

Aus der Klinik II und Poliklinik
für Innere Medizin
der Universität zu Köln
(Direktor : Prof. Dr. W. Kaufmann)

**Diagnostik und Therapie der Mangelernährung
onkologischer Patienten
während aggressiver Tumorthherapie.**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Innere Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Günter Ollenschläger
1989

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	1
1.1.	Klinische Bedeutung der Mangelernährung	1
1.2.	Mangelernährung bei onkologischen Erkrankungen	2
2.	Zielsetzung und Fragestellungen	4
2.1.	Ernährungsdiagnostik in der Onkologie	5
2.2.	Pathogenetische Faktoren der Malnutrition onkologischer Patienten	6
2.3.	Durchführung und Ergebnisse der Ernährungstherapie bei Tumorpatienten	7
2.4.	Ernährung und "Lebensqualität"	10
2.5.	Bedeutung von Glutamin für die Ernährungstherapie von Tumorpatienten	12
3.	Methoden	15
3.1.	Klinisch-chemische Routine-Parameter	15
3.2.	Kurzlebige Plasmaproteine	16
3.3.	Aminosäuren-Analytik	17
3.4.	Stickstoff-Gehalt von Urin und Fäzes	22
3.5.	Berechnung der Stickstoff-Bilanz	23
3.6.	Charakterisierung des Ernährungszustandes	24
3.7.	Quantifizierung der Nährstoff-Aufnahme	26
3.8.	Statistische Methoden	27

4.	Eigene Untersuchungen	28
4.1.	Plasmaproteine als Ernährungsindikatoren bei onkologischen Patienten	28
4.2.	Folge des Postaggressions-Stoffwechsels bei Tumorpatienten für die Interpretation von Ernährungsindikatoren	46
4.3.	Plasma-Aminosäuren und Tumorstadium	66
4.4.	Ursachen der Mangelernährung infolge onkologischer Chemotherapie	72
4.5.	Ernährungsverhalten mangelernährter Tumor-Patienten im Rahmen einer "intensivierten oralen Ernährungstherapie (IOET)"	82
4.6.	Orale Ernährung während aggressiver Polychemotherapie: Prospektive Studie bei Akuter Leukämie	97
4.7.	Substrat-Defizit bei Tumorpatienten: Glutamin-Mangel infolge Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie	133
4.8.	Zur Diagnostik von Substrat-Mangelzuständen: Bestimmung freier Aminosäuren in der Darmmucosa	144
4.9.	Zur Therapie von Glutamin - Mangelzuständen : Biologische Wirkung glutaminhaltiger Dipeptide	151
4.10.	Einfluß glutamin-haltiger Nährsubstrate auf das Wachstum von Tumorzellen	160
5.	Diskussion	179
5.1.	Diagnostische Routine - Methoden der Ernährungsmedizin	179
5.1.1.	Anthropometrische Parameter	181
5.1.2.	Quantifizierung der Nahrungsaufnahme	183
5.1.3.	Bilanz-Untersuchungen von Protein-Metaboliten	186
5.1.3.1.	Stickstoff-Bilanz	186
5.1.3.2.	Kreatinin-Längen-Index (CHI)	187
5.1.4.	Kurzlebige Plasmaproteine	188

5.2.	Aminosäuren als Ernährungsindikatoren	195
5.2.1.	Veränderungen des plasmatischen Aminosäuren-Musters bei onkologischen Erkrankungen	195
5.2.2.	Postaggressionsstoffwechsel bei Tumorpatienten: Einfluß auf den Aminosäuren-Stoffwechsel	200
5.2.3.	Plasma- Glutamat - ein Tumormarker ?	207
5.2.4.	Das intrazelluläre Aminosäuren - Muster: Analytik von Aminosäuren in der Darmmucosa	209
5.3.	Pathogenetische Faktoren der Mangelernährung infolge onkologischer Therapie	215
5.3.1.	Anorexie	215
5.3.2.	Nährstoff-Verwertung	217
5.3.3.	Störungen des Substratstoffwechsels	219
5.4.	Ernährungstherapie onkologischer Patienten	223
5.4.1.	Indikationen zur Ernährungstherapie	223
5.4.2.	Nährstoff-Bedarf onkologischer Patienten	226
5.5.	Künstliche Ernährung in der Onkologie	228
5.5.1.	Enterale Ernährung	228
5.5.2.	Parenterale Ernährung: Glutamin - ein essentielles Nährsubstrat ?	229
5.6.	Orale Ernährung während onkologischer Chemotherapie	237
5.6.1.	Einleitung	237
5.6.2.	Praxis der oralen Ernährungstherapie	239
5.6.3.	Effizienz einer ausschließlich oralen Ernährung während zytostatischer Behandlung	242
5.6.4.	Ernährungsverhalten und subjektives Befinden	246
6.	Schlußfolgerungen und Ausblick	253
7.	Literaturverzeichnis	258
8.	Zusammenfassung	304

Danksagung

Voraussetzung für die Durchführung der vorliegenden Untersuchungen war die Etablierung des Arbeitsgebietes "Ernährungsmedizin" an der Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin der Universität zu Köln. Für diese Möglichkeit und für die große Freizügigkeit im Rahmen der wissenschaftlichen Arbeit danke ich herzlich meinem klinischen Lehrer, Professor Dr. W. Kaufmann.

Die Studien wären ohne die Kooperation von Patienten, Pflegepersonal, und Stationsärzten nicht zustande gekommen; vor allem aber nicht ohne das persönliche Engagement und Interesse von Professor Dr.K.Oette, Frau Dipl.Chem. J.Schindler, und der Damen des Bereichs für Klinische Diätetik, namentlich Frau Kotthoff und Frau Haydous, sowie meiner Mitarbeiterinnen B.Bürger, S.Jansen, K.Konkol, H.Moll, K.Neumaier, F.Sander. Ihnen allen gilt mein ganz besonderer Dank.

Professor Dr.V.Diehl, danke ich recht herzlich dafür, daß große Teile der Untersuchungen in seiner Klinik durchgeführt werden konnten.

Besonders verpflichtet bin ich weiterhin Dr.W.Thomas; Prof. Dr.J.M.Müller; Dr.K.Langer und Frau O.Brand.

In besonderer Weise habe ich Dr.Dr.h.c.W.Fekl, Fa. Pfrimmer, Pharmaz. Werke Erlangen, für die großzügige finanzielle Unterstützung zu danken.

Bei Prof. Dr.A.Fritsch, bedanke ich mich für die Möglichkeit der experimentellen Arbeit an der 1. Chir. Klinik Wien, bei meinem Freund Erich Roth für die zahlreichen fruchtbaren Diskussionen.

1. Einführung

1.1. Klinische Bedeutung der Mangelernährung

Mangelernährung ist eine häufige Begleiterscheinung schwerer Erkrankungen, deren klinische Bedeutung jedoch nicht selten unterbewertet wird.

Dies ist deshalb um so erstaunlicher, als seit Jahren die Zusammenhänge zwischen Prognose und Ernährungszustand bekannt sind. Bereits 1936 wies Studley darauf hin, daß die Hospital-Letalität chirurgischer Patienten bei Vorliegen von Malnutrition deutlich erhöht ist. Weinsier bestätigte dies 1979 für ein internistisches Kollektiv: während der stationären Betreuung starben dreizehn Prozent der Kranken, die zum Zeitpunkt der Aufnahme mangelernährt waren, jedoch nur vier Prozent der Normalernährten. In den vergangenen Jahren wurden vergleichbare Ergebnisse in mehreren Studien erzielt (Apelgren, Bastow, Mullen, Roth 1982a, Seltzer).

Die erhöhte Morbidität und Letalität Mangelernährter wird vor allem mit dem gehäuften Auftreten von Therapiekomplikationen erklärt (Buzby, Jhangiani, Mullen, Rhoads). An erster Stelle werden hier bakterielle Infektionen infolge der beeinträchtigten Immunabwehr genannt (Beisel, Cannon, Chandra).

Auftreten und Ausmaß der Malnutrition sind - in Abhängigkeit von den untersuchten Kollektiven und der verwendeten Diagnostik - recht unterschiedlich. Die Häufigkeit der klinisch relevanten Mangelernährung wird mit zwanzig bis sechzig Prozent angegeben (Gofferje, Roth 1985c, Weinsier, Willard), bei onkologischen Patienten - je nach Tumortyp und Krankheitsstadium - mit bis zu neunzig Prozent (DeWys 1980). Nach einer eigenen Erhebung, die 1983 an der Medizinischen Poliklinik Köln durchgeführt wurde, war es bei 70 % der Tu-

morkranken (n=114) und 20 % der allgemein- internistischen Patienten (n=236) in den letzten drei Monaten zu einem ungewollten Gewichtsverlust von mehr als fünf Prozent des Ursprungsgewichtes gekommen.

1.2. Mangelernährung bei onkologischen Erkrankungen

In der Inneren Medizin werden heute von allen pathologischen Prozessen am ehesten die Tumor-Erkrankungen mit Mangelernährung in Verbindung gebracht. Ungewollter Gewichtsverlust ist das charakteristische Leitsymptom bösartiger Neoplasien und muß deshalb - ebenso wie unerklärtes Untergewicht - umfassend diagnostisch abgeklärt werden.

Untersuchungen über den Grund für die Tumor-assoziierte Malnutrition sind in letzter Zeit mehrfach publiziert worden (Bennegard, Brennan 1981, Burt 1983/1984, Chlebowski, Dempsey, DeWys 1982, Emery, Eden, Fenninger, Heber 1982/1985, Holroyde 1986, Jeevanandam, Knox, Kurzer, Lundholm 1981/1982, McAndrew, Munro, Schersten, Shapot, Warnold 1978, Young). Demnach sind zwei Faktoren für die Entstehung der Mangelernährung onkologischer Patienten von vorrangiger Bedeutung: einerseits erhöhter Nährstoff-Bedarf des Tumor-tragenden Organismus zugunsten der Abwehrprozesse gegenüber dem neoplastische Gewebe, andererseits die Minderung der spontanen Nahrungsaufnahme infolge von Appetitlosigkeit und vorzeitigem Sättigungsgefühl (Anorexie).

Erhöhter Energieumsatz sowie Minderung der anabolen Nährstoff-Verwertung werden als zusätzliche, nicht obligate Ursachen diskutiert, wobei diese Stoffwechsellumstellungen möglicherweise auf direkte metabolische Effekte des Tumors zurückzuführen sind.

Ein weiteres Problem für den Ernährungszustand des Tumorkranken bilden aggressive onkologische Behandlungen, deren Nebenwirkungen häufig therapiebedürftige Mangelernährung induzieren.

Die Folgen der chirurgischen Therapie für Nährstoff-Verwertung und -Stoffwechsel sind ausführlich beschrieben worden (Lawrence, Shils 1977, Siewert). Enterale bzw. parenterale Ernährungstherapie sind integrale Bestandteile der perioperativen Versorgung; über Applikationstechniken, Nährstoff-Bedarf und Ergebnisse der künstlichen Ernährungsbehandlung chirurgischer Tumorpatienten ist umfassend berichtet worden (Holter, Meguid 1986, Mullen 1980, Müller 1982, Schattenkerk).

Strahlentherapie induziert insbesondere dann ausgeprägte Ernährungsstörungen, wenn die Kopf-Hals-Region oder das Abdomen im Strahlenfeld liegen (Donaldson, Pezner, Thiel, Welch). In vielen Fällen läßt sich die Bestrahlung in der geplanten Dosierung und Zeit nur dann ohne Gefahr für den Patienten durchführen, wenn Nährsubstrate über Sonde oder parenteral zugeführt werden (Chencharick, Loiudice, Mulholland).

Über ernährungsmedizinische Probleme, die sich aus den Nebenwirkungen onkologischer Chemotherapie für den Patienten ergeben, wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

2. Zielsetzung und Fragestellungen

Die im folgenden dargestellten Untersuchungen wurden durchgeführt, um Empfehlungen für eine differenzierte Ernährungstherapie internistischer Tumor-Patienten zu erarbeiten, wobei insbesondere Ernährungsprobleme infolge onkologischer Chemotherapie berücksichtigt wurden.

Dies erschien trotz der umfangreichen Literatur über Ernährungsprobleme bei onkologischen Erkrankungen sinnvoll, da die publizierten Ergebnisse überwiegend aus dem chirurgischen Bereich stammen und somit nur begrenzt auf die Situation internistischer Patienten übertragbar sind.

Außerdem ist der Stellenwert der oralen Ernährung nur selten systematisch untersucht worden (Evans, Moloney, Rickard), während die Indikationen, Techniken und therapeutischen Möglichkeiten der künstlichen Nährstoffzufuhr auf parenteralem und enteralem Wege umfassend charakterisiert worden sind (Ahnefeld, Hartig, Heberer, Kolb, Reissigl).

Dabei ist es gerade in der Onkologie angebracht, dem durch Krankheit und Tumortherapie stark belasteten Patienten möglichst lange eine künstliche Ernährung zu ersparen. Zum einen wird die Lebensqualität durch Applikation von Ernährungs sonden häufig beeinträchtigt (Padilla). Zum anderen stellen zentralvenöse Katheter, aber auch intestinale Sonden, ein nicht zu vernachlässigendes Infektionsrisiko dar.

2.1. Ernährungsdiagnostik in der Onkologie

Um ein Konzept für die Ernährungsbehandlung des zytostatisch behandelten Patienten erstellen zu können, sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie läßt sich bei Tumorpatienten eine vorhandene oder drohende Mangelernährung mit einfachen Methoden diagnostizieren ?

