterium in Bezug auf die Unterernährung nicht brauchbar. Brauchbar wäre dieser lediglich für Armutsregionen der Welt, nicht jedoch für eine überernährte Gesellschaft.

Viele chronisch oder schwer Kranke haben einen deutlich über 18,5 kg/m² liegenden BMI, sind jedoch ernährungsphysiologisch eindeutig malnutriert. [PIRLICH 2007]

„Der Begriff Mangelernährung ist weiter gefasst und von habituellem Untergewicht oder diätetisch induziertem Gewichtsverlust abzugrenzen.“ [PIRLICH 2007, S 169]

Im Hinblick auf die Mangelernährung unterscheidet die Deutsche Gesellschaft für Ernährung drei Subtypen, welche später noch genau beschrieben werden. [PIRLICH 2007, DGE]

Bei älteren Menschen (>65 Jahre) ist die BMI- Klassifikation wie beschrieben ebenfalls nicht geeignet. Da es im Alter zu Veränderungen der Körpermasse und der Körperzusammensetzung durch Umstellung des Stoffwechsels kommt. Es kommt zu einer Zunahme des Körperfettanteils und zu einer Abnahme der fettfreien Masse. Somit ist der gleiche BMI bei älteren und jüngeren Menschen nicht zwingend mit der gleichen Körperzusammensetzung verbunden und aus diesem Grund auch nicht mit dem identischen Gesundheitsrisiko. [VOLKERT 2006 ; PIRLICH 2007]

Durch eine Abnahme der Körpergröße, Störungen des Wasserhaushaltes (Ödeme, Exsikkose) Messungenauigkeiten, durch Bettlägerigkeit oder durch beispielsweise Skelettanomalien ist der BMI weniger aussagekräftig. [VOLKERT 2006]

„Aufgrund der genannten Unsicherheiten bei Messung und Interpretation sollten bei Senioren bereits BMI- Werte <22,5 kg/m² als Hinweis auf Mangelernährung gewertet werden und eine genauere Untersuchung des Ernährungszustandes nach sich ziehen.“[VOLKERT 2006, S 130]

Bewertung des BMI bei älteren Menschen [VOLKERT 2006]

<22 kg/m² Hinweis auf eine Mangelernährung

>30 kg/m² Übergewicht

Allerdings müssen in diesem Patientenkollektiv noch weitere Parameter, sowie der Verlauf von Gewicht zur Beurteilung des Ernährungszustandes herangezogen werden.

2.1.4 Limitationen und Fazit

Limitationen in Bezug auf den Body Mass Index ergeben sich daraus, dass der BMI keine genaue Informationen über die Körperzusammensetzung, insbesondere Fettmasse und Körperfettverteilung liefert. Der BMI kann zwischen Fettmasse und fettfreier Masse nicht unterscheiden, und somit kann ein hoher BMI einerseits durch einen hohen Fettanteil oder andererseits durch einen hohen Anteil an Muskelmasse, bedingt sein. Bei Kraftsportlern aber auch bei Patienten mit massiven Wassereinlagerungen (Ödeme, Aszites) ist daher die Aussagekraft geringer. [VOLKERT 2006; BOSY- WESTPHAL, KORTH und MÜLLER 2005]

Reduzierte Fettreserven und reduzierte Muskelmasse sowie starke Wasserverluste können mit niedrigen BMI- Werten einhergehen. [VOLKERT 2006]

Zahlreiche Studien bewiesen einen starken Zusammenhang zwischen viszeralem Fett und erhöhtem Erkrankungsrisiko, im Speziellen mit kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ II. [WELLS et al 2007]

„ BMI represents a very crude index of shape, whereas waist circumference (WC) gives a clearer indication of relative abdominal shape. More sophisticated information can be obtained from ratios of different body girths, such as the waist- hip (WHR) or waist-chest (WCR) ratio, to act as a proxy for central adiposity. Such measurements are easy to perform and are often highly informative. Studies of both adults and children have shown that the combination of WC or WHR and BMI is a better predictor of CVD risk and mortality than is BMI alone” [WELLS et al 2007, S 419]

Zusammenfassend dient der BMI, trotz vieler Einschränkungen als ein wichtiger Parameter für eine erste, schnelle und einfache Einschätzung über vorhandene Fettreserven, und gibt somit erste Informationen über den Ernährungszustand. Zur Diagnose der Mangelernährung kann der BMI Wert jedoch nie als einziger Parameter herangezogen werden. Als einziger Standard zur Diagnose der Malnutrition muss eine genaue Messung der Körperzusammensetzung – also des extrazellulären und intrazellulären Volumens- dienen. Dadurch können Einflüsse wie Trainingszustände, bestehende Ödeme oder Bettlägerigkeit berücksichtigt werden. Fehlerquellen wie falsche oder unmögliche Größen und Gewichtsbestimmungen werden ausgeschaltet. Ergänzende Parameter können in diese Messungen einfließen, sind jedoch nicht essentiell [VOLKERT 2006]

2.2 Bioimpedanz Messung (BIA)

2.2.1 Einleitung

Mit dem italienischen Physiker Galvani, der den Einfluss des elektrischen Stromes auf Gewebestrukturen des Frosches beobachtete, begann die Geschichte der Bioelektrischen Impedanzanalyse.

Im Jahre 1962 entwickelte ein französischer Arzt mit seinen Kollegen einen Impedanzanalysator. Sie waren davon überzeugt, dass der elektrische Widerstand den Flüssigkeitsgehalt des menschlichen Körpers widerspiegelt. Die Basis für die heutige Form der Impedanzanalyse schafften amerikanischer Forscher im Jahre 1970. Ihnen gelang es, nachzuweisen, dass die Werte der Impedanzanalyse tatsächlich einen Rückschluss auf die Körperzusammensetzung geben.

In den 80er Jahren erhielt die Bioimpedanzanalyse ihre endgültige Bezeichnung und ist bis heute eine einfache, schnelle und nicht- invasive Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. [DÖRHÖFER, PIRLICH 2005; EDLINGER 2002; JACKSON,POLLOCK, GRAVES, MAHAR 1988]

„Anwendungsgebiete der BIA sind die Diagnostik und Charakterisierung von Mangelernährung und Hydrationsstörungen, Verlaufskontrollen unter Ernährungstherapie oder Therapie mit Wachstumshormon sowie bei Gewichtsreduktionsprogrammen.“

[DÖRHÖFER, PIRLICH 2007, S 48] Sie kann als Standarddiagnostik in diesen Bereichen gesehen werden.

2.2.2 Untersuchung der Körperzusammensetzung

Für die Bestimmung der Körperzusammensetzung kommen verschiedenste Methoden in Frage, die sich in Bezug auf Zielgrößen, Kosten, Praktikabilität und Genauigkeit unterscheiden. Es ist nicht immer leicht die Vor- und Nachteile der unterschiedlichsten Methoden abzuwägen, und deshalb entscheiden oft praktische Gründe über die Wahl der Methode.

Die Wichtigkeit der Bestimmung der Körperzusammensetzung liegt darin, dass diese maßgeblich die Funktion des Körpers bestimmt. [BOSY- WESTPHAL, KRONEMEYER-HAUSSCHILD, PIRLICH, SCHLATTMANN, SCHOLZ und MÜLLER 2006]

„Einige Parameter der Körperzusammensetzung haben auch prognostischen Wert für die Morbidität und Mortalität von Patienten, andere ermöglichen die Einschätzung der körperlichen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen.“ [BOSY- WESTPHAL et al 2006, S 190]

Im Großen und Ganzen sind die Hauptkomponenten der Körperzusammensetzung auf fünf verschiedenen Ebenen organisiert. Im so genannten „Five- level- model“ gliedern sich die einzelnen Ebenen in anatomar, molekular, zellulär, Gewebe und Ganzkörper. Das Körpergewicht ergibt sich dann aus der Summe der Komponenten einer Ebene. [SCHINDLER, LUDVIK 2004]

„Zwischen allen Ebenen existieren physiologische und biochemische Beziehungen, wodurch sich die Veränderungen auf den jeweiligen Ebenen wechselseitig beeinflussen.“

[SCHINDLER, LUDVIK 2004, S 306]

Auf atomarer Ebene findet man N, Ca, P, K, Na, Cl sowie O, C, H. Die meisten Elemente können in- vivo, mittels der Neutronenaktivierungsanalyse (IVNAA) gemessen werden.

[HEYMSFIELD, NUNEZ, TESTOLIN, GALLAGHER 2000]

Die molekulare Masse setzt sich einerseits aus der Fettmasse (FM) und andererseits aus Wasser, Glycogen, Protein und Mineralien (deren Summe ergibt die fettfreie Masse, FFM) zusammen. Mittels Isotopen-Dilutionsmethode wird das Gesamtkörperwasser (TBW), und mittels Dual-Photonen-Absorptiometrie der Mineralstoffgehalt der Knochen, bestimmt.

Zur zellulären Ebene zählen die Zellmasse, die extrazelluläre Flüssigkeit (EZF) und die extrazellulären festen Bestandteile (EZS). In diesem Zusammenhang ist die stoffwechselaktive Körperzellmasse (BCM), die zur fettfreien Masse (FFM) gehört, zu erwähnen. [SCHINDLER, LUDVIK 2004]

Die Gewebeebene unterteilt sich in Muskel-, Binde-, Epithel-, und Nervengewebe sowie in Organe und Organsysteme wie zum Beispiel Haut, Nerven, Kreislaufsystem, endokrines System und Muskulatur. Zur Messung der Komponenten dieser Ebene stehen die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und andere zur Verfügung.

[SCHINDLER, LUDVIK 2004]

Zu den messbaren Komponenten der Ganzkörperebene gehören Hautfaldendicke, Körperrumfang, Volumen, Oberfläche, Gewicht, Dichte und Körpergröße. [SCHINDLER, LUDVIK 2004]

Wie oben bereits erwähnt, stehen für die Bestimmung der Körperzusammensetzung verschiedene chemische und physikalische Messmethoden zur Verfügung. Bei allen erfolgt die Einteilung des Körpers in Körperkompartimente (C).

Beim Ein- Kompartiment- Modell findet lediglich eine Gewichtsmessung der Körpers mittels einer Waage statt. Bei Änderungen des Gewichts, kann jedoch keine Aussage über die Ursache dieser Veränderung getroffen werden.

Beim Zwei- Kompartiment- Modell wird in Fett (Total Body Fat, TBF) und fettfreie Masse (Fat Free Mass, FFM) unterteilt. Eine Bestimmung in diesem Modell kann mittels Densitometrie, Anthropometrie (Hautfaltendicke), Infrarot- Interaktanz und oder durch eine nicht- phasensensitive BIA- Messung erfolgen. Bei der nicht- phasensensitiven BIA- Messung erfolgt keine Bestimmung des Phasenwinkels. Somit kann keine Aussage über BCM (also über intrazelluläre Masse) oder die ECM (also über die extrazelluläre Masse) getroffen werden. [DÖRHÖFER, PIRLICH 2007]

Durch die Unterteilung der Magermasse in die Körperzellmasse BCM und die Extrazelluläre Masse ECM, entsteht das Drei- Kompartiment- Modell. Einfache Methoden zur Bestimmung der 3 Phasen sind die phasensensitive BIA- Messung (ermöglicht die Differenzierung zwischen BCM und ECM) die Ganzkörperkalium- Bestimmung oder die Dilutionsmethode.