Grundlage für die Indikationsstellung und Überwachung einer Ernährungstherapie ist die korrekte Charakterisierung des Ernährungszustandes.

Zahlreiche Parameter wurden hierfür in den letzten Jahren vorgeschlagen: im Rahmen klinischer Studien werden als biochemische Kenngrößen des Ernährungszustandes vorwiegend kurzlebige Plasma-Proteine, z.B. Transferrin, Albumin und Präalbumin, aber auch die Konzentrationen der freien Plasma-Aminosäuren verwendet. Alle diese Parameter lassen zwar eine Einschätzung des Ernährungsstatus zu; es fehlt ihnen jedoch die ausreichende Spezifität, da ihre Plasmaspiegel bei Vorliegen von Stoffwechsel- Streß eher durch die Einflüsse der Grunderkrankung als durch die Verfügbarkeit von Nährstoffen beeinflusst werden (Ollenschläger1981, Shenkin).

Da bis jetzt keine Daten über die Zuverlässigkeit der o.a. Ernährungs-Indikatoren bei internistischen Tumorpatienten vorliegen, untersuchten wir die Validität und Spezifität von Präalbumin, Transferrin, Albumin und Plasma- Aminosäuren bezüglich ihrer Verwendung für die Ernährungsdiagnostik dieser Patientengruppe. Insbesondere interessierte dabei, ob tumorspezifische Einflüsse die Interpretation dieser Kenngrößen stören könnten (Kap. 4.1. bis 4.3.).

Weiterhin wurde der Vorschlag von Bozetti überprüft, Veränderungen des Ernährungsstatus anhand der Serum- Aktivität

der Pseudocholinesterase zu charakterisieren. Dies geschah vor allem deshalb, weil die oben genannten Parameter im Gegensatz zur Cholinesterase nicht in allen Laboratorien routinemäßig analysiert werden (mit Ausnahme von Albumin).

2.2. Pathogenetische Faktoren der Malnutrition onkologischer Patienten

2. Welchen pathogenetischen Stellenwert haben Anorexie bzw. Störungen der Nährstoff- Resorption für die Entstehung von Mangelernährung im Rahmen aggressiver Polychemotherapie ?

Die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung der meisten onkologischen Chemotherapeutika ist neben der unspezifischen Beeinträchtigung jeglicher Zellproliferation ihr anorexigener und emetischer Effekt. Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen führen zum Teil zu drastischer Minderung der spontanen Nahrungsaufnahme (Caron, Issel, Rickard, Shamberger, Weisdorf). Außerdem kann bei längeren Fieber-Episoden und infolge von Stomatitis und Ösophagitis der Nährstoff-Bedarf auf normalem Wege häufig nicht gedeckt werden (Brennan 1979, Copeland 1977, Kokal 1985).

Als zusätzliches Risiko für den Ernährungszustand des Tumorkranken sind mehrfach strukturelle und funktionelle Störungen der Darmmucosa infolge onkologischer Chemotherapie diskutiert worden. So fand man in tierexperimentellen Untersuchungen (Böhmer, Capel, Chen, Hartwich) - vereinzelt auch beim Menschen (Bero, Craft, Ecknauer, Link, Reis) - , daß nach Gabe unterschiedlicher Zytostatika die Resorptionskapazität für verschiedene Nährstoffe abnahm.

Es ist jedoch nicht bekannt, ob diesen Einflüssen eine klinische Bedeutung zukommt, welche der des anorexigenen Effekts vieler Tumortherapeutika vergleichbar wäre.

Insbesondere ist bis heute die Frage unbeantwortet:

3. Werden oral applizierte Proteine während zytostatischer Therapie im Gastrointestinaltrakt ausreichend verwertet ?

Untersuchungen und Daten zur Klärung dieser Fragestellungen sind in Kapitel 4.4. angegeben.

2.3. Durchführung und Ergebnisse der Ernährungstherapie bei Tumorpatienten

Die in der Vergangenheit durchgeführten klinischen Studien über die künstliche Ernährung von onkologischen Patienten haben mit wenigen Ausnahmen keinen endgültigen Beweis dafür erbracht, daß sich bei Optimierung des Ernährungszustandes die Prognose der Kranken bessert (Buzby1988, Müller1984).

Es ist deshalb sinnvoll, dem Tumorkranken möglichst lange die Kost auf normalem Wege zu verabreichen.

Im Gegensatz zu den künstlichen Ernährungsformen beruhen die bekannten Therapie- Empfehlungen zur oralen Ernährung (Götz, Kasper) fast ausschließlich auf empirischen Erfahrungen.

Eine zentrale Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, das Ernährungsverhalten des Krebskranken zu untersuchen und somit den Stellenwert einer systematisch durchgeführten oralen Ernährungstherapie als supportive Behandlungs- Maßnahme in der Onkologie zu beschreiben.

Angaben über ein gestörtes Geschmacksempfinden onkologischer Patienten (DeWys 1975, Gallagher, Wall, Williams) ließen vermuten, daß die Tumor- assoziierte Malnutrition z.T. durch Aversion gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln - insbesondere eiweißhaltigen Kostformen - zustande kommt. Wir gingen deshalb der Frage nach:

4. Unterscheidet sich das Ernährungsverhalten anorektischer Tumorpatienten von dem mangelernährter internistischer Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen ?

Zu diesem Zweck wurde eine bezüglich des Energie- und Proteingehaltes standardisierte orale Kostform entwickelt, bei der die bekannten Angaben zum Nährstoffbedarf von Tumorpatienten (Chory, Dempsey 1985, Evans, Moghissi) berücksichtigt wurden (Kap.4.5.).

Die Bedeutung der Malnutrition für die Prognose zytostatisch behandelter Patienten ist ausgiebig untersucht worden (Übersicht bei Chlebowski 1985, Ollenschläger 1982). Unterernährung beeinträchtigt die Immunabwehr (Ruffmann), sowie die Regeneration der Hämatopoese und Darmmucosa nach Chemotherapie (Fox, Labedzki). Wie am Beispiel von Methotrexat nachgewiesen wurde, verstärkt sie möglicherweise die Toxizität zahlreicher Zytostatika (Mihranian, Rajeswari, Torosian). DeWys und Mitarbeiter (1981) konnten zeigen, daß die Remissionsrate zytostatisch behandelter Frauen mit Mammakarzinom mit der Güte des Ernährungszustandes korreliert. Mit einer Ausnahme (Yamada) konnte in prospektiven Studien jedoch - im Gegensatz zu retrospektiven Erhebungen (Chlebowski 1985) - nicht bestätigt werden, daß sich die Resultate zytostatischer Therapie durch adjuvante künstliche Ernährung bessern ließen (Jordan, Heim, Nixon 1981, Popp).

Die Nährstoffzufuhr auf parenteralem und enteralem Wege ist deshalb im Rahmen zytostatischer Behandlung nur dann indi-

ziert, wenn es zu anhaltender Minderung der oralen Nahrungsaufnahme kommt (tägl. Energiezufuhr < 60% des Bedarfs (Meguid)). Es muß somit vorrangiges Ziel sein, den Ernährungsstatus des zytostatisch Therapierten durch ausschließlich orale Ernährung zu optimieren.

Zur Zeit sind nur zwei Studien bekannt, in denen der Einfluß einer intensiven diätetischen Betreuung auf Nährstoff- Aufnahme und Ernährungszustand während onkologischer Chemotherapie prospektiv untersucht wurde (Bruning, Evans). Eine Zufallszuteilung zu Gruppen mit und ohne Diätberatung wurde nur von Evans durchgeführt, wobei die Kontrollgruppe im Studienverlauf deutlich weniger Nahrung zu sich nahm als die Interventionsgruppe. Günstigere Therapietoleranz und Prognose der guternährten Patienten konnten (wie unter Berücksichtigung der Studien zur künstlichen Ernährung zu erwarten war) auch in diesen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden.

Anhand der beiden Untersuchungen ist eine endgültige Einschätzung des Stellenwertes der oralen Ernährungstherapie als supportive Maßnahme nicht möglich. Zum einen wurden überwiegend Patienten untersucht, deren Grunderkrankungen normalerweise keine klinisch relevante Malnutrition induzieren (Kolorektales Karzinom, Harnblasen- und Prostata-Karzinom). Zum anderen erfolgte die Tumortherapie mit Regimen, welche nur geringfügig und für kurze Zeit die spontane Nahrungsaufnahme beeinträchtigen.

Zur Beantwortung der Frage

5. Ist eine ausschließlich orale Ernährungstherapie in der Lage, den Ernährungszustand von Patienten mit üblicherweise langanhaltender Beeinträchtigung der spontanen Nahrungsaufnahme infolge onkologischer Chemotherapie günstig zu beeinflussen ?

werden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse einer pro-

spektiven randomisierten oralen Ernährungsstudie während der Behandlung der Akuten Leukämie über einen Zeitraum von 2 Jahren beschrieben (Kap. 4.6.).

2.4. Ernährung und "Lebensqualität"

Dem psychischen Befinden des Patienten wird neuerdings gerade in der Onkologie zunehmende Beachtung geschenkt. Nach Brunner(1976) ist "das Ziel jeder Tumortherapie entweder die definitive Heilung, die Verlängerung einer lebenswerten Zeit, oder die wirksame Palliation mit Verbesserung der Qualität der verbleibenden Lebensspanne". Den potentiell günstigen, d.h. lebensverlängernden Wirkungen aggressiver Tumortherapie stehen deren Nebenwirkungen gegenüber, die das Allgemeinbefinden und somit die "Lebensqualität" der betroffenen Kranken beeinträchtigen können. Dies ist besonders bei Tumoren zu berücksichtigen, deren Behandlung sehr nebenwirkungsreich ist und trotzdem nur bei der Minderzahl der Patienten zur definitiven Heilung führt.

Typisches Beispiel sind die Akuten Leukämien des Erwachsenen. Die jährliche Inzidenz der Akuten Leukämien liegt bei ca. 1700 Fällen, wovon Erwachsene zu etwa 20% an lymphatischen Formen und der Rest an nicht-lymphatischen Formen erkranken (Wilms). Ohne Behandlung sterben alle Patienten innerhalb weniger Monate nach Diagnosestellung infolge der progredienten Knochenmarkinsuffizienz. Obwohl die Intensivierung der Chemotherapie und die Möglichkeit der Knochenmarktransplantation die Mortalität deutlich vermindert haben, wird die 5-Jahres-Überlebensrate von Erwachsenen ohne Knochenmarktransplantation zur Zeit noch mit ca. 40% (ALL/AUL) bzw.

knapp 25% (AML) angegeben (Hoelzer, Büchner). Auch durch Knochenmarktransplantation ließ sich die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (> 5 Jahre) bis jetzt nicht über 50% steigern (Heimpel). Die mediane Dauer der Remissionen beträgt in größeren Kollektiven nur 7-22 Monate (Wilms).

Insbesondere wegen der Diskrepanz zwischen Lebenserwartung und jahrelanger aggressiver Therapie kommt der Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit leukämischer Patienten eine zentrale Bedeutung zu.

Appetit und die Fähigkeit zu Essen gehören zu den Hauptfaktoren, welche die Lebensqualität von Tumor-Patienten beeinflussen (Lanham). In einer Untersuchung an 126 zytostatisch oder strahlentherapeutisch behandelten Patienten waren sie für die physische Befindlichkeit von größerer Wichtigkeit als die Fähigkeit zu Arbeiten, körperliche Leistungsfähigkeit und Sexualleben (Padilla). Von den Therapie-induzierten Nebenwirkungen beeinträchtigten Übelkeit und Erbrechen die Kranken stärker als Schmerz.

Trotz ihrer Bedeutung für das Individuum ist die "Lebensqualität" als therapeutisches Ziel bisher im Rahmen kontrollierter Ernährungs-Studien unberücksichtigt geblieben. Eine Ausnahme stellt die bereits erwähnte Untersuchung von Bruning und Mitarbeitern dar, in der auf eine statistisch signifikante inverse Beziehung zwischen Ausmaß der Nahrungsaufnahme und allgemeinem Unwohlsein ("malaise") hingewiesen wird. Korrelationen zu psychischer Belastung und körperlicher Schwäche wurden nicht erwähnt. Die Ergebnisse erlauben keine Schlußfolgerungen darüber, welcher Faktor den anderen bedingt: die Ernährungsprobleme das Unwohlsein oder umgekehrt.

Wir bemühten uns deshalb, im Rahmen der prospektiven Ernährungsuntersuchung eine Antwort auf die Frage zu finden:

6. In welcher Beziehung stehen subjektives Befinden und Ernährungsverhalten von Patienten mit Akuter Leukämie ?

2.5. Bedeutung von Glutamin für die Ernährungstherapie von Tumorpatienten

Isolierte Substrat-Mangelzustände von Tumorpatienten sind bisher nur vereinzelt beschrieben worden (Evans, Link). Insbesondere ist kein krankheitsspezifischer Bedarf an speziellen Aminosäuren bekannt, wie dies bei anderen schweren Erkrankungen der Fall ist, z.B. bei Leberinsuffizienz und Nierenversagen (Druml, Fischer).

Neuerdings wird immer häufiger auf die Bedeutung des Glutamin-Stoffwechsel für den kritisch Kranken hingewiesen.

Glutamin ist die im Organismus am häufigsten vorkommende freie Aminosäure. Bei exogener Zufuhr wird sie vorwiegend von Dünndarm-Mucosa und Pankreas aufgenommen (Cassano). Glutamin ist wesentlich an der Energieversorgung der Dünndarmmucosa beteiligt (Windmueller). Darüber hinaus werden u.a. die Aktivität des Immunsystems und die Regulation der muskulären Proteinsynthese mit einer ausreichenden Glutamin-Versorgung in Verbindung gebracht (Kafkewitz, Rennie).