Im Vier- Kompartiment- Modell, das heutzutage als Goldstandard für die Bestimmung der Körperzusammensetzung gilt, werden Bestimmungen mit der phasensensitiven Multifrequenzanalyse durchgeführt. Es wird zusätzlich das Ganzkörperwasser TBW in intra- und extrazelluläres Wasser unterteilt. [DÖRHÖFER, PIRLICH 2007]

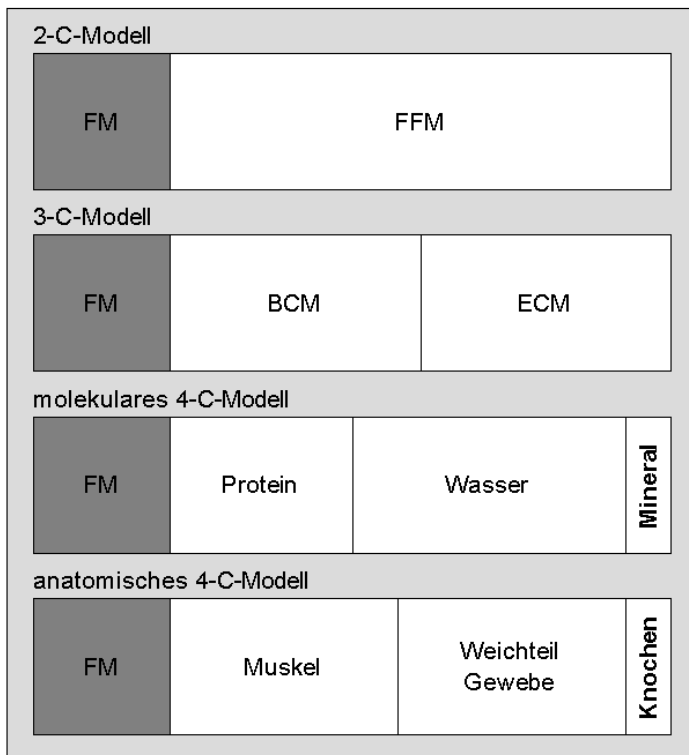


Abb. 3: FM = Fettmasse, FFM = fettfreie Masse, BCM = Körperzellmasse, ECM = extrazelluläre Masse

2-, 3- und 4-Kompartiment-Modell der Körperzusammensetzung

[NORMAN,STOBÄUS, SMOLINER, LOCHS, PIRLICH 2007, S 100].

2.2.3 Physikalische Grundlagen

Die Eigenschaft der Bioelektrischen Impedanzanalyse besteht darin, dass sie eine schnelle, einfache und nicht- invasive Bedside- Technik zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, ist. [BAUER, VOLKERT, WIRTH, VELLAS, THOMAS, KONDRUP, PIRLICH, WERNER und SIEBER 2006]

„Bei dieser Methode werden aus den elektrischen Eigenschaften des menschlichen Körpers gegenüber Wechselstrom mit Hilfe empirisch gewonnener Regressionsgleichungen die Körperkompartimente Ganzkörperwasser (TBW), fettfreie Körpermasse (FFM), Fettmasse (FM), extrazelluläre Masse (ECM) und Zellmasse (BCM) berechnet.“[BAUER et al 2006, S 225]

Bei dieser Methode wird der menschliche Körper modellhaft als System elektrischer Leiter gesehen, wobei er messtechnisch aus fünf Zylindern (Torso, Arme, Beine) besteht, welche elektrisch in Serie geschaltet sind. Entscheidend für die Auswertung ist, dass die verschiedenen Gewebs- und Zellarten den Strom unterschiedlich gut leiten.

Für die Berechnung des elektrischen Widerstandes eines Zylinders Z (Impedanz) benötigt man dessen Länge L und Querschnitt A. Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$Z = L/A$$

Aus dem Volumen und dem Querschnitt erfolgt die Berechnung des Volumens, gemäß der Formel $V = A \times L$

Die Formel $Z = L/A$ kann zu $A = L/Z$ umgestellt werden und in die Formel $V = A \times L$ eingesetzt werden, und auf diese Weise lässt sich nun aus der Kenntnis der Zylinderlänge und des elektrischen Widerstandes der Inhalt des Zylinders berechnen ($V = L^2/Z$)

Übertragen auf den Menschen, lautet die Formel daher:

$$\text{Wassergehalt} = \frac{\text{Körperlänge}^2}{\text{Impedanz}}$$

[DÖRHÖFER, PIRLICH 2007 ; EDLINGER 2002]

Die Impedanz Z , definiert als Gesamtwiderstand eines biologischen Leiters gegen Wechselstrom, setzt sich aus der Resistance R – der reine Widerstand des elektrolythaltigen Gesamtkörperwasser- und der Reactance X_c – der kapazitive Widerstand, der durch Kondensatoreigenschaften der Körperzelle entsteht- zusammen.

Durch die Messung des Phasenwinkels φ können die Resistance R und die Reactance X_c unterschieden und bestimmt werden.

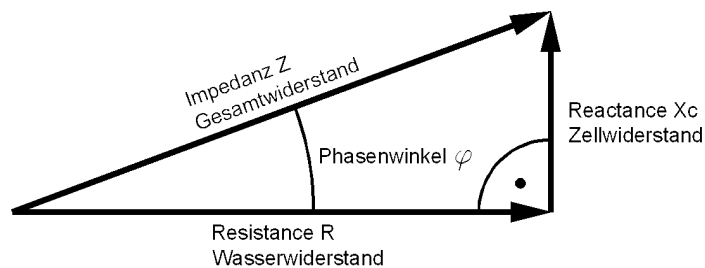


Abb.3: Der Zusammenhang zwischen Impedanz Z , Resistance R , Reactance X_c und dem Phasenwinkel φ [DÖRHÖFER, PIRLICH 2007, S 6].

Zusammengefasst ist die Resistance R ein ausgezeichnetes Maß für die Bestimmung des Körperwassers bei gesunden Menschen, welche zu 95% an den Extremitäten entsteht und durch Veränderungen des Wassergehalts an den Extremitäten beeinflusst wird, und die Reactance X_c ein Maß für die Körperzellmasse. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass in einem dynamischen System laufende Veränderungen des Körperwassers stattfinden, und aus diesem Grund stellt die BIA- Messung eine Momentaufnahme in diesem System dar. [DÖRHÖFER, PIRLICH 2007]

2.2.4 Voraussetzungen für die Durchführung der Untersuchung

Die Messbedingungen für eine genaue BIA- Messung sollten sehr gut standardisiert sein, und folgende Voraussetzungen sollten eingehalten bzw. durchgeführt werden.

- Der Patient sollte wenn möglich nüchtern sein
- Die letzte sportliche Betätigung sollte 12h zurückliegen
- Der letzte Alkoholkonsum sollte länger als 24h zurückliegen
- Genaue Angaben von Gewicht und Körpergröße
- Eine horizontale Position, mit gespreizten Armen und Beinen (30°-45°) sollte mindestens 10min vor der Messung eingenommen werden.
- Umgebungstemperatur von ca. 21- 26 °C
- Kein Kontakt zu Metallgegenständen (z.B. Bettgestell)
- Schmuck, Osteosyntheseplatten sowie komprimierende Verbände verfälschen das Ergebnis
- Die Messung sollte auf der dominanten Körperseite durchgeführt werden
- Verwendung von geeigneten Elektroden, welche beim Erwachsenen in einem Abstand von 5cm in exakter Position geklebt werden sollten
- Die Haut im Bereich der Elektroden sollte trocken und fettfrei sein

Werden diese Messbedingungen genau eingehalten, liegt der Variationskoeffizient unter 5%. [SCHINDLER, LUDVIK 2004 ; DÖRHÖFER, PIRLICH 2007]

2.2.5 Parameter zur Beurteilung einer Mangelernährung im Rahmen der Bioimpedanzanalyse

Zur Beurteilung des Ernährungsstatus sind vor allem der Phasenwinkel ϕ sowie der ECM/BCM- Index von großer Bedeutung.

Der Phasenwinkel, welcher eine grundsätzliche Einteilung in den Ernährungsstatus erlaubt, zeigt eine direkte Proportionalität zur Menge des Body Cell Mass (BCM), beziehungsweise zur Gesamtoberfläche und zum elektrischen Potential der darin enthaltenen Membran.

Bei einer Frequenz von 50 kHz ist er am höchsten und aussagekräftigsten, und lässt Aussagen über den Gesundheitszustand des Organismus zu. Für einen hohen Phasenwinkel sprechen gut trainierte und ernährte Zellen, da diese eine hohe Membranintegrität bzw. Dichte aufweisen und Zellen mit weniger dichten Membranen (schlecht ernährt, nicht trainiert) weisen eher einen niedrigeren Phasenwinkel auf. Somit kann grundsätzlich ein Anstieg des Phasenwinkels durch eine Verbesserung des Ernährungs- oder Trainingszustandes erzielt werden. [DÖRHÖFER, PIRLICH 2005]

Bereits bei vielen chronischen Erkrankungen mit konsekutiver Malnutrition, wie HIV, Leberzirrhose, Bronchialkarzinom, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, ist der mittels BIA ermittelter Phasenwinkel ein guter prognostischer Marker. In einer Studie von Wirth und Miklis zeigte der Phasenwinkel ebenfalls eine signifikante Korrelation zum BMI, zum Gesamtscore des Mini- Nutritional- Asses sowie zum Serumalbumin. Bei geriatrischen Patienten liegt mit einer hohen Wahrscheinlichkeit bei einem Phasenwinkel $<4,0^\circ$ eine Malnutrition vor. [WIRTH, MIKLIS

2005] Für transplantierte Patienten wurde die Wertigkeit des Phasenwinkels bis dato nicht validiert.

Neben dem Phasenwinkel, ist der ECM/ BCM- Index der zweitwichtigste Parameter zur Bestimmung des Ernährungszustandes. Die Body Cell Mass ist beim Gesunden deutlich größer als die extrazelluläre Masse, so dass somit der ECM/ BCM- Index kleiner als eins ist. Ein steigender Index kann somit frühzeitig ein Hinweis auf eine Verschlechterung des Ernährungszustandes sein. Charakteristisch für das Frühstadium einer Malnutrition ist eine Abnahme der Body Cell Mass und eine gleichzeitige Vergrößerung des Extrazellulärtraumes, wobei das Gewicht und die Magermasse konstant bleiben können. Ein steigender ECM/ BCM- Index kann verschiedenste Ursachen haben und wird beispielsweise bei katabolen Veränderungen und beim chronischen Hyperinsulinismus beobachtet. [DÖRHÖFER, PIRLICH 2007]

Somit kann der Verlust der BCM durch Zunahme der Fettmasse aber auch durch eine Vergrößerung der Extrazellulärmasse maskiert werden. [SCHINDLER, LUDVIK 2004]

„ Dies zeigten auch die Beobachtungen der Arbeitsgruppe von Pichard, welche bei nahezu 1000 hospitalisierten Patienten eine signifikante Unterschätzung der Prävalenz einer Malnutrition unter alleiniger Heranziehung des BMI und des Plasmaalbumins ohne Berücksichtigung der Körperzusammensetzung fanden. Ziel der Ernährungstherapie mangelernährter Patienten sollte jedoch die Zunahme der stoffwechselaktiven Zellmasse sein.“ [SCHINDLER, LUDVIK 2004, S 310]

2.2.6 Beurteilung des Mangelernährungsrisikos für Patienten – Standard an der Universitätsklinik für Chirurgie Graz derzeit

Für die Beurteilung des Mangelernährungsrisikos von Patienten an der Universitätsklinik Graz werden der BMI sowie ein strukturiertes Screening für das Mangelernährungsrisiko herangezogen. Dieses besteht aus einem modifizierten Screeningbogen nach NRS 2002. Prinzipiell wird das Screening nur im stationären Setting, also bei Patienten die zu einer stationären Aufnahme kommen, durchgeführt. Im Rahmen der ambulanten Routinekontrollen an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie ist eine Ermittlung des Ernährungszustandes durch die Errechnung des Body Mass Index üblich. Zwangsläufig wird dieser- meist durch Zeitmangel- mit geschätzten Größen und teilweise auch Gewichtsangaben der Patienten errechnet.

2.3 Studienteilnehmer

Im Rahmen der Studie wurden in Summe 60 Patienten der Abteilung für Transplantationschirurgie der Medizinischen Universität Graz evaluiert, wobei der Anteil der weiblichen Teilnehmer 13 Personen und der Anteil der männlichen Teilnehmer 47 Personen betrug. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 32 und 80 Jahren.

Die Erhebung der Daten erfolgte im Rahmen der ambulanten Routineuntersuchungen, in der Ambulanz für Transplantationsmedizin, im Zeitraum vom Dezember 2008 bis April 2009. Im Zuge dieser Routineuntersuchung wurde nach ausführlicher Aufklärung des Inhaltes der Studie, der BMI-Wert erhoben und die Laborwerte wurden, durch die in der Ambulanz durchgeführte Blutabnahme, ermittelt. Anschließend erfolgten im Untersuchungszimmer die Bioimpedanzmessung sowie die Erhebung des Mangelernährungsrisiko- Screenings. [siehe ANHANG]

2.3.1 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der Ambulanz für Transplantationschirurgie. In dieser werden transplantierte Patienten, in der einer Frequenz von 2-3 Monaten einer Routine- Blutabnahme unterzogen. Spezielle Laborwerte und die Spiegel der Immunsuppression werden im Zuge dieser Blutabnahme kontrolliert.

Im Rahmen dieser Kontrolluntersuchung wurden die Patienten über die Inhalte der Studie informiert und Patienten, die Interesse an der Teilnahme der Studie zeigten, wurden genauestens aufgeklärt und evaluiert.

2.4 Durchführung der Bioimpedanzmessung (BIA- Messung)

im Rahmen der Studie

Gerät:	Data Input Resistanz 0- 1000 Ω Reaktanz 0- 500 Ω Messstrom 800 μ A Frequenz 50 kHz
Messelektroden:	Einmal- Klebeelektroden, Ag/AgCl BINOSTIC Gelelektroden
Messbedingungen:	Die Messung der Patienten erfolgte morgens, im nüchternen Zustand, nach 10 Minuten langer Ruhe und Entspannung in Rückenlage. Hierbei wurde vor allem darauf geachtet, dass die Messung mit gespreizten Armen und Beinen (30°- 45°), ohne Kontakt zu metallischen Gegenständen durchgeführt wird. Zusätzlich wurden die Messelektroden auf der dominanten Körperhälfte platziert. Elektrodenpositionierung: Für die Messung wurden zwei Gelelektroden an Hand und Fuß

der gleichen Körperseite befestigt. Die Haut im Bereich der Elektroden wurde gereinigt und so eine gute Haftung der Elektroden erzielt.

Handelektroden: Auf den Handrücken wurde in Längsrichtung einer gedachten Linie - durch den Processus Styloideus ulnae- die Messelektrode geklebt. Die Signalelektrode wurde proximal der Grundgelenke des Zeige- und Mittelfingers angebracht.

Fußelektroden: Hier erfolgte die Platzierung- in Längsrichtung- der Messelektrode an einer gedachten Linie zwischen Malleolus lateralis und Malleolus medialis. Die Signalelektrode wurde proximal zwischen dem Grundgelenk der zweiten und dritten Zehe geklebt.

2.5 Definition von Mangelernährung im Rahmen der Studie

Das Screening einer eventuell bestehenden Mangelernährung wurde im Rahmen der Studie durch Errechnen des BMI, durch Bioimpedanzanalyse und damit Bestimmung des Phasenwinkels und durch die Durchführung des Mangelernährungsscreening nach NRS 2 Schema durchgeführt.

Aufgrund der einerseits bestehenden Polypragmasie, und der andererseits bestehenden multimorbiden Vorgeschichte des Patientenkollektivs, wurde ein Grenzwert des BMI von 22,5 kg/m²- zur Definition einer Mangelernährung- herangezogen. In Bezug auf das Screeningergebnis laut NRS 2002 galt ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung ab einer Punkteanzahl von 3. Ein Serumalbuminspiegel unter 3,5 mg/dl wurde als prädiktiv für eine Mangelernährung angesehen.

Der Phasenwinkel - als standardisierte Definition für Mangelernährung- wurde bei der Bioimpedanzanalyse herangezogen, wobei der Cut- Off- Point bei 4° lag. Somit wurden Patienten mit einem Phasenwinkel unter 4° als malnutriert betrachtet.

Das Verhältnis von ECM zu BCM laut BIA- Messung dient als Wert, dieser die Tendenz zur Entwicklung einer Mangelernährung aufzeigt. Ein Cut- Off von 1 wurde- gemäß der vorliegenden Literatur- gewählt. Für eine Tendenz zur Entwicklung einer Mangelernährung sprechen Werte von <1, Werte >1 dagegen.

2.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse wurde MedCalc Version 10.0 (www.medcalc.org) verwendet. Testung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov 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

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 60 Patienten, davon 13 Frauen und 47 Männer, evaluiert und für die Messungen herangezogen. Sämtliche Messungen wurden an der klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie Graz durchgeführt. Die Tabelle 6a gibt einen geeigneten Überblick über das Patientenkollektiv nach Geschlecht. Die Indikation zur Herztransplantation bestand bei 78% der untersuchten Patienten aus einer dilatativen Cardiomyopathie.

3.2 Grundcharakterisierung der eingeschlossenen Patienten

Tabelle 3a: Grundcharakterisierung der Patienten nach Geschlecht

	Weiblich n=13	Männlich n=47	p value
Alter [Jahre]	61,5 ± 3,5	57,5 ± 1,6	p= n.s.
Jahre nach Transplantation	9,6 ± 4,5	9,2 ± 4,7	p= n.s.
Gewicht [kg]	75 ± 3,6	83,2 ± 1,8	p= n.s.
BMI [kg/m ²]	28,2 ± 1,7	26,9 ± 0,5	p= n.s.
Albumin [g/dl]	4,3 ± 0,08	4,3 ± 0,13	p= n.s.
Gesamteiweiß [g/dl]	7,7 ± 0,21	7,7 ± 0,11	p= n.s.
Kreatinin [mg/dl]	3,6 ± 1,6	2,4 ± 0,31	p= n.s.
Diabetes mellituts	6/13 (46,14 %)	19/47 (40,43%)	p= n.s.
NINS *	3/13 (23,08 %)	37/47 (78,72 %)	p= n.s.
Dialyse	1/13 (7,7 %)	5/47 (10,64 %)	p= n.s.
Gewichtsverlust i den letzten 3 MO [kg]	2/13 (15,39 %)	5/47 (10,64 %)	p= n.s.
Mangelernährungsscreening [Punkte]	1,5± 0,67	1,6± 0,9	p= n.s.
ECM/ BCM- Index	1,2 ± 0,3	1,1± 0,5	p= n.s.
Phasenwinkel φ [Grad]	4,4± 0,7	4,6± 0,8	p= n.s.

* Im Stadium der kompensierten Retention

In Summe wurden 60 Patienten, davon 13 Frauen und 47 Männer, im Rahmen der Studie hinsichtlich einer bestehenden Mangelernährung evaluiert, wobei das Alter bei den Frauen im Median $61,5 \pm 3,5$ Jahre, und bei den Männern $57,5 \pm 1,6$ Jahre betrug. ($p = n.s.$)

Bei allen Patienten lag der Zeitpunkt der Transplantation unterschiedlich lange zurück, wobei der Zeitraum zwischen Transplantation und dem jetzigem Zeitpunkt, in der Gruppe der Frauen im Durchschnitt $9,6 \pm 4,5$ und bei den Männern $9,2 \pm 4,7$ Jahre betrug. (p im Gruppenvergleich nicht signifikant)

Das gewogene Körpergewicht, lag bei den weiblichen Patientinnen im Mittel bei $75 \pm 3,6$ Kg, bei den männlichen bei $83,2 \pm 1,8$ kg. Der durchschnittliche BMI-Wert, errechnet aus Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die gemessene Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2) betrug in der Gruppe der Frauen $28,2 \pm 1,7$ und in der Gruppe der Männer bei $26,9 \pm 0,5$. ($p = n.s.$)

Die verwendeten Laborwerte wurden aus der Blutkontrolle, die im Rahmen der Routinekontrolle an der klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie durchgeführt wurde, extrahiert.

Der Durchschnitt für Serumalbumin ergab in der Gruppe der weiblichen Probanden $4,3 \pm 0,08$ g/dl und in der Gruppe der männlichen Probanden $4,3 \pm 0,13$ g/dl. In Bezug auf das Gesamteiweiß ergaben sich bei den Frauen mittlere Werte von $7,7 \pm 0,21$ g/dl und bei den Männern Werte von $7,7 \pm 0,11$ g/dl. Die Kreatinin –Werte lagen bei den weiblichen

Teilnehmern bei $3,6 \pm 1,6$ mg/dl und bei den männlichen Teilnehmern $2,4 \pm 0,31$ mg/dl.
(für Serum- Albumin und Kreatinin: p= nicht signifikant)

In Summe litten 25/60 (41,6 %) Patienten an Diabetes mellitus, wobei unter den weiblichen Probanden der Anteil 6/13 (46,14%) und unter den männlichen Probanden 19/47 (40,43%) lag.

Von den 60 Studienteilnehmern litten 40 Patienten an einer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention. Davon 3 weibliche (23,08%) und 37 männliche (78,72%). Dies war mit einem p von 0,05 signifikant unterschiedlich.

Insgesamt waren 6/60 (10%) eingeschlossenen Patienten dialysepflichtig, davon 1/13 (7,7%) Frauen und 5/47 (10,64%) Männer. (p=n.s.)

Zum Zeitpunkt der Messung hatten insgesamt 7 von 60 Studienteilnehmern in den letzten drei Monaten Gewicht verloren. Bei den Frauen zeigten 2/13 einen Gewichtsverlust, was 15,39% entspricht, und unter den Männern 5/47, was 10,64% entspricht. (p= n.s.)

Im Zuge der Messungen an der Abteilung für Transplantationschirurgie wurde ein Malnutritionsassessment nach NRS 2002 zur Ermittlung des Ernährungszustandes erhoben. Die Durchschnittpunktzahl lag bei den weiblichen Probanden $1,5 \pm 0,67$ Punkte und bei den männlichen Probanden $1,6 \pm 0,9$ Punkte. Dies war nicht signifikant unterschiedlich.

Der Quotient aus ECM zu BCM, der ebenfalls aus der Bioimpedanzanalyse hervorgeht, zeigte einen Mittelwert unter den weiblichen Patienten von $1,2 \pm 0,3$ und unter den männlichen Patienten $1,1 \pm 0,5$. Dieser war nicht signifikant unterschiedlich ($p = \text{n.s.}$)

Der im Rahmen der BIA- Messung erhobene Phasenwinkel betrug in der Gruppe der Frauen im Durchschnitt $4,4^\circ \pm 0,7$ und in der Gruppe der Männer $4,6^\circ \pm 0,8$. Er war nicht signifikant unterschiedlich.

3.3 Patientencharakterisierung durch den Transplantationszeitpunkt

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Transplantation wurden die Studienteilnehmer in 3 Gruppen unterteilt. Probanden der Gruppe 1 wurden innerhalb der letzten 5 Jahre transplantiert, Probanden der Gruppe 2 vor 5- 10 Jahren und Probanden der Gruppe 3 vor über 10 Jahren. Eine genaue Charakterisierung findet sich in Tabelle 6c.