Im Zusammenhang mit den Ernährungsproblemen des Tumorpatienten ist die Aminosäure in mehrfacher Hinsicht interessant. Zum einen gibt es Hinweise, daß es bei der Behandlung der Akuten nichtmyeloischen Leukämie zur Verarmung des Organismus an Glutamin kommen kann (Kien, Rudman). Außerdem findet man vor allem bei septischen Patienten eine drastische Minderung der Glutamin-Spiegel in der Muskulatur, dem größten Glutamin-Speicher des Körpers.

Von besonderer klinischer Relevanz könnte dabei sein, daß möglicherweise die funktionelle und morphologische Integrität der Darmmucosa von einer ausreichenden Glutamin-Versorgung abhängt. Fox, Rombeau und Mitarbeiter berichteten im vergangenen Jahr, daß eine mit Glutamin angereicherte Nahrung im Tierversuch das Ausmaß von Methotrexat-induzierten Mucosa-Schäden des Darmes minderte. Im selben Ver-

such waren Sepsis und Letalität von mit Glutamin gefütterten Tieren im Vergleich zur Kontrolle deutlich niedriger. Die Autoren erklärten die Effekte damit, daß es möglicherweise in der Glutamin- gefütterten Gruppe zu einer Verminderung der Translokation intestinaler Bakterien ins innere Milieu kommt (Berg, Deitch, Tancrede).

Die Versorgung des kritisch Kranken mit Glutamin ist seit der Einführung kristalliner Aminosäurengemische in die Infusionstherapie nicht gewährleistet gewesen, weil die Aminosäure in parenteralen Nährlösungen aus Stabilitätsgründen (Heller) nicht enthalten war. Mit der Synthese stabiler, wasserlöslicher Glutamin- haltiger Dipeptide (Stehle1982) wurden Verbindungen geschaffen, mit deren Hilfe Glutamin in Lösung therapeutisch verabreicht werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wird zu folgenden Fragen, die Bedeutung von Glutamin für die Ernährungstherapie des Tumorpatienten betreffend, Stellung genommen (Kap.4.7.-4.10.):

7. Kommt es bei der Behandlung der Akuten nichtmyeloischen Leukämie zu klinisch relevantem Glutamin-Defizit ?
8. Lassen sich Störungen des intestinalen Aminosäuren-Stoffwechsels durch Aminosäuren-Analyse in der Darmmucosa charakterisieren ?
9. Sind Glutamin-haltige Dipeptide geeignet für die Ernährungstherapie onkologischer Patienten ?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Studien an Zellkulturen, am Tiermodell sowie klinische Untersuchungen durchgeführt. Der Glutamin-Stoffwechsel ist gerade für den Tumorpatienten von besonderer Relevanz, da Glutamin mehrfach als spezifisches Nährsubstrat von Tumorzellen erwähnt worden ist (Kovacevic, Zielke). Vor der therapeutischen Verwendung glutaminhaltiger Dipeptide mußte deshalb vor allem ausge-

geschlossen werden, daß diese Verbindungen das Tumorwachstum stärker stimulieren, als dies für die freie Aminosäure bekannt ist.

Copyright 1989 – 2023 ollenschlaeger.de

3. Methoden

Von den verwendeten Methoden werden im folgenden nur diejenigen beschrieben, welche an verschiedenen Stellen der vorliegenden Arbeit erwähnt werden. Anderenfalls sind die Methoden im entsprechenden Kapitel angegeben.

3.1. Klinisch-chemische Routine-Parameter

Die klinisch-chemischen Routine-Parameter wurden im Institut für Klinische Chemie der Universität zu Köln analysiert. Die Mehrzahl der Laborparameter wurde in einem sequentiellen Vielfachanalysator (Analysen-Automat SMAC, Firma Technicon) bestimmt. Es wurden Reagenzien der Firmen Technicon und Boehringer Mannheim verwendet.

Im einzelnen handelte es sich um folgende Kenngrößen:

Serumelektrolyte:

Natrium, Kalium, Calcium, anorganischer Phosphor, Chlorid.

Serumenzyme:

Glutamatoxalacetat-Transaminase, Alkalische Phosphatase, γ Glutamyl-Transferase, Lactat-Dehydrogenase.

Serum-Metabolite:

Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Bilirubin, Gesamteiweiß.

Plasmaproteine:

Eiweißelektrophoresen wurden nach Amidoschwarz-Färbung in einer Boskamp-Elektrophoresekammer durchgeführt.

Fibrinogen und Prothrombinzeit nach Quick wurden in einem CR 10- Coagulometer, Fa. Amelung, analysiert.

Die Antithrombin-III-Aktivität im Plasma wurde mithilfe des

Berichrom ATIII-Testes (Behringwerke) bestimmt.

Ein Hitachi-Multianalyzer, Fa. Hitachi, wurde zur Bestimmung folgender Kenngrößen verwandt:

Cholinesterase i.S.; Harnstoff im Urin, Kreatinin im Urin.

Blutzellen:

Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten wurden in einem Microcell-Counter (Sysmex CC-110, Fa. Toa Medical Instr.) analysiert, das Differential-Blutbild mikroskopisch nach entsprechender Spezialfärbung.

3.2. Kurzlebige Plasmaproteine

Zur Charakterisierung des Ernährungszustandes bzw. des Streßstoffwechsels wurden aus der Reihe der kurzlebigen Plasmaproteine Präalbumin, Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Macroglobulin, Coeruloplasmin, C-1-Esterase-Inhibitor, C-3-Proaktivator, Haptoglobin und saures Alpha-1-Glycoprotein bestimmt.

Das Plasma wurde innerhalb von 1 Stunde nach Zentrifugation bis zur Weiterverarbeitung bei -20°C gelagert. Die Analyse wurde im Stoffwechsellabor der Klinik I und Poliklinik für Chirurgie der Univ. zu Köln (Leiter: Prof. Dr. Müller) mit Hilfe der Laser-Nephelometrie (PDQ-Laser-Nephelometer, Fa. Hyland-Travenol, München) durchgeführt. Das Testverfahren beruht darauf, daß nach Reaktion des zu untersuchenden Proteins mit monospezifischem Antiserum Antigen-Antikörper-Komplexe gebildet werden, deren Lichtstreuung der Proteinkonzentration proportional ist. Die Antiseren waren ebenfalls Produkte der Fa. Hyland-Travenol.

3.3. Aminosäuren-Analytik

Die Analyse der freien Aminosäuren erfolgte in unterschiedlichen Medien (Blutplasma von Mensch und Hund, Extrakten der menschlichen Darmmucosa, Überstand kultivierter Zellen) und in mehreren Laboratorien. Es kooperierten folgende Abteilungen:

Köln - Inst.für klinische Chemie (Dipl.Chem.J.Schindler),
Wien - Abtlg. f. Pathophysiologie der 1.Chir.Univ.-Klinik (Analytik zum Glutamin-Stoffwechsel an Mensch, Hund und Zellkulturen durch Univ.-Doz.Dr.E.Roth),
Erlangen - Forschungsinstitut für Experim. Ernährung (Analytik der Darmmucosa durch Dr.K.Langer).

Die in Köln und Wien erhobenen Patienten-Daten sind vergleichbar, da die Ergebnisse der Normalkollektive weitgehend übereinstimmen.

3.3.1. Ionenaustausch-Chromatographie

3.3.1.1. Aminosäuren im Plasma

Kölner Methode

Plasma zur Bestimmung der freien Aminosäuren wurde aus Venenblut hergestellt, welches in Ammonium-Heparinat-Röhrchen (Fa. Sahrstedt) gewonnen wurde. Plasma wurde innerhalb von 2 Stunden nach Blutentnahme mit dem gleichen Volumen einer Sulfosalicylsäure-Lösung enteivweißt (50 g/l in 0,1 mol/l Lithiumcitrat-Puffer mit Norvalin als interner Standard, eingestellt mit HCl auf pH 2,2). Die Proben wurden bis zur Analyse bei -70°C gelagert.

Die freien Aminosäuren wurden in einem automatischen Amino-

säuren-Analyzer (Biotronic LC 5000, Fa. Biotronik; München) durchgeführt. Die Glassäule (Durchmesser: 315x3,2mm) war in einer Höhe von 137 mm mit BTC 2710 Ionenaustauscher-Harz (Fa. Biotronik) gepackt, als Puffer-Flußrate wurde 0,25 ml/Min. gewählt. Als Puffer-Lösungen wurden Lithiumcitrat-Puffer mit verschiedenen Ionen-Konzentrationen und pH-Werten verwendet.

Die Laufparameter (Temperaturen mit Pufferlaufzeiten) wurden wie folgt eingestellt: Temp.1: 35°C, 23 Min.; Temp.2: 56°C, 67 Min.; Temp. 3 : 58°C, 27 Min. Pufferlaufzeiten: A (pH 2,96) 8 Min., B (pH 3,01) 27 Min., C (pH 3,51) 26 Min.; D (pH 4,02) 6 Min., E (pH 3,53) 50 Min. Die Trennzeit betrug somit 117 Min., die Regenerations-Periode mit 0,25-N Lithiumhydroxyd-Lösung bei 70° 7 Min., die Äquilibrationszeit mit Puffer A 55 Min.

Die Detektion der Aminosäuren erfolgte als Reaktionsprodukte mit Ninhydrin bei einer Wellenlänge von 570 nm. Die Ninhydrinlösung (20 g/l) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre mit 7,5 Teilen Äthylenglykol-monomethyläther und 2,5 Teilen Lithiumacetat-Puffer (4 mol/l), welcher 0,75g Titanchlorid enthielt, hergestellt.

Wiener Methode

2ml Plasma wurden mit 0,2 ml einer wäßrigen Sulfosalicylsäure-Lösung (300 g/l), welche 1 mmol/l Beta-Thienylalanin als internen Standard enthielt, enteiweißt. Nach dem Zentrifugieren wurde der Überstand mit Lithiumhydroxyd-Lösung (0,2 mol/l) auf einen pH-Wert von 2,2 eingestellt und bis zur Analyse bei -80°C gelagert. Die Analyse erfolgte in einem Liquimat III- Autoanalyser (Fa. Kontron, Basel), welcher mit einem automatischen Integrator (Autolab SP 4100, Fa. Spectra Physic; Mountain View, CA, USA) ausgestattet war. Trennharz: Ionenaustauscherharz der Fa. Durrum (DC-6A), Trennpuffer Durrum-Citratpuffer. Laufparameter: T 1: 34°C, 56 Min.; T 2: 59, 103 Min.; T 3: 67, 23 Min. Pufferlauf-

zeiten: A- 31 Min., B- 27 Min., C- 34 Min.; D- 29 Min., E- 61 Min. Die Trennzeit der Plasma-AS betrug somit 3 Std. 2 Min., die Regenerationsperiode mit 0,25 N Lithiumhydroxyd-Lösung 10 Min., die Äquilibrationszeit mit Lithiumpuffer A 55 Min., die gesamte Probenlaufzeit 4 Std. 7 Min. Die Detektion der Aminosäuren erfolgte wie oben angegeben.

3.3.1.2. Aminosäuren der Darmmucosa

Endoskopisch gewonnene Mucosa-Biopsate wurden innerhalb von 20 Sekunden nach dem Ablösen von der Umgebung in einem Probenbehälter in flüssigen Stickstoff gegeben, dort 3 Std. gekühlt und bis zur weiteren Aufarbeitung bei -80°C gelagert (maximal 10 Tage).

Von jeder Probe wurde im gefrorenen Zustand auf einer Ultramikro-Waage (Cahn Instr. Inc., Modell C31, Cerritos, Kalifornien- USA) das Feuchtgewicht ermittelt. Danach erfolgte 4 Std. lang eine Lyophilisation in einem Lyovac GT 2 Lyophilisator (Leybold- Heraeus GmbH, Köln) bei einer Initialtemperatur von -65°C . Nach Bestimmung des Trockengewichtes wurde bei Raumtemperatur eine Extraktion mit einem 0,1 M Lithiumcitratpuffer pH 2,2 mit 3% Sulfosalicylsäure und 0,5% Dithioäthanol (Gesamt-Flüssigkeitsvolumen 250 μl) in einem Allglas-Homogenisator durchgeführt. Nach Zentrifugation sind die Proben für die Chromatographie dosierbereit.

Nach Auftrennung mittels Ionenaustausch-Chromatographie auf CK 10F-Harz (Misubishi Chem. Ind. Ltd., Tokyo-Japan) wurde die Konzentration der einzelnen Aminosäuren in einem Biotronik LC 5001 Aminosäuren-Analysator (Fa. Biotronik) bestimmt. Als Trennpuffer wurden Li-Citrat-Puffer in Form eines Stufengradienten verwendet. Die Laufparameter wurden wie im Programm-Datenblatt (Tab. 3.1.) angegeben gewählt. Die AS- De-

tektion erfolgte mit Ninhydrin bei einer Wellenlänge von 570 nm (Prolin 440nm). Die Ninhydrin- Lösung (20g/l) wurde unter Stickstoff- Atmosphäre mit 75 Teilen Methylcellusolve und 25 Teilen 4 M Natriumacetat-Puffer, welcher 0,1g Titanchlorid enthielt, hergestellt. Aus dem Extrakt einer einzelnen Probe konnte jeweils eine Dosierung durchgeführt werden.