Tabelle 3b.: Charakterisierung in Bezug auf den Transplantationszeitpunkt

(Gruppe 1: <5 Jahre, Gruppe 2: 5-10 Jahre, Gruppe 3: >10 Jahre)

	<5 a n= 11	5-10 a n= 20	>10 a n= 29	p- value
Alter [Jahre]	52,8	58,3	60,4	n.s.
Gewicht [kg]	79,8 ±13,2	85,6 ±13,6	79,4 ±11,3	n.s.
Albumin [g/dl]	4,4 ±0,7	4,3 ±0,4	4,2 ±0,5	n.s.
Gesamteiweiß [g/dl]	7,7 ±1,0	7,7 ±0,7	7,7 ±0,8	n.s.
Kreatinin [mg/dl]	2,3 ±1,8	2,0 ±1,4	3,3 ±4,5	n.s.
Diabetes	3/11 (27,27%)	9/20 (45%)	19/29 (65,5%)	n.s.
NINS *	8/11 (72,73%)	15/20 (75%)	24/29 (82,76)	n.s.
Dialyse	1/11 (9,09%)	1/20 (5%)	4/29 (13,80 %)	n.s.
BMI [kg/m ²]	26,3± 4,2	28,4± 4,0	26,9±4,8	n.s.
Phasenwinkel φ [Grad]	4,7 ±1,2	4,5 ±0,6	4,6 ±0,8	n.s.
ECM/ BCM- Index	1,2 ±0,8	1,2 ±0,3	1,1 ±0,3	n.s.

* im Stadium der kompensierten Retention

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag in der Gruppe 1 bei 52,8 Jahren, in der Gruppe 2 bei 58,3 Jahren und in der Gruppe 3 bei 60,4 Jahren. (p= n.s.)

Das mittlere Gewicht lag in der ersten Gruppe bei 79,8± 13,2 kg, in der zweiten Gruppe bei 85,6±13,6 und in der dritten Gruppe bei 79,4±11,3 kg.

Bei den Laborwerten ergab sich für das Serumalbumin in der Gruppe, die in den letzten 5 Jahren transplantiert worden sind, ein Durchschnitt von 4,4± 0,7 g/dl, in der Gruppe, bei

denen die Transplantation 5- 10 Jahre zurückliegt, ein Durchschnitt von $4,3 \pm 0,4$ g/dl und in der Gruppe, bei denen die Transplantation über 10 Jahre zurückliegt, ein Durchschnitt von $4,2 \pm 0,5$ g/dl. (p=mn.s.)

In Bezug auf die Gesamteiweißkonzentration der Probanden betragen die Werte in der Gruppe 1 durchschnittlich $7,7 \pm 1,0$ g/dl, in der Gruppe 2 durchschnittlich $7,7 \pm 0,7$ und in der Gruppe 3 im Durchschnitt $7,7 \pm 0,8$ g/dl. (p= n.s.)

Für das Kreatinin zeigte sich in der ersten Gruppe ein Durchschnittswert von $2,3 \pm 1,8$ mg/dl, in der zweiten Gruppe ein Durchschnittswert von $2,0 \pm 1,4$ mg/dl und in der dritten Gruppe ein Durchschnittswert von $3,3 \pm 4,5$ mg/dl. (p= n.s.)

In Summe litten 31 von 60 Studienteilnehmern an einem Diabetes mellitus. Davon befinden sich 3 -27,27%- in der ersten Gruppe, 9 -45%- in der zweiten Gruppe und 19 – 65,5%- in der dritten Gruppe. (p= n.s.)

Eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention konnte bei insgesamt 47 der 60 Probanden festgestellt werden, wobei der Anteil in der ersten Gruppe bei 72,73% - 8 von 11- in der zweiten Gruppe 75% - 15 von 20 und in der dritten Gruppe 82% - 24/29- lag. (p=n.s.)

Von insgesamt 60 Studienteilnehmern sind 6 Patienten dialysepflichtig. Dabei befindet sich 1 Proband in der Gruppe 1, 1 Proband in der Gruppe 2 und 4 Probanden in der Gruppe 3. Dies bedeutet, dass 9,09% in der ersten Gruppe, 5% in der zweiten Gruppe und 13,80% in der dritten Gruppe dialysepflichtig sind. (p= n.s.)

Der Body- Mass- Index wurde aus der durch die Diplomandin gemessenen Körpergröße und gewogenen Gewicht errechnet und betrug unter den Patienten die kürzer als 5 Jahre

transplantiert waren $26,3 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$, unter jenen die weniger als 10 Jahre transplantiert waren $28,4 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ und für die Patienten bei denen die Herztransplantation länger als 10 Jahre her war $26,9 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$. ($p = \text{n.s.}$)

Der Phasenwinkel, dieser im Rahmen der BIA- Messung erhoben wurde, zeigt einen Mittelwert von $4,7 \pm 1,2^\circ$ in der Gruppe 1, einen Mittelwert von $4,5 \pm 0,6^\circ$ in der Gruppe 2 und einen Mittelwert von $4,6 \pm 0,8^\circ$ in der Gruppe 3. ($p = \text{n.s.}$)

Der BCM/ECM- Index, wurde als zweiter Wert der BIA- Messung ermittelt und betrug bei den Teilnehmern der Gruppe 1 im Durchschnitt $1,2 \pm 0,8$, bei denen der Gruppe 2 $1,2 \pm 0,3$, und bei denen der Gruppe 3 im Durchschnitt $1,1 \pm 0,3$. ($p = \text{n.s.}$)

3.4 Prävalenz von Mangelernährung anhand der erhobenen anthropometrischen Parameter

Tabelle 3c: Vorkommen von Mangelernährung nach Geschlecht

	Frauen n= 13	Männer n= 47	p-Value
Albumin [mg/dl]	2/13 (15,4%)	17/47 (36,2%)	n.s.
BMI [kg/m ²]	1/13 (7,7%)	4/47 (8,5%)	n.s.
ECM/ BCM- Index	11/13 (84,6%)	29/47 (61,7%)	n.s.
Phasenwinkel ϕ [Grad]	8/13 (61,53%)	21/47 (44,7%)	n.s.
NRS 2002 [Punkte]	1/13 (7,7%)	3/47 (6,38%)	n.s.

Laut der Tabelle sind definiert durch Serumalbumin 19/60 Patienten malnutriert, wobei im Genaueren bei 2/13 Frauen und 17/47 Männer dieses Ergebnis zu beobachten ist.

Nach der Definition des BMI leiden insgesamt 5 von 60 Patienten unter einer Mangelernährung. Dabei sind 7,7% der Frauen – also 1/13 – und 8,5 der Männer – also 4/47- mangelernährt.

Der ECM/ BCM- Index lag bei insgesamt 40 von 60 Studienteilnehmern über 1. Bei 84,6% der Frauen- 11 von 13- und bei 61,7% der Männer- 29 von 47.

Definiert durch den Phasenwinkel, welcher durch die BIA- Messung erhoben wurde, waren im Gesamtkollektiv 17 von 60 Patienten mangelernährt, wobei 8/13 (=61,5%) Frauen und 21/47 (=44,7%) Männer betroffen waren.

Laut des Fragebogens zur Erhebung des Mangelernährungsrisikos wurden 4 von 60 Patienten als mangelernährt eingestuft. Insgesamt 1 von 13 Frauen – dies entspricht 7,7%- und insgesamt 3 von 47 Männern- dies entspricht 6,38%- sind mangelernährt.

3.5 Vorkommen von Mangelernährung in Bezug auf den Transplantationszeitpunkt

Tabelle 3d: Anzahl der Patienten, die in Abhängigkeit vom Transplantationszeitpunkt als mangelernährt definiert durch die erhobenen Parameter charakterisiert wurden

	< 5a n= 11	5- 10a n= 20	>10a n= 29
BMI [kg/m ²]	1/11 (9,1%)	2/20 (10%)	2/29 (6,9%)
Mangelernährungsscreening	1/11 (9,1%)	1/20 (5%)	2/29 (6,9%)
Albumin [g/dl]	2/11 (18,18%)	5/20 (25 %)	12/29 (41,4%)
Phasenwinkel φ [Grad]	4/11 (36,4%)	9/20 (45%)	16/29 (55,2%)
ECM/ BCM- Index	6/11 (54,5 %)	17/20 (85%)	17/29 (58,6%)

Laut BMI wurden 5 Studienteilnehmer als mangelernährt identifiziert, dies galt für einen aus Gruppe 1, zwei Teilnehmer aus Gruppe 2 und zwei Teilnehmer aus Gruppe 3. Demzufolge befanden sich –nach der Definition des BMI- 9,09% der Mangelernährten in der ersten Gruppe, 10% in der zweiten Gruppe und 6,9% in der dritten Gruppe. Dies bedeutet keinen signifikanten Unterschied. ($p = n.s.$)

In Bezug auf das Screening nach NRS 2002 für Mangelernährung waren 4 von 60 Studienteilnehmern mangelernährt. Davon befindet sich 1 Patient in der Gruppe 1 (9,09%), 1 Patient in der Gruppe 2 (5%) und 2 Patienten in der Gruppe 3 (6,9%).

Anhand der Albuminkonzentration waren insgesamt 19 Patienten mangelernährt. In der ersten Gruppe wurden 2 von 11 (18,18%) Patienten, in der zweiten Gruppe 9 von 20 (45%) und in der dritten Gruppe 12 von 29 (41,4%) Patienten als mangelernährt gescreent.

Der im Rahmen der BIA- Messung ermittelte Phasenwinkel – als Parameter für eine Mangelernährung- lag bei insgesamt 29 der 60 Studienteilnehmer unter dem definierten Cutoff von 4 Grad. In Gruppe 1 wurde bei 4 von 11 Probanden (36,4%), in der Gruppe 2 bei 9 von 20 Probanden (45%) und in der Gruppe 3 bei 16 von 29 Probanden (55,2%), das Vorliegen einer Mangelernährung durch den Phasenwinkel festgestellt.

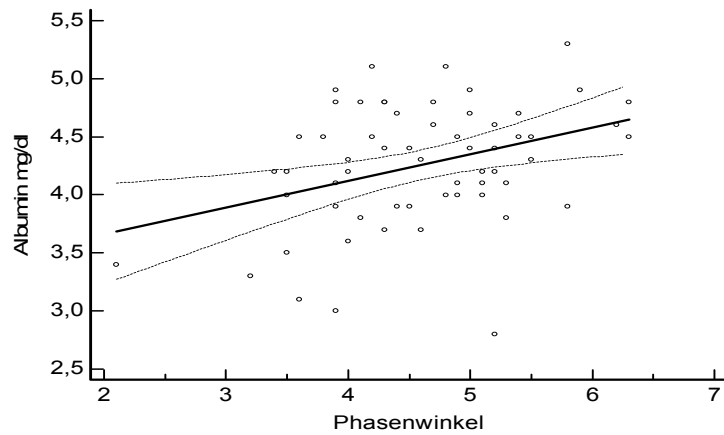
Der ebenfalls im Rahmen der BIA- Messung erhobene Quotient von ECM und BCM dient neben dem Phasenwinkel als Parameter zur Beurteilung des Risikos einer bestehenden Mangelernährung. Laut ECM/BCM- Index konnte bei 40 Studienteilnehmern eine

Mangelernährung identifiziert werden. In der ersten Gruppe wurde bei 54,54% - also 6 von 11 Studienteilnehmern-, in der zweiten Gruppe 85% - also 17 von 20 Studienteilnehmern und in der dritten Gruppe 58,62% - also 17 von 29 Studienteilnehmern, eine Mangelernährung erhoben.

Zur weiteren Analyse der Prädiktivität der verschiedenen Parameter hinsichtlich einer bestehenden Mangelernährung wurde diese durch den durch die Bioimpedanzanalyse erhobenen Phasenwinkel φ definiert. Patienten mit einem Phasenwinkel < 4 Grad wurden als mangelernährt klassifiziert [Normann et al 2007] Von den insgesamt 60 Studienteilnehmern sind 17 mangelernährt (28,3%).