Tab. 3.1. Programm-Datenblatt der Aminosäuren-Analyse aus der Darmmucosa

F-Step		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	
Step-Time (min)		9,5	8,5	21	12	16	28,4	8	12,3	2	28	3	5	5	10	
Sample-Injection			X													
Puffer	A		X	X											X	X
	B				X	X										
	C						X	X								
	D								X	X						
	E										X	X				
	Reg. Lsg.	F											X	X		
Säulen-Temp.	T1 (36°C)	X	X	X												X
	T2 (42°C)				X	X		X								
	T3 (63°C)						X		X	X						
	T4 (74°C)										X	X	X	X		
Temp. Einheit:						Säulen:	Trenn-S.	Vorwasch-S.								
Gradient:	25 sec/°C					Abmessungen:	3,2 X 400 mm	6 X 85 mm								
Coil-Temp.:	125°C					Harztyp:	CK 10 F	BTC F								
						Füllhöhe:	138 mm	3,5 mm								
Pumpe:																
Puffer-Durchfluß = Flow:							0,42 ml/min									
Reagenz-Durchfluß:							Flow X 0,55									
Puffersystem:							Gesamt-Citrat	Org. Lösungsmittel (Methanol)								
							Konzentration	pH								
Puffer A	0,12 n						0,0685 m	6 %								2,93
Puffer B	0,125 n						0,0685 m	5 %								3,15
Puffer C	0,165 n						0,0685 m	1 %								3,36
Puffer D	0,4 n						0,0685 m	1 %								3,75
Puffer E	1,4 n						0,0685 m									3,94
Reg. Lsg. F	0,3 n															

3.3.2. HPLC - Trennung

Zur Bestimmung von Aminosäuren- und Dipeptid- Konzentrationen wurde 1ml Plasma-wie unter 3.3.1.1 (Wiener Methode) beschrieben-enteiweißt. Nach dem Zentrifugieren wurde 1 Teil mit 99 Teilen Wasser (inkl. 2mmol Natriumazid als Bakterio- statikum) verdünnt. Alanin, Glutamin, Glutaminsäure und Alanyl-Glutamin wurden mittels HPLC getrennt (Godel, Tur- nell), nachdem die Substrate auf einer Vorsäule automatisch mit Orthophthalaldehyd (OPA) derivatisiert worden waren. Das OPA-Reagenz war wie folgt hergestellt worden: 12mg Fluor-OPA (Fa. Pierce; Rockford, Ill.USA) wurden in 0,2ml Methanol gelöst, anschließend mit 9ml Wasser (inkl. NaN_3), 0,8ml 1,0- molarer Natriumborat-Lösung (pH 10,4) und 0,022ml Mercapto- äthanol vermischt. Das Reagenz wurde täglich frisch zube- reitet, alle Lösungsmittel besaßen Reinheitsgrad für HPLC- Analysen. 0,04ml verdünntes Plasma wurden mit 0,02ml OPA- Reagenz vermischt, genau 1 Minute lang bei Raumtemperatur aufbewahrt; anschließend wurden 0,01 ml automatisch in das Analysengerät injiziert. Das HPLC-System (Fa. Beckman, Ber- kely, CA-USA) war mit einem Fluoreszenz-Detektor RF-530 (Fa. Shimadzu; Kyoto-Japan) ausgestattet, die Fluoreszenz-Messung erfolgte bei einer Exzitationswellenlänge von 340 nm, Emissions- Wellenlänge 450 nm. Als Vorsäule diente eine Spherisorb ODS II, 1x0,46cm, 5 μm (Fa. Bischoff; Leonberg), als Hauptsäule Spherisorb ODSII, 12,5x0,46cm, 3 μm . Elut- ionsmittel A: Natriumacetat- Puffer (15mmol) mit pH 6,8, welcher 0,7% Tetrahydrofuran enthielt. Elutionsmittel B war ein Wasser- Acetonitril-Gemisch mit 1,2% Tetrahydrofuran . Bei einer Flußrate von 1,4 ml/min (114 M-Pumpe, Fa. Beckman) wurden folgende Elutionsmittelgradienten mittels Gradienten- Controller 421 A (Fa. Beckman) gewählt (in % A+B): 0 Min.: 12% B; 1 Min.: 17% B; 6 Min.: 19% B; 8,2 Min.: 25% B; 11 Min.: 33% B; 15,5 Min.: 35% B; 17 Min.: 40% B; 20,5 Min.:

63% B; 23 Min.: 100% B. Die Analysenzeit betrug 28 Min. bei insgesamt 5 Temperaturstufen (26°, 19°, 24°, 19°, 26°). Die Sensitivität der Methode lag bei 10 nmol/ml, der Variationskoeffizient unter 3% für die untersuchten Substrate.

3.4. Stickstoff-Gehalt von Urin und Fäzes

Der Analyse der Gesamt-Stickstoff-Ausscheidung über 24 Stunden in Urin und Fäzes erfolgte nach der Stickstoff-Chemilumineszenz-Detektions-Methode (Ward) mit einem Antek-Pyro-Reactor Modell 771, sowie einem Antek-Digital-Nitrogen-Detector Modell 720 (Fa. Antek Instruments; Houston, Texas-USA). Zur Urin-Analytik wurde eine Probe des 24h-Urins mit Wasser verdünnt (1:100); von der Verdünnung wurden 0,01 ml innerhalb von 10 sec injiziert. Der chemisch gebundene Stickstoff der Probe wird durch Hochtemperatur-Oxidation bei 1050 - 1100°C in Stickoxyd umgesetzt. Dieses reagiert mit Ozon zu instabilem Stickstoffdioxyd, welches luminisiert. Aus den Mittelwerten der Extinktion von 5 Einspritzungen pro Probe wurde die Stickstoff-Konzentration (g/24 h) ermittelt.

Zur Fäzes-Analytik wurde die Gesamtmenge über 24 h gesammelt, gewogen und homogenisiert. 2 g des Homogenisats wurden in 100 ml Wasser gelöst; Aliquots von 0,01 ml wurden behandelt wie oben angegeben.

3.5. Berechnung der Stickstoff-Bilanz

Die Stickstoff-Bilanz (B) ist ein Maß für die Proteinverwertung. Sie berechnet sich aus der Differenz der über 24 Stunden durch die Nahrung zugeführten Stickstoff-Menge (Z) und den im gleichen Zeitraum entstandenen Verlusten (V) (Allison).

$$B \text{ (g/24 h)} = Z - V$$

Die Berechnung der Proteinzufuhr erfolgt anhand von Standard-Tabellen (s.u.) aus der täglichen Nahrungsmenge. Der Körper verliert Stickstoff überwiegend über den Urin (U), außerdem in Form von Fäzes-Stickstoff (F), sowie in geringerem Maße (M) über Schweiß, Körper-, Wund-Sekrete, Haut und Hautanhang (Haare, Nägel).

$$V = U + F + M$$

Da die Bestimmung der Stickstoff-Verluste M sehr aufwendig ist, werden diese näherungsweise mit 0,5 g/24 h angenommen (Calloway). Die tägliche Ausscheidungsmenge über die Fäzes wird mit 2 g angegeben. Daten über den Einfluß onkologischer Chemotherapie auf den fäkalen Stickstoff-Verlust liegen nicht vor, sie sind Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Stickstoff-Retention und vermehrte Harnstoff-Abgabe aus dem Körperwasser während der Sammelperiode führen zu erhöhten / verminderten Harnstoff-Spiegeln i.P. und verfälschen die Stickstoff-Bilanz. Aus diesem Grund wird die Urin-Ausscheidung U mit einem Faktor F korrigiert (U_{kor}).

$$U_{\text{kor}} = U + F \text{ (Roth 1985c)}$$

$$F = \pm \frac{\text{HstN}_{24} - \text{HstN}_0}{100} \times \text{KG} \times \text{KF}$$

(HstN = Harnstoff-Stickstoff zu den Sammelzeitpunkten 0 und 24 h;

KG = Körpergewicht /kg/;

KF = Körperwasserfaktor: m = 0,60; W = 0,55).

3.6. Charakterisierung des Ernährungszustandes

Die Charakterisierung des Ernährungszustandes (Roth1985c, Bental) erfolgte anhand

- anamnestischer Parameter (Verlauf des Körpergewichtes),
- anthropometrischer Kenngrößen (Körpergewicht, Oberarmmuskel-Umfang, Triceps-Hautfalte),
- biochemischer Kenngrößen (Plasmaproteine, Kreatinin-Längen-Index, Aminosäuren im Plasma, Stickstoff-Bilanz).

3.6.1. Anthropometrische Parameter

Das Körpergewicht wurde jeweils morgens zwischen 7.30 Uhr und 8.30 bei leichter Bekleidung ohne Schuhwerk bestimmt, für jeden Patienten auf das optimale Körpergewicht OKG bezogen und in " % OKG " dargestellt.

Der Gewichtsverlauf bezieht sich jeweils auf das Ausgangsgewicht zu einem definierten Zeitpunkt und wird in " % UKG "

(ursprüngliches Körpergewicht) angegeben.

Anhand von Tricepshautfaldendicke (THF) und Armmuskel-Umfang (AMU) lassen sich die Größe der Fettdepots und der Muskelmasse des Körpers grob abschätzen (Young, Forse, Nixon). Die Messung der Tricepshautfaldendicke und des Oberarm-Umfanges (OAU) erfolgte am nicht dominanten Arm in entspannter Haltung auf halber Strecke zwischen Olecranon und Processus acromialis der Scapula mit Hilfe eines Lange-Kalipers und eines Bandmaßes.

Sämtliche Bestimmungen wurden aus Gründen der Standardisierung (Collins) von 2 Diätassistentinnen durchgeführt. Aus dem OAU (cm) und der THF (mm) wurde der AMU (cm) wie folgt berechnet:

$$\text{AMU (cm)} = \text{OAU (cm)} - (0,314 \times \text{THF (mm)}) \quad (\text{Jelliffe}).$$

Die Ergebnisse von AMU und THF werden in Prozent der Referenzwerte (% Ref) dargestellt. Diese sind definiert als die Mittelwerte gesunder Probanden mit Idealgewicht (Blackburn) und betragen für

- Männer : AMU - 25,3 cm, THF - 12,5 mm;
- Frauen : AMU - 23,2 cm, THF - 16,5 mm.

3.6.2. Berechnung des Kreatinin-Längen-Index

Unter standardisierten Bedingungen ist die Ausscheidung von Kreatinin im Urin der Muskelmasse proportional (Ryan, Walser). Sie ist praktisch unabhängig von der Proteinzufuhr und stellt deshalb ein Maß zur Charakterisierung der Eiweißreserven dar.

Der Kreatinin-Längen-Index (Creatinine-Height-Index = CHI)

gibt die tatsächliche Kreatinin-Ausscheidung / 24h in Prozent der optimalen Kreatinin-Ausscheidung an, d.h. der Ausscheidung eines gleich großen Menschen in gutem Ernährungszustand (Blackburn). Die optimale Kreatininausscheidung beträgt für Männer 23 mg / kg Brocagewicht pro 24 Std., für Frauen 18 mg/kg Broca (Roth1985c). Die mittleren Referenzwerte sind somit für Männer 9 mg/ cm Körperlänge und für Frauen 6,2 mg/cm.

3.7. Quantifizierung der Nährstoff-Aufnahme

Die Bestimmung der Nährstoff-Aufnahme erfolgte durch die diensttuende Diätassistentin nach jeder Hauptmahlzeit mittels Kontrolle der nicht verzehrten Speisen. Dies wurde dadurch vereinfacht, daß die Mahlzeiten weitgehend tablettiert ausgeteilt wurden (Zwischenmahlzeiten jeweils mit den Hauptmahlzeiten).

Zur Dokumentation der verzehrten Nahrungsmittel, die nicht von der Klinik-Küche ausgegeben worden waren, erhielten die Patienten Fragebögen, die so eingeteilt waren, daß täglich ein neuer Bogen ausgefüllt wurde.

Aus diesen Daten wurden die Inhaltsstoffe der jeweiligen Nahrungsmittel errechnet. Hierzu dienten die Nahrungsmittel-Tabellen für die Nährwertberechnung von Souci, Bosch, sowie das ausführliche Tabellenwerk von Souci, Fachmann, Kraut.

3.8. Statistische Methoden

Die Methoden zur statistischen Analyse wurden dem Standardwerk von Sachs entnommen. Die Berechnungen wurden mit Hilfe der käuflich erhältlichen PC-Programme ST-Statistik (M. Prall, Hamburg) und Variana (GP Elektronik, Berlin) durchgeführt.

Experimentelle Daten sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Vergleiche zwischen 2 Kollektiven wurden mit dem unverbundenen t-Test nach vorheriger Prüfung auf Varianzhomogenität (F-Test) vorgenommen. Zur Verlaufs-Beurteilung der verschiedenen Meßgrößen eines Kollektives wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewandt.

Laborchemische, anthropometrische Daten und Größenordnung der Nährstoff-Aufnahme werden bei Patienten-Kollektiven mit geringer Größe und heterogener Zusammensetzung (Fehlen der Normalverteilung) als Mediane mit Bereichen bzw. Quartilen Q angeführt.

Zur Signifikanzberechnung wurde, wenn nicht anders vermerkt, der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney benutzt. Alle Angaben über die Signifikanz beziehen sich auf zweiseitige Vertrauensgrenzen (2p).

Zusammenhänge zwischen zwei Variablen werden durch den parametrischen Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizienten r , bzw. durch den Rangkorrelations-Koeffizienten r_s nach Spearman dargestellt; außerdem als lineare Regressionen.