3.6 Korrelation einzelner Variablen

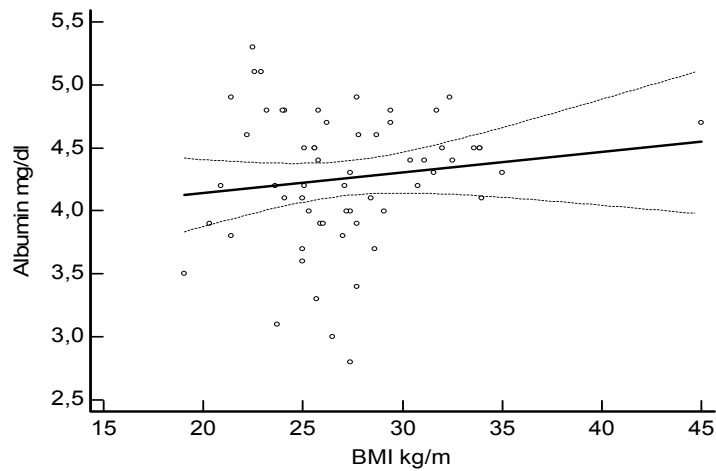
3.6.1 Zusammenhang zwischen Phasenwinkel und Albumin



Figur 3a

Figur 3a zeigt den Zusammenhang von Phasenwinkel (°) mit Serumalbumin (mg/dl). Der gemessene Phasenwinkel korreliert mit dem Serumalbumin mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,458$ gut. Die Korrelation ist mit $p=0,005$ signifikant.

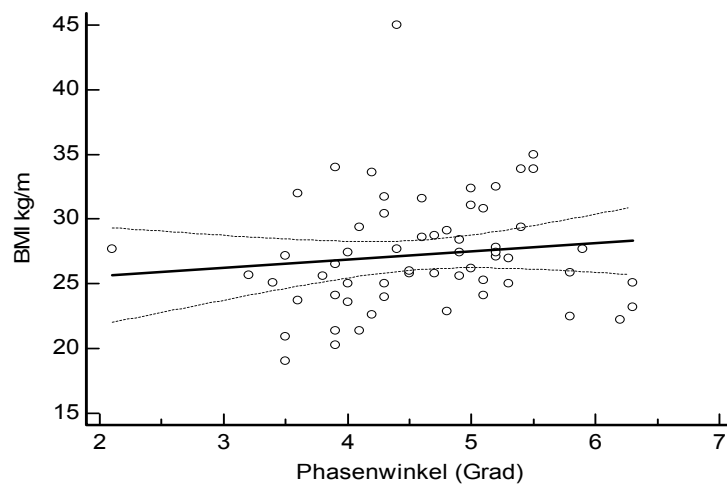
3.6.2 Zusammenhang zwischen BMI und Phasenwinkel



Figur 3b

Figur 3b zeigt die Korrelation von BMI kg/m^2 mit dem Serumalbumin (mg/dl). Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,134 ergibt sich nur eine schwache Korrelation zwischen dem BMI und dem Serumalbumin. Die Korrelation ist mit $p=0,304$ nicht signifikant

3.6.3 Zusammenhang zwischen BMI und Phasenwinkel



Figur 3c

Figur 3c zeigt die Korrelation von Phasenwinkel mit dem BMI [kg/m²]. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,118 ergibt sich keine Korrelation zwischen Phasenwinkel und BMI. Die Korrelation ist mit $p=0,36$ nicht signifikant.

Die beiden Korrelationskoeffizienten (Figur 3a und Figur 3b) sind mit einem $p= 0,05$ signifikant unterschiedlich.

Die Korrelationskoeffizienten (Figur 3a und Figur 3c) sind signifikant unterschiedlich. Der Phasenwinkel zeigte eine wesentlich stärkere Korrelation mit Serumalbumin als mit dem Body mass Index.

3.7 Lineare Regressionsanalyse

Alle durch anthropometrische Messungen erhobene Parameter die derzeit als prädiktiv für Mangelernährung gelten, wurden hinsichtlich ihres Zusammenhanges auch mit einer Regressionsanalyse untersucht.

Der gemessene Body Mass Index war mit einem p von 0,3040 für den Anstieg der Geraden und einem p von 0,0001 für Zwischenräume nur einseitig signifikant in Zusammenhang mit dem Phasenwinkel ($r^2= 0,018$; $y = 22,4669 + 1,1246 x$). Ein linearer Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden ($f=1,0756$; $p=0,304$).

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 $p < 0,001$ für Zwischenräume signifikant in Zusammenhang mit dem durch die Biopimpedanzanalyse ermittelten Phasenwinkel, und $r^2=0,1286$ ($y = 3,2053 + 0,2293 x$). Es bestand kein linearer Zusammenhang zwischen Serumalbumin und Phasenwinkel ($f=8,558$; $p=0,005$)

Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen dem Phasenwinkel und den anderen die Mangelernährung beschreibenden Variablen nachgewiesen werden. Sämtliche Variablen konnten damit als unabhängig vom Phasenwinkel und dadurch von dem die Mangelernährung definierenden Parameter ermittelt werden.

3.8 Logistische Regression

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

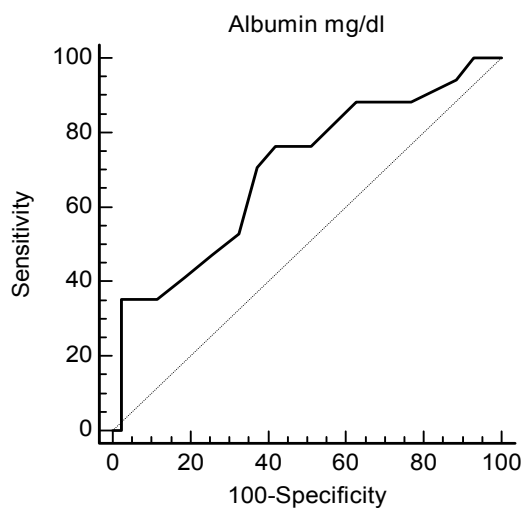
Unter all diesen Variablen konnte Serumalbumin mit einer Signifikanz von 0,002 und einer Odds Ratio von 0,135 bei einem Konfidenzintervall von 95% als prädiktiv für Mangelernährung definiert durch den Phasenwinkel ermittelt werden.

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.

3.9 Prognostische Wertigkeit der Parameter

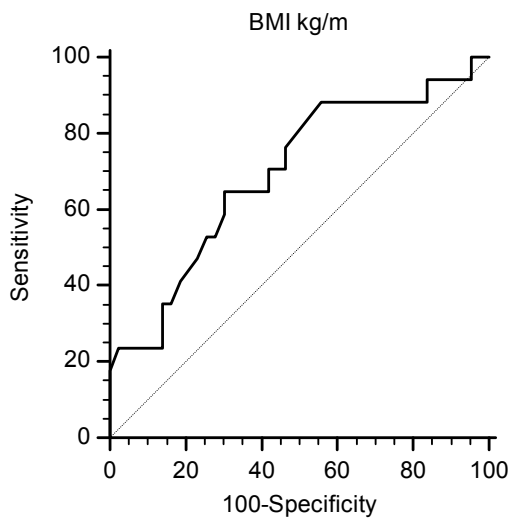
Zur Analyse der prognostischen Aussagekraft der einzelnen Messparameter hinsichtlich Mangelernährung definiert durch einen Phasenwinkel unter 4 Grad wurde die ROC Analyse benutzt.

3.9.1 Albumin- Phasenwinkel- Mangelernährung



Figur 3d zeigt die prognostische Aussagekraft von Serumalbumin hinsichtlich Mangelernährung definiert durch einen Phasenwinkel $< 4,0^\circ$. Das Serumalbumin zeigt in der AUROC- Analyse eine AUROC (=Area under the receiver operating characteristics) von $0,716 \pm 0,071$ mit einem Konfidenzintervall von 0,583- 0,826 und einer Signifikanz von 0,005.

3.9.2 BMI- 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 0,692 mit einem Konfidenzintervall von 0,56- 0,80 und einer Signifikanz von 0,007.

Die beiden AUROCs (Area under the receiver operating characteristics) sind mit einem $p= 0,79$ nicht signifikant unterschiedlich.

Da eine drohende Mangelernährung sich auch im ECM/BCM Index widerspiegelt wurde dieser in die AUROC Analyse miteinbezogen. Die Prädiktivität hinsichtlich einer Gefährdung für Mangelernährung wurde ermittelt. Ein ECM/BCM Index größer 1 wurde als Cutoffpoint definiert.

Serumalbumin zeigte mit einer AUROC von 0,679 (CI 95% 0,546 - 0,794; Standarderror: 0,0763) eine mittlere Vorhersagekraft in diesem Patientenkollektiv für das Risiko einer Mangelernährung. Die Vorhersagekraft des Body Mass Index hinsichtlich des

Mangelernährungsrisikos war mit einer AUROC von 0,501 (CI 95% 0,356 - 0,628; Standarderror: 0,0798) schwach.

Beide AUROCs waren mit einem $p=0,103$ nicht signifikant unterschiedlich.

4. DISKUSSION

Eine Herztransplantation stellt nach wie vor die einzig lebensverlängernde Therapie für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA IV dar. Auch wenn diese derzeit noch keine kurative Therapieform ist, kann das Patientenüberleben damit entscheidend verbessert werden.

Herzinsuffizienz nach koronarer Graftsklerose, verursacht durch einen langjährigen Hypertonus, einem Diabetes mellitus oder einer Hyperlipidämie, ist mittlerweile einer der limitierendsten Faktoren in Bezug auf das Transplantations- und Patientenüberleben nach Herztransplantation. Durch das Auftreten von weiteren stoffwechseleinschränkenden Begleiterscheinungen, wie etwa einer Niereninsuffizienz, wird die Prognose für Patienten nach Herztransplantation zusätzlich verschlechtert.

Die bestehenden Begleiterkrankungen sind teilweise durch das nach Herztransplantation stärkere immunsuppressive Regime erklärbar. Allerdings ist das gehäufte Auftreten meist nicht proportional zu der verabreichten Dosis.

Bestehende Verschiebungen der Körperzusammensetzung werden durch die konventionell verwendeten Ernährungsscreenings nicht erfasst. Weder der Body Mass Index noch die derzeit durchgeführten Mangelernährungsassessments sind in der Lage eine Umlagerung von Flüssigkeit oder ein vermehrtes Auftreten von Körpermasse korrekt zu erkennen. Selbst bei Patienten, die sich, wie Transplantationspatienten, in regelmäßigen ärztlichen Kontrollen befinden, kann so ein Mangelernährungszustand nicht diagnostiziert werden. Eine Aussage ob ein Patient gefährdet ist, malnutriert zu sein, kann

durch diese erhobenen Parameter noch weniger getroffen werden als eine Aussage über den Ist- Zustand.

In der vorliegenden Studie wurden 60 Patienten nach Herztransplantation evaluiert. Sämtliche eingeschlossene Patienten wurden am Transplantationszentrum Graz transplantiert.

Bei allen Transplantationsempfängern wurden im Rahmen derselben Routinekontrolle drei anthropometrische Messungen zur Erhebung des Ernährungszustandes und damit zur Diagnose einer eventuell bestehenden Mangelernährung durchgeführt.

Alle drei Messungen- sowohl Body Mass Index, Mangelernährungsscreening als auch Bioimpedanzanalyse - und die dafür erforderlichen Parameter wurden von der Diplomandin bei jedem Patienten eigens erhoben. Die in der Krankengeschichte befindlichen Angaben wurden nicht für Studienzwecke herangezogen.

Des Weiteren wurden einige der im Rahmen der Routinekontrolle bestimmten Laborwerte mit den durchgeführten Messungen in Relation gesetzt.

Vor Beginn der Messungen wurde von allen Patienten ein schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Messung, sowie für die Verwendung der Laborparameter zur geblindeten statistischen Analyse eingeholt.

Folgende Daten wurden auf ihre Eignung zur Erhebung des Ernährungszustandes untersucht:

- Body Mass Index in kg/m^2
- Mangelernährungsscreening nach NRS 2002
- Serumalbumin

Vor allem der Body Mass Index wurde aus dem von der Diplomandin erhobenen Gewicht und der gemessenen Körpergröße errechnet. Im Rahmen einer stationären Aufnahme oder eines ambulanten Besuches wird dieser zwar durch das Krankenhauspersonal auch ermittelt, jedoch werden meist die vom Patienten angegebenen Messdaten für die Berechnung herangezogen. Es wurde jedoch bewiesen, dass die vom Patienten angegebene eigene Körpergröße meist zu hoch, das angegebene Gewicht meist zu niedrig liegt. [COOK, KIRK, LAWRENSON, SANDFORD, 2005]

Selbst wenn der Patient bei Aufnahme oder beim ambulanten Besuch gewogen wird, ist dieser meist vollständig bekleidet. Dies lässt eine genaue Ermittlung des Gewichtes gar nicht zu, da wieder ein fiktiver Wert für die Errechnung des tatsächlichen Körpergewichtes des Patienten abgezogen werden muss. Der abgezogene Wert liegt meist höher als das tatsächliche Gewicht der Kleidung.

In einer Studie von Angelini et al wurde gezeigt, dass die Erhebung anthropometrischer Basiswerte in Krankenhäusern in Folge unklarer Zuständigkeiten und mangelnder Informationen überhaupt nicht oder nur lückenhaft durchgeführt wird [ANGELINI, BALLMER, KELLER, STANGA, STERCHI, BERGER, PICHARD und MEIER 2003].

Messmethoden die mehr als zwei Körperkompartimente beinhalten werden vom Spitalpersonal wegen Zeitmangel und fehlenden Schulungen im Regelfall nicht durchgeführt.

Die oben genannten Gründe machen sinnvolle ernährungsmedizinische Interventionen oder Aussagen über den Ernährungszustand eines Patienten oft unmöglich.

In der vorliegenden Studie wird die Häufigkeit von Mangelernährung, die durch genaue 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 Ernährungszustandes – speziell bei älteren nicht stark mobilen Patienten – darstellt. Wird der daraus gemessene Phasenwinkel als alleiniger Indikator verwendet, so benötigt man dafür Referenzwerte, insbesondere die Bereitstellung von geeigneten Cut- Off- Werten [NORMAN, SMOLINER, VALENTINI; LOCHS, 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 Ernährungszustand eingestuft [DÖRHÖFER, PIRLICH 2007].

Als Cut- Off- Points für das Bestehen einer Malnutrition wurden in dieser Studie ein BMI von 22,5 kg/m², ein Phasenwinkel von unter 4 Grad und eine Punktezahl im Mangelernährungsscreening von über 3 Punkten herangezogen. Ein Serumalbuminspiegel unter 3,5 mg/dl wurde ebenfalls einer bestehenden Mangelernährung gleichgesetzt.

In der gesamten Studienpopulation wurde, je nach befragtem Parameter, ein Vorkommen von Mangelernährung zwischen 6,7 % (Mangelernährungsscreening) und 48,3 % (BIA) gefunden. Die von BMI (10%) und BIA erlangten Daten entsprechen den in der Literatur für diese anthropometrischen Parameter. [SUOMINEN, MUURINEN, ROUTASALO, SOINI, SUUR- USKI, PEIPONEN, FINNE. SOVERI, PITKALA 2005]

Die Mittelwerte der gemessenen Parameter lagen bei keinem Patienten annähernd im Gefährdungsbereich. Ganz im Gegenteil, im Falle des BMI würde der gemessene Body

Mass Index eher einer Über- als einer Mangelernährung entsprechen. Dies unterstreicht die Tatsache, dass der BMI eventuell bestehende Ödeme oder Wasseransammlungen im Interstitium keinesfalls zu berücksichtigen vermag.

Der derzeitige Goldstandard zum Mangelernährungsscreening, das Nutritional Assessment nach NRS 2002, erkannte die wenigsten Patienten als mangelernährt. Vergleicht man die Trefferquote des Screeningverfahrens mit der Anzahl der Patienten die durch den Phasenwinkel als mangelernährt eingestuft wurden, so sind diese signifikant unterschiedlich ($p=0,021$).

Definiert man einen durch die Bioimpedanzanalyse gemessenen Phasenwinkel unter 4 Grad, wie oben beschrieben, als Cut- Off- Punkt für eine bestehende Mangelernährung, so sieht man, dass 29 Patienten im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Messung malnutriert waren. Gemessen an dieser Patientenzahl wurden mit den übrigen Messungen nicht annähernd so viele erkannt.

Das Screening nach NRS 2002 identifizierte 4 von diesen 29 Patienten (=13,5%), der BMI identifizierte -gemessen an dem Standard- 5 von 29 Personen (=17,31%) korrekt als mangelernährt und laut dem gemessenen Serumalbuminspiegel lag bei 19 von 29 Personen eine Mangelernährung vor (=65,6%).

Bis auf den laborchemisch ermittelten Serumalbuminspiegel erwiesen sich dementsprechend sämtliche Parameter, bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv, als nur schwach aussagekräftig für einen Fehlernährungszustand nach Herztransplantation.

Dies wird durch das Ergebnis der logistischen Regression und die bessere AUROC des Serumalbuminspiegels, verglichen mit der des BMI, ebenfalls unterstrichen.

Betrachtet nach Transplantationszeitpunkt sieht man, dass von insgesamt 29 Patienten mit einem Phasenwinkel kleiner 4 Grad, 16 (=55,2%) in der Gruppe der Langzeittransplantierten zu finden sind. Die Prävalenz von Mangelernährung - definiert durch einen Phasenwinkel unter 4 Grad- ist in den restlichen Gruppen mit 36,4%, in der Gruppe jener Patienten die bis vor 5 Jahren, und mit 45% in der Gruppe jener die vor unter 10 Jahren transplantiert worden waren, deutlich geringer ist. Das bestätigt die Aussage, einer kürzlich erschienenen Studie von Guida et al, in welcher bei Langzeitherztransplantierten eine wesentlich höhere Rate an Begleiterkrankungen und an Mangelernährung zu bemerken war, als bei Patienten deren Transplantation kürzer als 10 Jahre her war [GUIDA, PERRINO, LACCETTI, TRIO, NASTASI, PESOLA, MAIELLO, MARRA, DE SANTO and COTRUFO 2009]. Wie auch im Gesamtkollektiv war mit Beachtung des Transplantationszeitpunktes, ein Serumalbuminspiegel unter 3,5 mg/dl der beste Marker für eine bestehende Mangelernährung, definiert durch einen Phasenwinkel unter 4 Grad.

In der Empfängergruppe die weniger als 5 Jahre transplantiert waren, erkannte der Serumalbuminspiegel 3 von 4 durch den Phasenwinkel als mangelernährt gescreenten Patienten (75%). Laut BMI und Mangelernährungsscreening nach NRS 2002 wäre in dieser Gruppe nur jeweils 1 Patient gescreent worden.

Unter den Patienten die länger als 5 jedoch kürzer als 10 Jahre transplantiert waren wurden durch den Phasenwinkel 9 von 20 als mangelernährt definiert (=45%). Von diesen 9 Patienten erkannte der Serumalbuminspiegel 5 (=56%) richtig, der BMI 2 (=22,2) und das Mangelernährungsscreening 1 (=11,1).

In der Gruppe der Langzeittransplantierten wurden laut Phasenwinkel 16 von 29 Patienten als mangelernährt identifiziert. Von diesen wurden laut Serumalbumin 12 (=75%), laut BMI 2 (=12,5%) und laut NRS 2002 ebenfalls 2 (=12,5%) korrekt gescreent.

Beleuchtet man in den drei nach Transplantationszeitpunkt definierten Gruppen das Vorliegen von Co Morbiditäten, so stellt man fest, dass die Prävalenz von allen relevanten in die Studie einbezogenen Begleiterkrankungen in der Gruppe der Langzeittransplantierten Patienten am größten war. Sie entsprach ungefähr dem vierfachen ihres Vorkommens bei eingeschlossenen Patienten bei denen der Zeitpunkt der Herztransplantation kürzer als fünf Jahre zurücklag.

Gemeinsam gesehen bestätigen beide Resultate die Theorie, die als Basis für die vorliegende Studie diente – je länger für Empfänger eine Transplantation zurückliegt, desto eher ist nicht nur das Auftreten von Begleiterkrankungen wahrscheinlich, sondern desto eher liegt auch eine Fehlernährung im Sinne einer Hypoproteinämie vor.

Würde man für diese Gruppe auch die ECM/BCM Ratio, als geeigneten Prognoseparameter für eine drohende Fehlernährung mit einbeziehen, so würde man feststellen, dass weitere 5 Patienten – also insgesamt 21 von 29 Patienten – zumindest ein gesteigertes Risiko haben an Mangelernährung zu leiden. Diese Aussage ist wesentlich für eine etwaige Therapie der bestehenden oder der drohenden Mangelernährung.

Des Weiteren verursachen oder verschlimmern bestehende Proteinfehlernährungen im Sinne einer Malnutrition Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, beginnende Herzinsuffizienz oder auftretende Infekte.

Montague et al zeigten in einer alle kanadischen Patienten mit kongestivem Herzleiden umfassenden Studie, dass das Überleben von älteren – über 65 jährigen - Patienten nach Herztransplantation wegen des gehäuften Auftretens von Begleiterkrankungen stark eingeschränkt ist. [MONTAGUE, BARNES, TAYLER, IGNASZEWSKI, MODRY, WENSEL, HUMEN and TEO 1996]

Die Population älterer Patienten zeigte allerdings in Studien, verglichen mit der Jüngeren, weitaus bessere Lebensqualität in durchgeführten Assesemenverfahren. [COFFMAN, VALENZA, CZER, FREIMARK, ALEKSIC, HARASTY, QUERAL, ADMON, BARATH, BLANCHE and TRENTO1997]

Das Risiko somatischer Störungen unmittelbar nach Herztransplantation und die Gefahr an gravierenden Folgen von bestehenden Begleiterkrankungen, verursacht durch Immunsuppression oder Fehlernährung, zu leiden, besteht für ältere Transplantationsempfänger eindeutig. Daher wurde das vorliegende Patientenkollektiv auch hinsichtlich des Einflusses des Patientenalters auf eine bestehende Mangelernährung gescreent. Die Patienten wurden in 2 Gruppen geteilt – Patienten zwischen 65 und 75 Jahren wurden getrennt von den restlichen - über 75 jährigen Patienten - analysiert.

Auffällig war, dass die Prävalenz einer Malnutrition definiert durch einen Phasenwinkel unter 4 Grad in der Patientengruppe zwischen 65 und 75 Jahren mit 68% signifikant ($p=0,05$) stärker war als unter den älteren Patienten mit 35%. Aus diesen Daten war

ersichtlich, dass nicht wie zuerst angenommen die Gruppe der ältesten Empfänger die stärkste Risikogruppe darstellt, sondern die der jüngeren, nach geriatrischer Alterseinteilung zu den Go- Gos zählenden.

Werden also Screeningverfahren und ernährungstherapeutische Interventionen vor allem bei älteren Patienten eingesetzt, scheint eine dringende Notwendigkeit des Ausdehnens solcher Verfahren auf die nächstjüngere Patientengeneration gegeben.