Die Überprüfung der Signifikanz wurde bei $N > 30$ mit dem t-Test, für $N < 30$ nach Ferguson durchgeführt.

Die Analyse der psychometrischen Untersuchungen wurde mit dem Rechenprogramm SPSS durchgeführt. Einzelheiten sind im entsprechenden Kapitel angegeben.

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Plasmaproteine als Ernährungsindikatoren bei onkologischen Patienten

4.1.1. Einleitung

Die Zuverlässigkeit biochemischer Ernährungsindikatoren ist bisher bei internistischen Tumorpatienten nicht systematisch untersucht worden. Aus diesem Grunde wurden bei Patienten mit hämatologischen und lymphatischen Erkrankungen, welche über einen längeren Zeitraum (über 3 Wochen) stationär behandelt werden mußten, die Korrelationen zwischen den Verläufen von Körpergewicht und kurzlebigen Plasmaproteinen analysiert. Hierfür boten sich Albumin und Transferrin aufgrund ihrer Bestimmung im Rahmen der Routine-Diagnostik an. Zusätzlich wurde die Eignung der Pseudo-Cholinesterase als Ernährungsparameter überprüft.

Die Validität von Albumin, Transferrin, Cholinesterase als Indikatoren des Ernährungszustandes wurde anhand der Absolutwerte und Konzentrationsverläufe dieser Proteine - bezogen auf das absolute Körpergewicht und auf Gewichts-Änderungen - bestimmt.

4.1.2. Patienten und Studienverlauf

Bei 75 Patienten, welche konsekutiv in der Med.Klinik II über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen stationär behandelt worden waren (s.Tab. 4.1.1.,2.), wurden die Verläufe

von Körpergewicht, Albumin, Cholinesterase und Transferrin prospektiv über Behandlungsperioden von jeweils 3 bis 5 Wochen erhoben.

Folgende Einschlußkriterien wurden berücksichtigt:

- Vorliegen einer malignen hämatologischen oder lymphatischen Systemerkrankung oder einer Sepsis bei anderer Grunderkrankung,
- stationäre Behandlung von mindestens 3 Wochen,
- gleichzeitige Bestimmung von Körpergewicht, Gesamteiweiß und Elektrophorese, Transferrin, Cholinesterase am selben Tag unter Nüchternbedingungen.

Ausschlußkriterien waren:

- Infusionstherapie mit Nähr-, Albumin- und Elektrolytlösungen (ausgeschlossen Antibiotika);
- Transfusionen innerhalb von 48 Stunden vor Blutentnahme;
- klinischer und laborchemischer Nachweis von Hyperhydratation oder Exsiccose;
- Eiweißverluste durch chronisches Erbrechen, Diarrhoen, Drainagen, Nephropathie;
- Leberfunktionsstörungen (Gerinnungsparameter, Ammoniak über dem Norm- Bereich, SGOT, SGPT, Gamma-GT > 30 U/l);
- zytostatische Chemotherapie mit hepatotoxischen Substanzen (L-Asparaginase, Methotrexat) innerhalb von 7 Tagen vor Blutentnahme;
- Immobilität.

Entsprechend der Ein- und Ausschlußkriterien konnten die Daten von insgesamt 131 Beobachtungsphasen bei 54 Patienten ausgewertet werden (28 Frauen; 26 Männer; mittleres Alter 55,6 Jahre, SD 16,5, Bereich 16-83). In 50 Fällen lagen hämatologische und lymphatische Systemerkrankungen vor: 23 NHL, 12 AML, 6 CML, 5 ALL/ AUL, 4 HL (s.Tab.4.1.1.,2.). 4 Pat. litten an Sepsis bei folgenden Grunderkrankungen: Cholangitis, Malabsorptionssyndrom bei M. Whipple, HIV- Infektion, metastasierendes Adenokarzinom mit unbekanntem Ursprung.

Tab.4.1.1. Patientencharakterisierung (1)
(Gruppe 1: Gew.Verlust, 2: Gew.Zunahme, 3: Gew.Konstanz)

Pat. /Geschl.	Alter (Jahre)	Diagnose	Klassifik.	Stadium	Studiengruppe
1 / w	56	AML	M 1		1, 2, 3
2 / m	36	CML		BK	1
3 / m	49	NHL	B-CLL	IV	1
4 / m	68	AML	M 4		1, 2
5 / w	45	AUL			1, 2
6 / w	78	NHL	Plasmozytom	II-A	3
7 / w	70	NHL	ZZ	IV	3
8 / m	54	NHL	B-CLL	IV	1
9 / w	65	NHL	LPZ	IV	1, 2
10 / m	16	AML	M 2		1, 2
11 / w	70	NHL	Plasmozytom	III-A	1, 3
12 / w	48	AML	M 2		1, 2, 3
13 / m	72	AML	B-CLL	III	1, 2, 3
14 / m	22	AUL			1, 2
15 / m	69	NHL	nicht klass.	IV	1, 2
16 / w	62	AML	M 1		1, 2, 3
17 / w	62	NHL	nicht klass.	IV	1, 2
18 / w	77	NHL	Plasmozytom	IV	1, 2
19 / w	67	NHL	B-CLL	IV	1
20 / m	63	NHL	B-CLL	IV	1, 2
21 / m	64	NHL	B-CLL	IV	1
22 / m	24	HL		IV-B	1, 2
23 / w	45	AML	M 4		1, 2
24 / m	29	HL		IV-B	1
25 / w	65	AML	M 4		1, 2
26 / w	72	NHL	ZBZZ	III	1, 2
27 / w	31	HL		II-A	1, 2
28 / m	52	AML	M 1		1, 2, 3
29 / w	61	NHL	B-CLL	IV	1
30 / w	71	NHL	IB	III	1
31 / w	69	NHL	ZB	III	1, 2
32 / m	83	NHL	B-CLL	IV	1, 2
33 / w	65	AUL			1, 2
34 / m	76	AML	M 2		1
35 / m	66	NHL	LPZ	II	1, 2, 3
36 / w	67	MDS	CMML	II	1
37 / m	55	AML	M 3		1, 2
38 / m	53	MDS	CMML	III	1
39 / m	62	NHL	LGX		1
40 / m	67	NHL	B-CLL	IV	1, 3
41 / m	56	HIV		6	1, 2
42 / w	39	AML	M 2		1, 2

Tab.4.1.2. Patientencharakterisierung (2)
(Gruppe 1: Gew.Verlust, 2: Gew.Zunahme, 3: Gew.Konstanz)

Pat. /Geschl.	Alter (Jahre)	Diagnose	Klassifik.	Stadium	Studiengruppe
43 / m	17	ALL	L 3		2
44 / w	18	HL		II-A	3
45 / m	69	NHL	ZB	III-B	1
46 / w	39	NHL	ZBZZ	IV	2
47 / m	45	ALL	L 1		2, 3
48 / w	50	Cholangitis			2
49 / w	61	Metast.TU			1
50 / w	50	CML		III	1
51 / m	52	MAS			2
52 / w	63	CML		II	1
53 / w	66	NHL	B-CLL	III	1
54 / m	56	CML		III	2

Abk.:	ALL	Akute lymphatische Leukämie
	AML	Akute myeloische Leukämie
	AUL	Akute undifferenzierte Leukämie
	BK	Blastenkrise
	CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
	CML	Chronisch myeloische Leukämie
	CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
	HIV	HIV-Infektion
	HL	Hodgkin Lymphom
	IB	Immunoblastisches Lymphom
	LGX	Lymphogranulomatosis X
	LPZ	Lymphoplasmozytoides Immunozytom
	MAS	Malabsorptionssyndrom
	MDS	Myelodysplastisches Syndrom
	NHL	Non Hodgkin Lymphom
	ZBZZ	Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom
	ZZ	Zentrozytisches Lymphom

Die Klassifizierung der Erkrankungen erfolgte gemäß der Kiel- Klassifikation für Non-Hodgkin-Lymphome (Radaszkiewicz), der Ann- Arbor-Klassifikation für Hodgkin-Lymphome (Carbone), der FAB-Klassifikation für akute Leukämien (Bennett). Zur Stadieneinteilung wurden die Vorschläge von Durie und Salmon für das Plasmozytom, von Rai für CLL, von Tura für CML und von Redfield für HIV-Infektionen herangezogen.

42 Patienten mit hämatologischen und lymphatischen System-Erkrankungen waren während der Beobachtungsphasen zytostatisch behandelt worden, die übrigen mußten wegen septischer Zustände stationär betreut werden.

Die Therapie der AML erfolgte bei Patienten bis 60 Jahren nach dem LAM-6 Protokoll unter Verzicht auf den m-AMSA-Therapie-Arm (Jehn 1985a). Patienten über 60 Jahre wurden nach dem modifizierten TAD-Schema (Lutz) behandelt. Bei Leukämie-Rezidiven wurde nach Versagen der o.a. Schemata Mitoxantron gegeben. ALL/AUL -Patienten erhielten ihre Therapie entsprechend der BMFT- ALL/AUL- Studie (Hoelzer). Die Behandlung der CML in der chronischen Phase bestand in Myleran (Hossfeld), während Blastenkrise wurde Vindesin und Prednisolon gegeben (Jehn 1985b). Die verwendeten Schemata zur stadiengerechten Therapie der Hodgkin- bzw. Non- Hodgkin- Lymphome sind bei Pfreundschuh 1986a/b) und Alexanian beschrieben.

4.1.3. Parameter

Körpergewicht, Albumin, Cholinesterase und Transferrin wurden im Abstand von 4 Wochen jeweils am selben Tag (wirklicher Zeitraum: Median - 4,29 Wochen, Bereich - 3,57 - 5 Wochen) bestimmt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Die Blutabnahme erfolgte nach mindestens zwölfstündiger Nüchternphase morgens zwischen 8 und 9 Uhr vor der Medikamentengabe, die Wägung zum selben Zeitpunkt in Bettkleidung ohne Schuhwerk.

Insgesamt wurden 131 Beobachtungsphasen bei 54 Patienten ausgewertet (s. Tab. 4.1.3.).

Tab.4.1.3. Beschreibung der Untersuchungskollektive

Gewichtsverlauf:	Gruppe 1: Verlust	Gruppe 2: Zunahme	Gruppe 3: Konstanz
Untersuchungsphasen	65	54	13
Patienten	44	31	11
Geschlecht (w/m)	22 / 22	16 / 15	6 / 5
Alter (MW/SD)	56,9 / 15,12	52,9 / 17,25	57,6 / 15,97
Alter (Min./Max.)	16 / 83	16 / 83	18 / 78
Beobachtungen / Pat.:			
Median / Mittelwert, SD, Maximum	1 / 1,47 0,865 / 4	1 / 1,74 0,914 / 4	1 / 1,18 0,385 / 2

17 Pat. zeigten im Beobachtungszeitraum ausschließlich Gewichtsverlust, 20 Gewichtsverlust und Gewichtszunahme, 2 Gewichtsverlust und Gewichtskonstanz, 6 alle Phasen, 5 ausschließlich Gewichtszunahme, 3 nur Gewichtskonstanz, 1 Gewichtszunahme und Gewichtskonstanz.

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert und Standardabweichungen der Absolutwerte zum Zeitpunkt 0 und 1 (Anfang und Ende des Beobachtungszeitraumes), sowie der absoluten und prozentualen Veränderung (bezüglich der Ausgangswerte) über den Beobachtungszeitraum dargestellt.

Außerdem wurde der Anteil von pathologischen Plasmakonzentrationen am Ende der Beobachtungsphasen für die Patienten berechnet, bei denen alle Plasmaproteine zum Zeitpunkt 0 und 1 bestimmt worden waren (57 Beobachtungen in Gruppe 1, 39 in Gruppe 2, 10 in Gruppe 3). Aus diesen vollständig dokumentierten Verläufen konnte der Anteil an richtig/falsch positiven/negativen Ergebnissen bezüglich der Beziehungen Plasmaprotein- Konzentrationen bzw. Konzentrationsverläufe und Gewichtsverlauf ermittelt werden (Tab. 4.1.9-11.).

Die statistischen Methoden sind in Kapitel 3.8. angegeben.

4.1.4. Ergebnisse

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter in den einzelnen Beobachtungsphasen sind in Tab.4.1.4-7 dargestellt. Für alle Kenngrößen konnte mit dem F-Test Normalverteilung nachgewiesen werden.

Mit Ausnahme des Körpergewichtes in Gruppe 2 lagen zum Zeitpunkt 0 (Beginn der Beobachtungen) signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nicht vor. Im Gegensatz zu den Plasmaproteinen unterschieden sich die absoluten Körpergewichte am Beobachtungsende nicht.

Die Absolutwerte der Plasmaproteine von Gruppe 2 und 3 unterschieden sich am Ende der Beobachtungsphasen signifikant von Gruppe 1, jedoch nicht untereinander. Die Unterschiede fallen bei Transferrin aufgrund der größeren Streuung schwächer aus als bei Albumin und Cholinesterase.

Tab.4.1.4. Gewichtsverläufe (% OKG) der Pat. aus Tab.4.1.3.

Gewichtsverlauf:	1. Verlust	2. Zunahme	3. Konstanz
GEW am Anfang			
- MW (%OKG)	105,54	94,94***	105,81
- SD	13,43	14,32	15,60
GEW am Ende			
- MW (%OKG)	99,67	99,21	105,81
- SD	12,20	14,81	15,67
GEW-Diff.(absol.)			
- MW (%OKG)	- 5,86	4,27***	0 ***
- SD	3,84	2,71	0,12
GEW.-Diff.(%Anfang)			
- MW	- 5,46	4,59***	0 ***
- SD	3,28	2,98	0,10

*** : p < 0,001 für Gruppen 2 und 3 versus 1

Gemessen am optimalen Körpergewicht waren zu Beginn der Beobachtungen deutlich mehr Patienten in Gruppe 2 als in den Gruppen 1 und 3 mangelernährt: 41% gegenüber ca. 14 % (s. Tab.4.1.8). Die Absolutwerte der Plasmaproteine zum Zeitpunkt 0 weisen jedoch auf einen höheren Anteil Mangelernährter in den Gruppen 1 und 2 hin: 25%, bzw. 43% der Kranken hatten pathologisch erniedrigte Spiegel von Albumin, 8 / 16 % von Cholinesterase, 40 / 43 % von Transferrin. In Gruppe 3 war Cholinesterase bei 8%, Transferrin bei 55% der Patienten stark erniedrigt. Die Häufigkeit pathologischer Parameter am Ende der Beobachtungen entsprach dem Gewichtsverlauf. Auch hier zeigte sich der o.a. Unterschied zwischen Körpergewicht und Proteinkonzentration als Zeichen der Mangelernährung: pathologisches OKG in 20% (34%) der Fälle von Gruppe 1 (2) gegenüber 75% (9%) erniedrigtem Albumin, 38% (5%) Cholinesterase, 86% (13%) Transferrin.

Tab.4.1.5. Verläufe von Albumin (Norm: 3,35 - 5,33 g/dl)

Gewichtsverlauf:	1. Verlust	2. Zunahme	3. Konstanz
ALB am Anfang			
- MW (g/dl)	3,86	3,75	4,13
- SD	0,73	0,79	0,84
ALB am Ende			
- MW (g/dl)	3,16	4,31***	4,19***
- SD	0,66	0,67	0,85
ALB-Diff.(absol.)			
- MW (g/dl)	- 0,70	0,56***	0,07***
- SD	0,44	0,49	0,23
ALB-Diff.(% Anfang)			
- MW (%)	- 17,62	16,46***	1,72***
- SD	11,04	14,15	5,89

*** : p < 0,001 für Gruppen 2 und 3 versus 1

Tab.4.1.6. Verläufe von Cholinesterase (Norm: 2,5 - 7 kU/l)

Gewichtsverlauf:	1. Verlust	2. Zunahme	3. Konstanz
CHE am Anfang			
- MW (kU/l)	4,13	3,79	4,61
- SD	1,4	1,33	1,20
CHE am Ende			
- MW (kU/l)	2,91	4,84***	4,53***
- SD	1,12	1,41	1,23
CHE-Diff. (absol.)			
- MW (kU/l)	- 1,30	1,06***	- 0,03***
- SD	0,81	0,71	0,11
CHE-Diff. (% Anfang)			
- MW (%)	- 30,17	32,79***	- 0,20***
- SD	16,63	29,05	2,64

*** : p < 0,001 für Gruppen 2 und 3 versus 1

Tab.4.1.7. Verläufe von Transferrin (Norm: 200 - 400 mg/dl)

Gewichtsverlauf:	1. Verlust	2. Zunahme	3. Konstanz
TRA am Anfang			
- MW (mg/dl)	213,40	202,58	215,91
- SD	95,85	54,46	56,67
TRA am Ende			
- MW (mg/dl)	167,30	257,85***	213,36**
- SD	57,23	64,07	60,10
TRA-Diff. (absol.)			
- MW (mg/dl)	- 60,06	56,30***	- 2,55***
- SD	62,54	55,80	15,15
TRA-Diff. (% Anfang)			
- MW (%)	- 17,77	31,15***	- 1,43***
- SD	42,72	38,59	6,70

*** : p < 0,001 für Gruppen 2 und 3 versus 1
 ** : p < 0,01 für Gruppe 3 (TRA-Ende) versus 1

Tab.4.1.8. Anteil der Pat. (% Gesamtkoll.) mit Param. unter der Norm

Gewichtsverlauf: (n Beob. Phasen)	1. Verlust (65)	2. Zunahme (54)	3. Konstanz (13)
OKG am Anfang			
< 90 %	14,1	22,7	7,7
< 80 %	0	18,2	7,7
OKG am Ende			
< 90 %	17,2	25,0	7,7
< 80 %	3,1	9,1	7,7
ALB am Anfang			
< 3,35 g/dl	25,0	40,9	0
< 2,5 g/dl	0	2,3	0
ALB am Ende			
< 3,35 g/l	68,8	9,1	0
< 2,5 g/l	6,3	0	0
CHE am Anfang			
< 2,5 kU/l	4,7	6,8	7,7
< 2,0 kU/l	3,2	9,1	0
CHE am Ende			
< 2,5 kU/l	18,8	4,6	7,7
< 2,0 kU/l	18,8	0	0
TRA am Anfang			
< 200 mg/dl	25,5	20,0	54,5
< 150 mg/dl	14,6	22,5	0
TRA am Ende			
< 200 mg/dl	29,1	12,5	54,5
< 150 mg/dl	56,4	0	0

Tab.4.1.9. Prozentualer Anteil der Beobachtungen mit pathologischen Parametern (Alb < 3,35 g/dl; Che < 2,5 kU/l; Tra < 200 mg/dl) am Ende der Phasen (% aller Beob./Gruppe)

Gewichtsverlauf:	1. Verlust	2. Zunahme	3. Konstanz
ALB + CHE + TRA	26,3	2,6	0
ALB + CHE	3,5	0	0
ALB + TRA	29,8	0	0
CHE + TRA	1,8	0	10
ALB allein	10,5	2,6	0
CHE allein	5,3	0	0
TRA allein	14,0	10,2	50
Keine pathol. Par.	8,8	84,6	40

Tab.4.1.10. Prozentualer Anteil der Beobachtungen mit Abfall der Plasmaproteine (> 10 % der Ausg.Werte) am Ende der Phasen (% aller beob./Gruppe)

Gewichtsverlauf:	1. Verlust	2. Zunahme	3. Konstanz
ALB + CHE + TRA	70,4		
ALB + CHE	9,3		
ALB + TRA	0		
CHE + TRA	9,3		
ALB allein	1,8		
CHE allein	5,6		
TRA allein	3,6	5,0	10,0
Kein Abfall	0	95,0	90,0

Die Häufigkeiten der pathologischen Plasmakonzentrationen und des Konzentrationsabfalles von mehr als 10% der Ausgangskonzentrationen sind in den Tab. 4.1.9. und 4.1.10. aufgeführt.

Die Frage nach "Gewichtsverlust -ja / nein ?" war durch Analyse des Verlaufes der drei Plasmaproteine in Gruppe 1 in allen Fällen und in Gruppe 2 (3) in 95% (90%) der Fälle richtig zu beantworten. Die Absolutwerte erbrachten in Gruppe 1 bei 91,2 % der Fälle das richtige Ergebnis, in Gruppe 2 bei 84,6 %, in Gruppe 3 bei 40% der Beobachtungen. Eine zusammenfassende Darstellung zur Zuverlässigkeit der Plasmaproteine als Ernährungsindikatoren beim untersuchten Patientengut findet sich in Tab. 4.1.11.

Demnach sind die Konzentrationsverläufe den Absolutwerten aller Plasmaproteine als Indikatoren einer Malnutrition deutlich überlegen.

Dies gilt nicht nur für die korrekte Übereinstimmung von Gewichtsverlust und Konzentrationsabnahme, sondern auch bezüglich der viel geringeren Anzahl an falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen.

Die alleinige Analyse von Albumin oder Transferrin erbrachte bei Darstellung als Absolutwerte in ca. 30% der Fälle mit

Gewichtsverlust keine pathologischen Ergebnisse, bei Cholinesterase sogar in mehr als 60%. Hingegen kam es nur bei 15-18% der Beobachtungen mit Gewichtsverlust nicht zum Abfall der Plasmakonzentrationen von Albumin und Transferrin.

Tab.4.1.11. Zuverlässigkeit der Plasmaproteine als Ernährungsindikatoren bei intern. TU-Patienten (% der richtig / falsch positiven, neg. Beob.)

	richtig pos. (Gew.-Verlust: <Norm, Abfall>10%)	falsch pos. (kein Gew.V.: <Norm, Abfall>10%)	falsch neg. (Gew.-Verl.: Norm, kein Abf.)
ALB abs. (g/dl)	70,1	4,0	29,9
ALB Diff. (%Ausgang)	81,5	0	18,5
CHE abs. (kU/l)	36,9	4,0	63,1
CHE Diff. (%Ausgang)	85,3	0	14,7
TRA abs. (mg/dl)	71,9	22,0	28,1
TRA Diff. (%Ausgang)	83,3	6,1	16,7
ALB + CHE absolut	77,2	6,1	22,8
ALB + CHE Diff.	96,4	0	3,6
ALB + TRA absolut	85,9	24,5	14,1
ALB + TRA Diff.	94,4	6,1	5,6
ALB+CHE+TRA absolut	91,2	24,5	8,8
ALB+CHE+TRA Diff.	100,0	6,1	0

Bei gleichzeitiger Bestimmung von Albumin und Transferrin oder Cholinesterase fiel dieser Fehler auf ca. 5%, bei gemeinsamer Analyse aller Proteinverläufe auf 0%, im Vergleich zu 9% bei gleichzeitiger Betrachtung der drei Absolutkonzentrationen.

Falsch positive Ergebnisse, d.h. pathologische Werte ohne Gewichtsverlust, wurden am häufigsten bei Transferrin (absolut) mit 22% der Beobachtungen von Gruppe 2 gesehen (4% bei Albumin, Cholinesterase). Bei Darstellung als Konzen-

trationsverlauf lag der Fehler nur noch bei 6% (0% Albumin, Cholinesterase).

Tab.4.1.12. Matrix der Korrelationskoeffizienten "r" für die Beziehungen zwischen Körpergewicht und Plasmaprotein-Konzentrationen (Absolutwerte: A,E; Veränderungen : D). Angegeben sind nur die stat. sign. Beziehungen

	GewD	GewE	AlbA	AlbD	AlbE	CheA	CheD	CheE	TraA	TraD	TraE
GewA	-.40 ***	.92 ***		.31 ***		.42 ***	-.29 ***			-.30 **	-.15 ***
GewD				.68 ***	.52 ***		.79 ***	.51 ***		.65 ***	.49 ***
GewE						.37 ***		.35 ***			
AlbA				-.38 ***	.56 ***	.48 ***	-.25 ***		.27 **	-.26 **	
AlbD					.56 ***	-.32 ***	.82 ***	.44 ***	-.25 **	.72 ***	.52 ***
AlbE							.51 ***	.56 ***		.49 ***	.51 ***
CheA							-.33 ***	.57 ***	.27 **	-.32 ***	
CheD								.58 ***		.74 ***	.56 ***
CheE										.38 ***	.43 ***
TraA										.51 ***	.42 ***
TraD											.56 ***

***: p < 0,001

** : p < 0,01

Abk:

Gew A,D,E - Gewicht -Anfang, -Differenz, -Ende (%OKG)

Alb A,D,E - Albumin -Anfang, -Differenz, -Ende (g/dl)

Che A,D,E - Cholinesterase -Anfang, -Differenz, -Ende (kU/l)

Tra A,D,E - Transferrin -Anfang, -Differenz, -Ende (mg/dl)

Zur Charakterisierung des Zusammenhanges zwischen Änderungen des Gewichts (Verlust und Zunahme) und den untersuchten

Plasmaproteinen wurden aus den Daten der drei Beobachtungsphasen Korrelationsanalysen durchgeführt. Für alle Parameter sind die Beziehungen zwischen absoluten Werten und Veränderungen über die Beobachtungszeit in Form der Korrelationskoeffizienten "r" zusammen mit den Signifikanzen in Tab. 4.1.12. dargestellt.

Die engsten Beziehungen zwischen dem Ernährungszustand und den untersuchten Ernährungsindikatoren fanden sich für die Veränderung (Differenz zwischen den Zeitpunkten 0 und 1, Abfall der Parameter: -, Anstieg: +) des Körpergewichtes (%OKG) einerseits und der Plasmaspiegel von Cholinesterase (kU/l), $r = 0,79$; Albumin (g/dl), $r = 0,68$; Transferrin (mg/dl), $r = 0,65$ andererseits. Nicht ganz so deutlich waren die Korrelationen zwischen den Absolut-Werten am Ende der Beobachtung und der Gewichts-differenz; Albumin : $r = 0,52$; Cholinesterase: $r = 0,51$; Transferrin: $r = 0,49$. Die Absolutgewichte korrelierten nur sehr schwach mit den absoluten Konzentrationen von Cholinesterase (Anfang: $r = 0,42$, Ende: $r = 0,35$), jedoch nicht mit denen von Albumin und Transferrin.

Die Plasmaproteine zeigten untereinander die engsten Beziehungen für die Konzentrationsänderungen (Albumin-Differenz: $r = 0,82$ für Cholinesterase - Differenz; $0,72$ für Transferrin-Differenz; Cholinesterase / Transferrin $0,74$). Die Absolutwerte waren nur mäßig für folgende Kombinationen miteinander korreliert: Albumin: am Anfang $0,48$ für Cholinesterase, am Ende $0,56$, sowie $0,51$ für Transferrin zum Zeitpunkt 1.

Zusätzlich zur Bestimmung der Korrelationskoeffizienten wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Eine Auswahl charakteristischer Beziehungen ist in den Abb.4.1.1.-5. dargestellt.