In der klinischen Praxis hat die Einschätzung des Ernährungszustandes durch den Body Mass Index nach wie vor einen hohen Stellenwert. Er wird nicht nur zur primären Einschätzung des Ernährungszustandes herangezogen, sondern bleibt vielmehr meist einziger Parameter zur Bestimmung desselben. Sein Hauptvorteil ist zweifelsohne die einfache und kostengünstige Ermittlung der geforderten Parameter und die einfache Bestimmung des Index.

Seine Qualität und damit seine Aussagekraft ist jedoch meist durch die Verwendung von Schätzangaben, durch die fehlerhafte Durchführung von Messungen oder durch die Übernahme von Daten des Patienten stark limitiert.

Im eingeschlossenen Patientenkollektiv hätte die alleinige Verwendung des BMI zur Diagnostik einer bestehenden Mangelernährung zu deutlichen Fehleinschätzungen geführt.

Das im stationären Bereich übliche Mangelernährungsscreening nach NRS 2002 scheint ebenso nicht ganz ausreichend als alleiniger Screeningparameter zu sein. Zwar enthält es neben der Fehlerquelle BMI noch weitere Anamnesefragen, die durch das Pflegepersonal an den Patienten gestellt werden und bezieht auch die bestehende Erkrankung mit ein. Es

scheint jedoch - im Vergleich zu den Messdaten - auch hier deutlich an Trennschärfe zu mangeln.

Dementsprechend kann gefolgert werden, dass durch die alleinige Erhebung des Body Mass Index selbst in Kombination mit dem Mangelernährungsscreening nach NRS 2002 keine ausreichende Aussage über den Ernährungszustand eines Patienten getroffen werden kann. Dennoch kann der BMI wohl auch weiterhin in Kombination mit anderen klinischen Scores wie MNA als primärer Richtungsindikator für Patienten nach Herztransplantation herangezogen werden.

Allerdings scheint eine Kombination zumindest mit laborchemischen Bestimmungen, beziehungsweise bei dem vorliegenden Patientenkollektiv, ein Miteinbeziehen von dem im Routinelabor mitbestimmten Serumalbuminspiegel als dringend notwendig und sinnvoll.

Schwierig ist außerdem die Beurteilung des Ernährungszustandes durch den BMI wegen des Fehlens einheitlicher Referenzwerte. In Folge dieser Unschärfe gilt beispielsweise ein Patient nach WHO Richtlinie ab einem BMI Wert von weniger als $18,5 \text{ kg/m}^2$ als mangelernährt. Laut ernährungsmedizinischen Kriterien wie der ESPEN Leitlinie sollte dieser Grenzwert jedoch wesentlich höher – bei $22,5 \text{ kg/m}^2$ - angesetzt werden. Hier wären eine dichtere Datenlage und einheitliche Referenzbereiche wünschenswert.

In der vorliegenden Studie wurde der Phasenwinkel aus der bioelektrischen Impedanzanalyse gemessen und ein von der Körpergröße und dem Körpergewicht unabhängiger Referenzwert zur Beurteilung des Ernährungsstatus der Patienten herangezogen.

Wichtig scheint die Korrelation des Phasenwinkels mit dem gemessenen Serumalbumin. Weiters zeigte dieses bei der Beurteilung der Prognostizität für Mangelernährung eine hohe Sensitivität bei Messung des Phasenwinkels.

Die Bioimpedanzanalyse war schnell einsetzbar und einfach durchführbar. Die Wertigkeit der BIA hinsichtlich der Feststellung einer Mangelernährung steht außer Zweifel. Signifikant schlechtere Prognosen bezüglich Morbidität, Therapieverlauf, Aufenthaltsdauer und Mortalität von mangelernährten Patienten sind hinlänglich belegt.

Eine ernährungstherapeutische Intervention ist eine einfache und kosteneffiziente Maßnahme um diese Faktoren günstig zu beeinflussen. Ihr Erfolg hängt ursächlich von der Exaktheit und Effizienz der Beurteilung des Ernährungszustandes ab. Die standardisiert durchgeführte Ermittlung des Body Mass Index gemeinsam mit dem Ernährungsscreening nach NRS 2002 sollte als Erstindikator einer möglichen Fehlernährung dienen. Zur Prognose hinsichtlich einer bestehenden oder drohenden Mangelernährung scheinen jedoch Messungen wie die Bioimpedanzanalyse deutlich besser geeignet.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Das Auftreten von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie oder Niereninsuffizienz nach Herztransplantation erhöht das Mortalitätsrisiko wesentlich. Fehlernährungszustände, vor allem bestehende Mangelernährung, verschlimmern die aufgetretenen oder bewirken in Zusammenspiel mit der verordneten immunsuppressiven Medikation das Entstehen von Begleiterkrankungen. Derzeit stehen zur Diagnose einer bestehenden Mangelernährung im klinischen Alltag lediglich der Body Mass Index (BMI) und ein Mangelernährungsscreeningbogen (MNA) zur Verfügung, objektive diagnostische Mittel, fehlen bislang. Die Bioimpedanzanalyse wird zur Bestimmung der Körperzusammensetzung seit jeher eingesetzt. Durch eine genaue Bestimmung von Verschiebungen der Körperzusammensetzung können Mangelernährungszustände erkannt werden.

Ziel der Studie: Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden der BMI und das MNA hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft bezüglich Mangelernährung mit der Bioimpedanzanalyse und laborchemischen Parametern verglichen.

Material und Methoden: Bei 60 herztransplantierten Patienten wurden im Rahmen einer ambulanten Routinekontrolle das Gewicht und die Größe ermittelt. Bei jedem Patienten wurde nach erfolgter Aufklärung eine Bioimpedanzanalyse durchgeführt. Als mit Mangelernährung assoziierte Laborparameter wurden die Serumalbuminkonzentration, das Serumgesamteiweiß, Hämoglobin sowie Serumkreatinin dem im Rahmen der Routinekontrolle abgenommenen Blutlabor entnommen und in die Analyse einbezogen. Das Bestehen einer Mangelernährung wurde durch einen BMI $< 22,5 \text{ kg/m}^2$, einer Punktzahl im Mangelernährungsscreening < 3 Punkte und einen Serumalbuminspiegel $< 3,5 \text{ g/dl}$ definiert. Der mittels Bioimpedanzanalyse ermittelte Phasenwinkel mit einem Cutoff kleiner 4 Grad wurde als Standardparameter für eine bestehende Mangelernährung definiert. Die statistische Analyse wurde mit MedCalc 10.0 (MedCalc Inc. Belgium, www.medcalc.org) durchgeführt.

Resultate: Das Mangelernährungsscreening identifizierte 4 der 60 (6,6%) Patienten als mangelernährt, der BMI 5 von 60 (8,3%). Laut Phasenwinkel litten 29 der eingeschlossenen Patienten an Mangelernährung (48,3%). Der Serumalbuminspiegel identifizierte 19 (31,6%). Die univariate Analyse zeigte eine mittlere Korrelation zwischen Serumalbumin und Phasenwinkel ($r=0,458$; $p=0,0005$), eine schwache Korrelation zwischen BMI und Phasenwinkel ($r=0,118$; $p=0,36$) und eine schwache Korrelation

zwischen BMI und Serumalbumin ($r=0,134$; $p=0,30$). In der linearen Regression konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern gefunden werden. In einer logistischen Regression war der Serumalbuminspiegel signifikant ($p=0,002$) prädiktiv für eine Mangelernährung definiert durch einen Phasenwinkel < 4 Grad. Eine ROC Analyse zeigte eine AUROC bezogen auf ME definiert durch den $PA < 4$ von 0,716 für Serumalbumin und von 0,692 für den BMI.

Diskussion: Das derzeit durchgeführte Screening zur Diagnose bestehender Mangelernährungszustände war im vorliegenden Patientenkollektiv nicht ausreichend prädiktiv. Der Serumalbuminspiegel scheint ein guter prognostischer Parameter zur Prognose einer bestehenden Mangelernährung zu sein und sollte im Hinblick darauf für herztransplantierte Patienten weiter evaluiert werden.

6. SUMMARY

Introduction: Dyslipidemia, Hypertension and diabetes mellitus are common features after heart transplantation. All together with existing hyponutrition they cause or aggravate concomitant diseases after HTX among them coronary artery disease and heart failure. The risk for malnutrition is often underestimated by conventional measurements. Nutritional risks are normally assessed via nutritional assessments (NA) or the calculation of the body mass index (BMI). But calculated through weight and height the BMI is no good marker for body composition. Bioelectrical impedance analysis (BIA) has been proven to resemble all body compartments separately and is used as a goldstandard for nutritional assesement.

Objective: This study aimed to compare daily used parameters to predict a patients nutritional status with biochemical (serumalbumin SA) and anthropometric measurement (BIA).

Materials and Methods: Recipients at least 1 year after heart 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 assessed. All measurements were correlated with serum albumin being suspicious to predict malnutrition. The BIA was considered as gold standard, a phase difference (PD) below 4 degrees was regarded as cut off. All parameters were compared with respect to their prognostic accuracy regarding the cutoff. Statistical analysis was performed using MedCalc 10.0 (MedCalc INC, www.medcalc.com).

Results: 60 recipients (47 male, 13 female) were analysed. The prevalence of malnutrition among the assessment procedures was: NA 6,6% (4/60), BMI 8,3% (5/60), SA 31,6% (19/60) and BIA 48,3% (19/60). PD values did not correlate with BMI ($r=0,118$; $p=n.s.$) or the NA ($r=0,289$; $p=n.s.$), but good with SA ($r=0,458$; $p=0,001$). Multivariate analysis yield SA as superior predictor for malnutrition as compared to the BMI. ROC analysis showed an AUROC of 0,716 for SA as compared to 0,693 for BMI in the prediction of existing hypo nutrition as defined by the PD.

Discussion: In the presented analysis daily used parameters for hypo nutrition did not show as much power in predicting an existing alimentary deficiency for heart recipients as

did serum albumin. Biochemical markers as well as anthropometric measurement should be incorporated in routine diagnostic schemes for malnutrition.

7. LITERATURVERZEICHNIS

AKTORIES, FÖRSTERMANN, HOFMANN, STARKE. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9.Auflage

ANGELINI A, BALLMER PE, KELLER U, STANGA Z, STERCHI B, BERGER MM, PICHARD C und MEIER R. Prävention der Mangelernährung und Ernährungstherapie im Spital. Aktuel Ernaehr MEd 2003; 28: 133- 136

ANKER SD, JOHN M, BECKER HF, BÖHM M, BRUNKHORST FM, VOGELMEIER C. DGEM- Leitlinien Enterale Ernährung. Kardiologie und Pneumologie, Aktuel Ernaehr Med 2003; 28, Supplement 1: S110- S113

BARNARD CN. The first heart transplant- background and circumstance. S Afr Med J 1995; 85: 924; 926

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

BEYERSDORF F, MARTIN J. Aktuelle Aspekte der Herztransplantation, 1.Auflage, UNI-MED Verlag, 2005

BOSY- WESTPHAL A, KRONEMEYER- HAUSSCHILD K, PIRLICH M,
SCHLATTMANN A, SCHOLZ GH und MÜLLER MJ. Körperzusammensetzung- Was
kann man sie und mit welchem Wert in der Praxis messen? Aktuel Ernaehr Med 2006;
31: 189- 195

BOSY- WESTPHAL A, KORTH O, MÜLLER MJ. Body Composition Research: Von
klassischen Kompartimentmodellen zu metabolischen und qualitativen Analysen.
Aktuel Ernaehr Med 2005; 30: 130- 135

COFFMAN KL, VALENZA M, CZER LS, FREIMARK D, ALEKSIC I, HARASTY D,
QUERAL C, ADMON D, BARATH P, BLANCHE C, TRENTO A. An update on
transplantation in geriatric heart transplant patient. Psychosomatics 1997 Sept- Oct;
38 (5): 487- 96