Tab.4.1.13 Bestimmtheitsmaße B (= r^2) für die Beziehungen zwischen Plasmaproteinen und Gewicht (B > 0,40)

	Gew E	Alb D	Che D	Tra D
Gew A	0,85			
Gew D		0,46	0,62	0,43
Alb D			0,67	0,52
Che D				0,55

Ein praxisnahes Maß zur Beschreibung der untersuchten Beziehungen stellt das Bestimmtheitsmaß " B " dar, welches aus dem Korrelationskoeffizienten als " $B = r^2$ " berechnet wird (Sachs). B gibt den Anteil der Gesamt-Varianz der Variablen y an, der durch die Einflußgröße x erklärt wird. Je größer B ist, desto besser passen sich die Werte der Regressionsgerade (s.u.) an. B läßt somit die Interpretation der Beziehungen als Prozent der Gesamtvarianz zu ($B = 1 : 100\%$).

In Tab. 4.1.13. sind alle Bestimmtheitsmaße der untersuchten Beziehungen mit Werten über 0,40 aufgeführt, d.h. daß der Anteil der Streuung der Punkte auf der Regressionsgerade mehr als 40% der Gesamtstreuung der y-Parameter ausmacht.

Aus dieser Darstellung wird besonders deutlich, daß Plasmaspiegel-Veränderungen der Cholinesterase das Ausmaß von Änderungen des Ernährungszustandes (Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust) am besten widerspiegeln.

Korrelationen zwischen Proteinkonzentrationen und Alter fanden sich im beschriebenen Patientengut nicht. Ebenso war ein systematischer Effekt der verwendeten Zytostatika auf die Absolutwerte und Verläufe der Plasmaproteine nicht nachzuweisen.

Abb.4.1.1. Streuungsdiagramm der Korrelation zwischen Gewichts-differenz (X) und Cholinesterase-Differenz (Y)
 Regressionsgeraden:
 G 1: $y = 0,042 + 0,187 * x$
 G 2: $x = -0,580 + 3,303 * y$

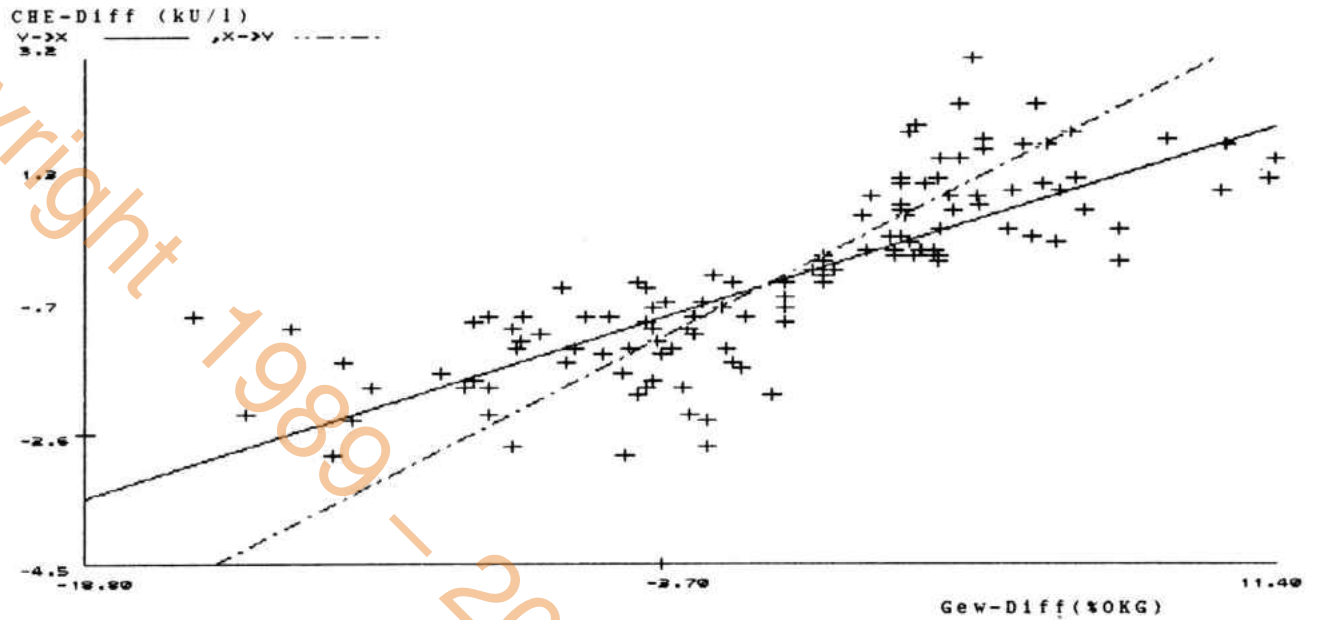


Abb.4.1.2. Streuungsdiagramm der Korrelation zwischen Gewichts-differenz (X) und Transferrin-Differenz (Y)
 Regressionsgeraden:
 G 1: $y = 2,776 + 8,766 * x$
 G 2: $x = -0,954 + 0,048 * y$

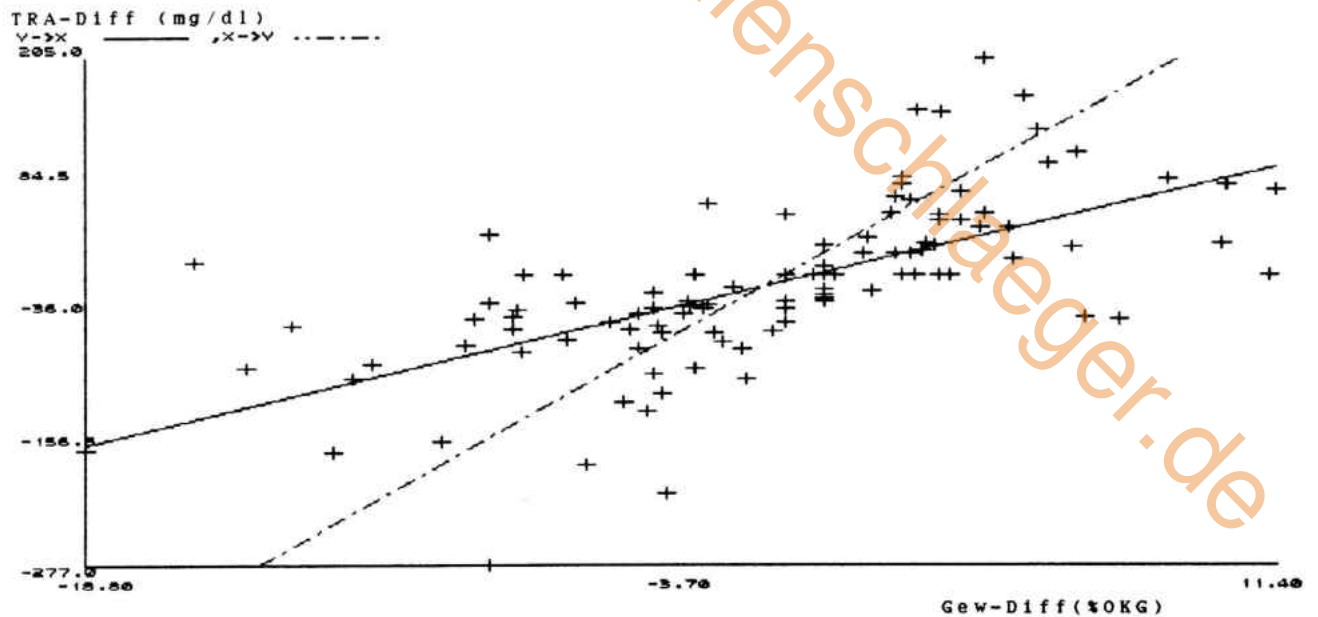


Abb.4.1.3. Streuungsdiagramm der Korrelation zwischen Gewichts-differenz (X) und Albumin-Differenz (Y)
 Regressionsgeraden:
 G 1: $y = 0,033 + 0,093 * x$
 G 2: $x = -0,787 + 4,928 * y$

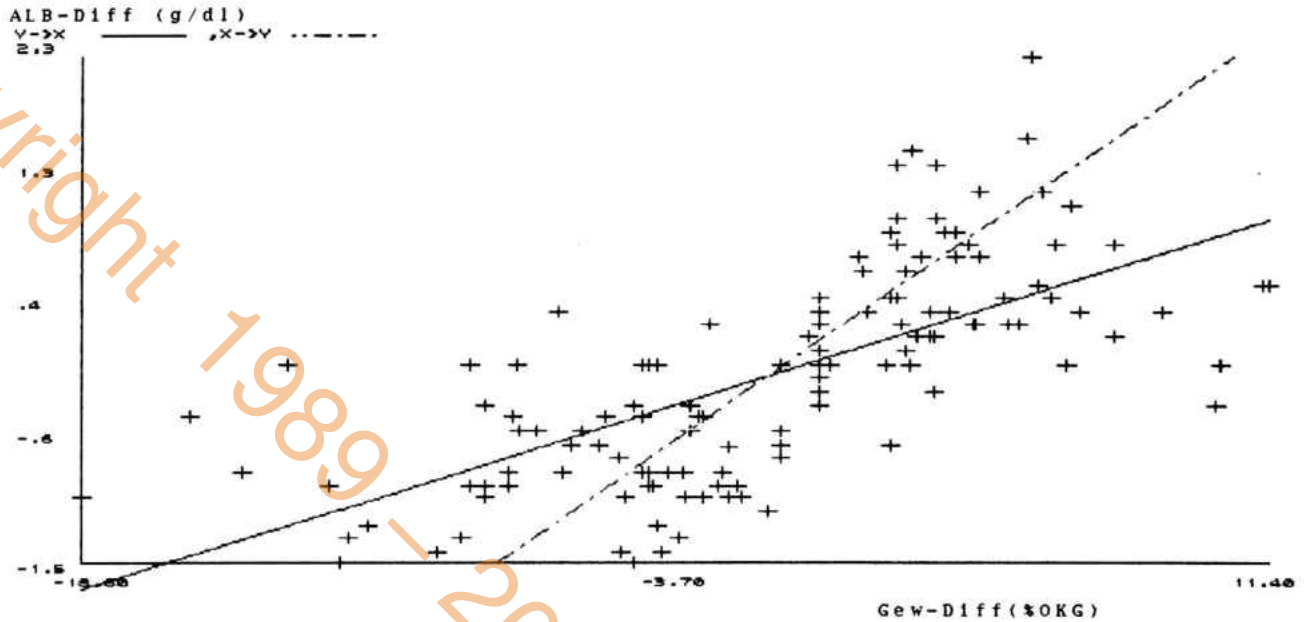


Abb.4.1.4. Streuungsdiagramm der Korrelation zwischen Albumindifferenz (X) und Cholinesterase-Differenz (Y)
 Regressionsgeraden:
 G 1: $y = -0,068 + 1,423 * x$
 G 2: $x = 0,008 + 0,475 * y$