COOK Z, KIRK S, LWARENSEN S, SANDFORD S. Use of BMI in the assessment of
undernutrition in older subjects: reflecting on practice. Proc of the Nutrition Society
2005; 64: 313- 317

DONG E, GRIEPP RB, STINSON EB, SHUMWAY NE. Clinical transplantation of the
heart. Ann Surg 1972 Oct; 176(4): 503-8

DÖRHÖFER RP, PIRLICH M. Das BIA- Kompendium, 3.Ausgabe 04/2007

EDLINGER E. Die Bedeutung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) im geriatrischen Bereich. Journal für Ernährungsmedizin 2002; 4 (4) (Ausgabe für Österreich), 24-25

GÖRLER H, HAVERICH A. Herztransplantation und Assist Devices. Herz 2004; 29:695- 701

GUIDA B, PERRINO NR, LACCETTI R, TRIO R, NASTASI A, PESOLA D, MAIELLO C, MARRA C, DE SANTO LS and COTRUFO M. Role of dietary intervention and nutritional follow- up in heart transplant recipients. Clin Transplant 2009 Jan; 23 (1): 101-7

HEYMSFIELD SB, NUNEZ C, TESTOLIN C, GALLAGHER D. Anthropometry and methods of body composition measurements for research and field application in the elderly. Eu J Clin Nutrition 2000; 54: Suppl 3, S26- S32

HILL A, ROBERTS J. Body mass index: a comparison between self- reported and measured height and weight. Journal of Public Health Medicine Vol.20, No.2, pp. 206- 210

HOFFMEIER A, WAGNER T, NASHAN D, RUKOSUJEV A, ERREN M, SCHMID C, WIRTZ SP, SCHELD HH. Tumorerkrankungen nach Herztransplantation, Z Kardiol 2002; 91:1013- 1023

HOSENPUD JD, BENNET LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT. Thoracic Registry 2001; 72: 1662- 1665

JACKSON AS, POLLOCK ML, GRAVES JE, MAHAR MT. Reliability and validity of bioelectrical impedance in determining body composition. Journal of Applied Physiology 1988, Vol 64, Issue 2: 529-534

JONGE N, KIRKELS JH, KLÖPPING C, LAHPOR JR, CALISKAN K, MAAT A, BRÜGEMANN J, ERASMUS ME, KLAUTZ RJ, VERWEY HF, OOMEN A, PEELS CH, GOLÜKE AE, NICASTIA D, KOOLE MAC, BALK AHM. Guidelines for heart transplantation. Netherlands Heart Journal 2008, Volume 16, Number 3, March

KRUKEMEYER M, LISON A. Transplantationsmedizin- Ein Leitfaden für den Praktiker, 2006, Walter de Gruyter GmbH & Co KG

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

LÖSER CH. Mangelernährung im Krankenhaus- Prävalenz, klinische Folgen, Budgetrelevanz. Dtsch. Med. Wschr. 2001, 126: 729- 734

MACDONALD P. Heart transplantation: who should be considered and when? Internal Medicine Journal 2008, 38: 911-917

MONTAGUE T, BARNES M, TAYLER L, IGNASZEWSKI A, MODRY D, WENSEL R, HUMEN D, TEO K. Assessing appropriateness of treatment: a case study of transplantation in older patients with congestive heart failure. Can J Cardiol. 1996 Jan; 12 (1): 47- 52

MUTSCHLER E, GEISLINGER G, KROEMER HK, SCHÄFER- KORTING M. Arzneimittelwirkungen- Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8.Auflage, Wiss. Verl.- Ges. 2001

NEPTUNE WB, COOKSON BA, BAILEY CP, APPLER R, RAJKOWSKI F. Complete homologous heart transplantation. AMA Arch Surg.1953; 66(2):174-8

NORMANN K, SMOLINER C, VALENTINI, LOCHS H, PIRLICH M. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? Nutr 2007; 23: 564- 569

NORMAN K, STOBÄUS N, SMOLINER C, LOCHS H, PIRLICH M. Effekte der Ernährungstherapie auf Körperzusammensetzung und- funktion. Aktuel Ernaehr Med 2007; 32: 99- 103

OLARIU A, TENDERICH G, ZITTERMANN A, WLOST ST, KÖRFER R. De- novo-
Koronarsklerose bei Herztransplantierten. Tx Med 2008; 20: 31-36

PIRLICH M. Genug auf den Rippen? Ernährungsstatus älterer Menschen-
Beurteilungskriterien und Veränderungen mit zunehmenden Alter. Aktuel Ernaer Med
2007; 32, Supplement 2: S168- S172

PIRLICH M, SCHWENK A, MÜLLER MJ. DGEM- Leitlinien Enterale Ernährung:
Ernährungsstatus. Aktuel Ernaehr Med 2003; 28, Supplement 1: S10- S25

PÜTZ K, MÜLLER SD. Mangelernährung. Ernährung & Medizin 2003; 18: 23-30

SACK FU, DENGLER T. Herztransplantation heute- ein Update. Kardiologie up2date4
2008

SANCHES- LAZARO I, MARTINEZ- DOLZ L, ALMENAR- BONET L, MORO- LOPEZ
J, AGÜERO J, ORTIZ- MARTINEZ V, IZQUIERDO MT, SALVADOR A. Predictor
factors fort he development of arterial hypertension following heart transplantation.
Clin Transplant 2008; 22: 760- 764

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

SCHINDLER K, SUNDER- PLASSMANN G. Protein- Energie- Malnutrition und Organdysfunktion. *Aktuel Ernaehr Med* 2001; 26: 56-61

SCHMID C, HIRT S, SCHELD HH. Leitfaden Herztransplantation. 3.Auflage, Steinkopff Verlag 2009

STANEK B. Hochdruck nach Herztransplantation: Ursachen, Risiken, Therapieoptionen. *Journal für Hypertonie* 2002; 6 (1), 15-19

STANGA Z, LEUERNBERGER M, GERBER A, IMOBERDORF R. Mangelernährung: Welches ist das geeignete Screeninginstrument? *Aktuel Ernaer Med* 2009; 34: 74-82

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

STOBIERSKA- DZIERZEK B, AWARD H, MICHLER RE. The evolving management of acute right- sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am coll Cardiol* 2001 Oct; 38(4): 923-31

TSCHELIESSNIGG KH, URANÜS S, PIERER G. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie. 3.Auflage, 2005, Verlag Wilhelm Maudrich

VOLKERT D. (a) Ernährungszustand, Energie- und Substratstoffwechsel im Alter.

Aktuel Ernaehr Med 2004; 29: 190- 197

VOLKERT D. (b) Körperzusammensetzung im Alter. Aktuell Ernaehr Med 2004; 29:

69- 77

VOLKERT D. Der Body- Mass- Index (BMI)- ein wichtiger Parameter zur Beurteilung

des Ernährungszustandes. Aktuel Ernaehr Med 2008; 31: 126- 132

WEIMANN A, BRAGA M, HARSANYI L, LAVIANO A, LJUNGQVIST O, SOETERS P.

ESPEN- Leitlinien Enterale Ernährung: Chirurgie einschließlich Organtransplantation.

Clin Nutr 2006; 25 (2): 224- 244

WEIMANN A, EBENER C, HAUSSER L, HOLLAND- CUNZ S, JAUCH KW, JAUCH

KW, KEMEN M, KRÄHENBÜHL L, KUSE ER, LÄNGLE F. Chirurgie und

Transplantation. Aktuell Ernaehr Med 2007; 32, Supplement 1: S114- S123

WELLS J, TRELEAVEN P, COLE T. BMI compared with 3-dimensional body shape:

the UK National Sizing Survey. Am J Clin Nutr 2007; 85: 419- 25

WHO. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing

the global epidemic. WHO.894. Genf: Ref Type: Report, 2000

WILHELM MJ, SCHMID C, ROTHENBURGER M, STYPMANN J, BABA HA,
BERENDES E, SCHELD HH. Immunsuppression nach Herztransplantation: Bewährte
Konzepte und neue Perspektiven. Z Herz- Thorax- Gefäßschir 16: Suppl 1, I/58- I/65,
2006

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

YEREBAKAN C, MARTIN J, YOSHIMOTO K, SIEPE M, DERJUNG G, BENK C,
KRAUSE M, CELIK R, SARAI K, BEYERSDORF F. Prävention und Behandlung des
akuten Rechtsherzversagens nach orthotoper Herztransplantation durch Einsatz einer
intrakardialen Mikroaxialpumpe. Z Herz- Thorax- Gefäßschir 19:1-12 (2005)

ZIMPFER D, ZUCKERMANN A, WIESELTHALER G, KOCHER A, CZERNY M,
GRIMM M, HÜLSMANN M. Indikationen zur Herztransplantation. Journal für
Kardiologie 2004; 11(Supplementum B), 42-43

ZUCKERMANN A, WOLNER E. Editorial: Herztransplantation heute. Journal für
Kardiologie 2004; 11(1-2), 1

INTERNETADRESSEN:

CTS www.ctstransplant.org

EUROTRANSPLANT www.eurotransplant.nl

AMERICANHEART www.americanheart.org

BMI- CLUB www.bmi-club.de

DGE www.dge.de

8. LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name: Telsnig Barbara Maria

Adresse: Unterbergen 3, 9330 Althofen

Geburtsdatum: 11.04.1983

Geburtsort: Klagenfurt

Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildungen:

1989- 1993: Auer von Welsbach VS in Meiselding

1993- 1997: BG/BRG St. Veit an der Glan

1997- 2002: Bundesbildungsanstalt für Kindergartenpädagogik in Klagenfurt

2002- 2009: Studium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Zusatzausbildungen im Rahmen des Studiums:

Freie Wahlfächer:

- Seminar aus der Inneren Medizin (Krankenhaus BHB Graz, UP Skrabal, 4 WoSt)

- Phantomübung für Anästhesiologie und Notfallmedizin (Univ. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, UP Schwarz, 1 WoSt)
- Einführung in die konventionelle Röntgendiagnostik (LKH Graz West, Abt. für Radiologie, UP Flückiger, 2 WoSt)
- Verkehrsmedizin- Schleudertrauma der HWS (Univ. Klinik für Gerichtsmedizin, UP Leinzinger, 2 WoSt)
- Qualitative und Semiquantitative Erfassung von Parkinsonsymptomen (Univ. Klinik für Neurologie, UP Homann; 1WoSt)
- Lyme- Borreliose (Univ. Klinik für Dermatologie, UP Aberer; 4WoSt)
- Ringvorlesung Notfallmedizin (Universitätsklinik für Anästhesie und Notfallmedizin; 1WoSt)
- Hygiene Bioklimatologie (Institut für Hygiene Mikrobiologie und Umweltmedizin, UP Fischer, 5 WoSt)

Spezielle Studienmodule:

- Klinisch- topografische Anatomie der Eingeweide (SS 2005)
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition (SS 2006)
- Klinisch- topografische Anatomie der Extremitäten (WS 2007)
- Case- based Learning in Klinik und Praxis (SS 2008)
- Betriebswirtschaftslehre im Gesundheitswesen (SS 2008)

Famulaturen:

- September 2005: Krankenhaus der Elisabethinen Graz, Chirurgie, 2 KW
- Februar 2006: Krankenhaus der Elisabethinen Graz, Chirurgie, 2 KW
- Juli 2006: Krankenhaus der Elisabethinen Graz, Interne, 3 KW
- Juli 2007: Krankenhaus der Elisabethinen Graz, Chirurgie, 3 KW
- September 2007: LKH Villach, Gynäkologie und Geburtshilfe, 2KW
- Februar 2008: Deutsch Ordens Spital Friesach, Unfallchirurgie, 2KW
- März 2008: Universitätsklinik Graz, Radiologie, 2KW