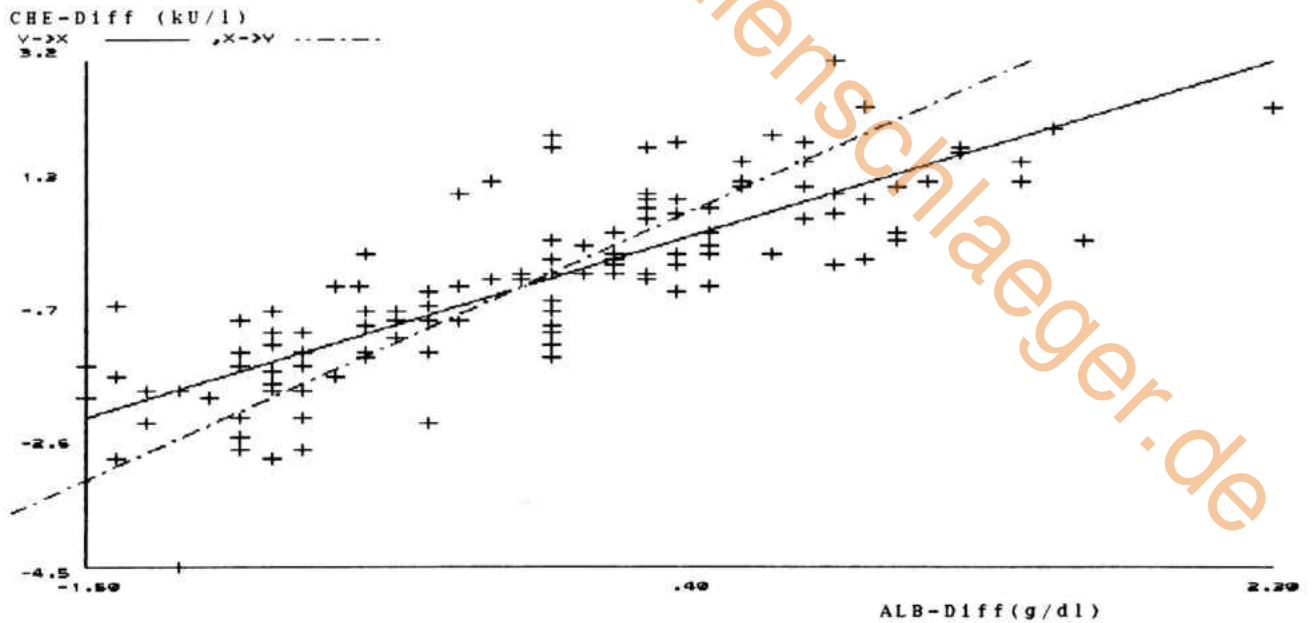
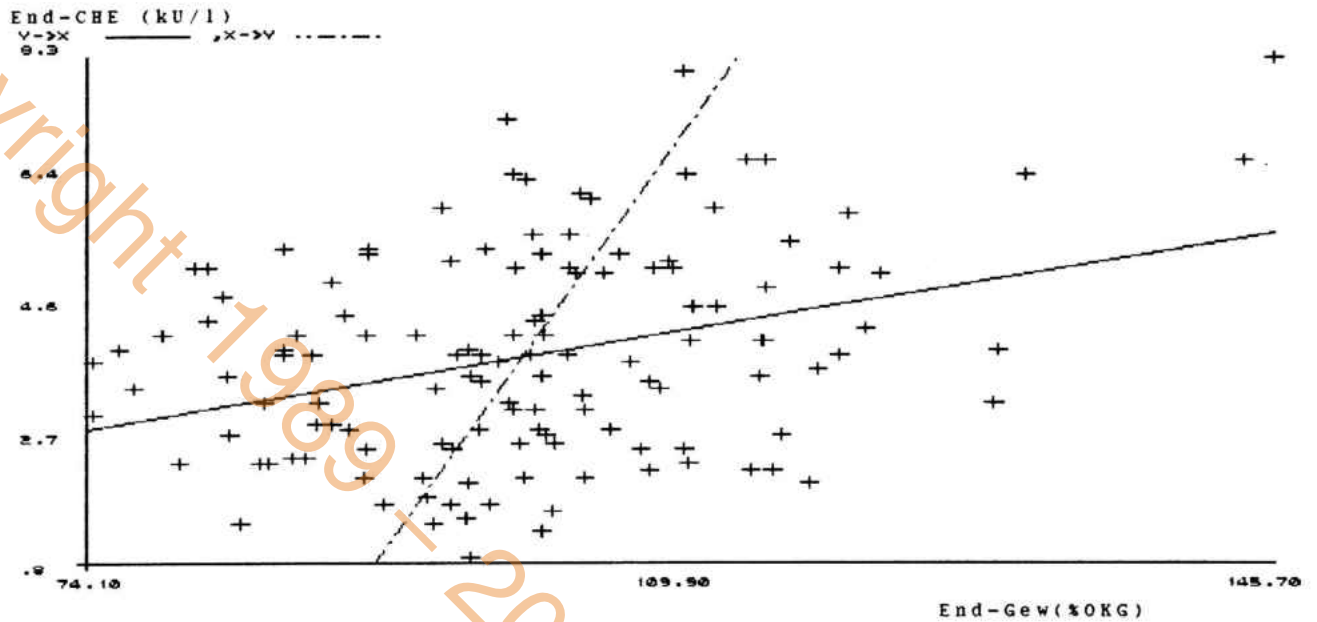


Abb.4.1.5. Streuungsdiagramm der Korrelation zwischen End-Gewicht (X) und End-Cholinesterase (Y)
Regressionsgeraden:
G 1: $y = -0,212 + 0,041 * x$
G 2: $x = 89,216 + 2,915 * y$



4.2. Folge des Postaggressions-Stoffwechsels bei Tumorpatienten für die Interpretation von Ernährungsindikatoren

4.2.1 Einleitung

Wie im vorigen Kapitel dargestellt, lassen sich mittelfristige Veränderungen des Ernährungszustandes anhand der Verläufe von Albumin und Cholinesterase im Plasma verfolgen. Zur Charakterisierung einer rasch progredienten Malnutrition werden vielfach die freien Aminosäuren im Plasma, sowie Transportproteine mit kürzerer Halbwertszeit als die von Albumin verwendet, z.B. Präalbumin. Diese Kenngrößen sind jedoch bei Vorliegen einer Akute-Phase-Reaktion (Postaggressions-Stoffwechsel) als Ernährungsindikatoren nur bedingt aussagekräftig.

Wiederholt ist darauf hingewiesen worden, daß es auch durch den Einfluß eines Malignoms zu Umstellungen des Intermediärstoffwechsels im Sinne der Akute-Phase-Reaktion kommen kann (Brennan 1981, Kern, Koch). Außerdem konnte angenommen werden, daß die unspezifisch zellschädigenden Effekte onkologischer Chemotherapeutika die Akute-Phase-Reaktion im tumortragenden Organismus auslösen können.

Es interessierte deshalb, ob diese Einflüsse die Verwendung von Präalbumin und Plasma-Aminosäuren als Ernährungsindikatoren bei Tumorpatienten einschränken. Zur Klärung dieser Frage wurde bei mangelernährten Tumorpatienten vor und während onkologischer Chemotherapie das Verhalten von Präalbumin und Aminosäuren mit Indikatoren der Akute-Phase-Reaktion, den Akute-Phase-Proteinen, in Beziehung gesetzt.

Weiterhin wurde der Einfluß einer durch Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) gezielt induzierten Akute-Phase-Reaktion auf die Plasma-Konzentrationen der freien Aminosäuren untersucht.

4.2.2. Patienten und Methoden

4.2.2.1. Patienten

Transportproteine und Plasma-Aminosäuren bei onkologischer Chemotherapie

Korrelationen zwischen Ernährungsindikatoren und Akute-Phase-Proteine wurden aus den Daten von 39 mangelernährten Tumorpatienten errechnet, die an insgesamt 110 Tagen untersucht worden waren. Es handelte sich dabei um 13 Frauen und 26 Männer mit einem mittleren Alter von 54 Jahren (SD: 14, Bereich: 17-72 Jahre). Gewicht, Diagnosen und Therapie sind in Tab. 4.2.1. dargestellt. 31 Patienten wurden vor und während zytostatischer Behandlung untersucht. Die onkologischen Therapieschemata sind in Kapitel 4.1.2. angegeben. 19 Patienten waren untergewichtig (Körpergewicht \leq 90% OKG) mit einem medianen Gewicht von 85 %OKG (Bereich: 65-90). Die übrigen Personen (Gewichts-Median: 99 %OKG, Bereich 91-127) hatten einen Gewichtsverlust $>$ 10% des Ausgangsgewichts innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn durchgemacht. Mit Ausnahme der Zytostase-Therapie erfolgten die Untersuchungen unter Berücksichtigung der in Kap. 4.1.2. aufgeführten Ausschlußkriterien.

Tumor-Nekrose-Faktor und Aminosäuren

Der Einfluß von Tumor-Nekrose-Faktor auf den Verlauf der Plasma-Aminosäuren während TNF-Therapie wurde im Rahmen einer Phase I,II-Studie der Klinik I für Innere Medizin (Diehl, Pfreundschuh 1989, Steinmetz) bei 3 Tumor-Patienten an insgesamt 7 Tagen analysiert. Voraussetzungen für die TNF-Behandlung waren u.a. das Vorliegen eines histologisch gesicherten malignen Tumors mit progredientem Krankheitsverlauf nach Ausschöpfung aller konventionellen Standard-Therapien.

Tab.4.2.1. Patientencharakterisierung -
Ernährungsindikatoren bei onkologischer Chemotherapie

Geschlecht/ Alter	Gewicht (%OKG)	Diagnose	Therapie
w - 62	79	Non-Hodgkin-Lymphom	Ernährung
w - 45	93	Gew.-Verlust, CML-BK	Zytostase
m - 65	91	Gew.-Verlust, NHL	Zytostase
m - 65	85	Non-Hodgkin-Lymphom	Ernährung
w - 32	102	Gew.-Verlust, CML-BK	Zytostase
w - 69	90	Metastas. Adeno-CA	-
m - 48	65	Non-Hodgkin-Lymphom	Zytostase
m - 57	86	Bronchial-CA	Zytostase
m - 51	127	Gew.-Verlust, NHL	Zytostase
m - 45	93	Gew.-Verlust, NHL	Zytostase
w - 53	98	Gew.-Verlust, Bronchial-CA	Zytost., Radiat.
m - 39	113	Gew.-Verlust, NHL	Zytostase
m - 53	96	Gew.-Verlust, Bronchial-CA	Zytost., Radiat.
w - 64	115	Gew.-Verlust, NHL	Zytostase
m - 61	89	Non-Hodgkin-Lymphom	Zytostase
m - 65	90	Prostata-CA	Operation
m - 45	92	Gew.-Verlust, Bronchial-CA	Zytostase
m - 26	71	Hodgkin-Lymphom	Zytost., Radiat.
m - 61	120	Gew.-Verlust, Plasmocytom	Zytostase
m - 39	119	Gew.-Verlust, Plasmocytom	Zytostase
w - 63	85	Plasmocytom	Zytostase
m - 42	79	Non-Hodgkin-Lymphom	Zytostase
m - 24	78	Hodgkin-Lymphom	Zytost., Radiat.
m - 62	102	Gew.-Verlust, Bronchial-CA	Zytost., Radiat.
m - 17	98	Gew.-Verlust, ALL	Zytostase
m - 72	89	AML	Zytostase
m - 39	85	Bronchial-CA	Zytostase
m - 68	108	Gew.-Verlust, Bronchial-CA	Zytostase
w - 66	81	Non-Hodgkin-Lymphom	Zytostase
w - 58	85	Non-Hodgkin-Lymphom	Zytostase
w - 63	100	Gew.-Verlust, Plasmocytom	Zytostase
m - 63	83	Non-Hodgkin-Lymphom	Zytostase
m - 71	76	Prostata-CA	Operation
w - 48	96	Gew.-Verlust, CML-BK	Zytostase
m - 59	89	Non-Hodgkin-Lymphom	Zytostase
w - 61	92	Gew.-Verlust, Met. Adeno-CA	-
w - 42	89	CML-BK	Ernährung
m - 64	98	Gew.-Verlust, Tumorsuche	-
m - 58	102	Gew.-Verlust, NHL	Zytostase

Die Patienten sollten eine vermutete Lebenserwartung von mehr als 2 Monaten und einen Karnofsky-Index >70% haben. Der Abstand zur letzten Chemotherapie betrug 3 Wochen (im Falle von Nitrosoharnstoffen und Mitomycin C 6 Wochen), zur letzten Strahlentherapie oder operativen Maßnahme mindestens 2 Wochen.

Ausschlußkriterien waren u.a.: akut lebensbedrohliche Zustände (z.B.Sepsis), Medikamentenallergie in der Anamnese, abnorme Impfreaktionen, allergische Disposition (Atopien, Autoimmunerkrankungen u.ä.), Hypertonie (systolischer RR > 180 mmHg), Hypotonie (systol. RR < 100), schwere kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen, Thrombozyten < 100.000/mm³, Leukozyten < 4000/mm³, SGOT > 50 U/l, AP > 400 U/l, Serum-Cholinesterase < 2000 U/l, Serum-Bilirubin > 2,0 mg/dl.

Die untersuchten Patienten litten an folgenden Erkrankungen: Pat.1 (weibl., 54 J., Gew.: 126% OKG) - Rezidiv eines operativ entfernten Sigmakarzinoms mit multipler Lebermetastasierung;

Pat.2 (männl., 58 J. Gew.: 100% OKG) - Rezidiv eines operierten Leiomyosarkoms des Dünndarmes mit Lebermetastasierung;

Pat.3 (weibl., 47 J., Gew.: 96% OKG) metastasierendes Mamma-Karzinom.

4.2.2.2. Methoden

Ernährungsindikatoren bei onkologischer Chemotherapie

Plasma zur Bestimmung von Ernährungsindikatoren (Präalbumin, Aminosäuren) und Akute Phase Proteine (Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Macroglobulin, Coeruloplasmin, C-1-Esterase-Inhibitor, C-3-Proaktivator, Haptoglobin, saures Alpha-1-Gly-

coprotein) wurde gemeinsam nach mindestens zwölfstündiger Nüchternphase morgens zwischen 8 und 9 Uhr vor der Medikamentengabe gewonnen.

Die Aufarbeitung und Analyse der Proben erfolgte wie in Kapitel 3.2.,3. beschrieben. Zur Bestimmung von Aminosäuren-Referenzwerten wurde das Blut von 22 gesunden Probanden (Alter: 34,5 Jahre, SD: 10,9) untersucht. Die Referenzwerte der Plasmaproteine basieren auf dem Normalkollektiv des entsprechenden Labors.

Tumor-Nekrose-Faktor und Aminosäuren

Entsprechend dem durch die Ethikkommission der Univ. Köln genehmigten Studienprotokoll der Med.Klinik I wurde menschlicher Tumor-Nekrose-Faktor (huTNF) verabreicht, welcher durch rekombinante Methoden aus E. Coli-Bakterien hergestellt worden war. Das Produkt PAC-4D (Fa. Asahi Chemical Industry, Japan) enthielt über 99% gereinigten rekombinanten huTNF.

Die Behandlung erfolgte entweder als intratumorale Applikation (Pat 2/3), wobei im vorliegenden Fall 9×10^5 U huTNF /m² Körperoberfläche verabreicht wurden,

als 30-minütige, intraven. Kurzinfusion von 3×10^5 U (Pat. 2/1, 2/2), 5×10^5 U (1/1), 10×10^5 U (1/2), 15×10^5 U /m² KOF (Pat. 1/3), oder als 24-stündige Dauerinfusion von 6×10^5 U/m² KOF (Pat. 3).

Die parenterale Flüssigkeitszufuhr betrug bei Dauerinfusion 7 l Vollelektrolytlösung /24 Std., zusätzlich zur Kurzinfusion und bei intratumoraler Gabe 1-3 l /12 Std.

Während der Behandlung wurden in regelmäßigen Abständen folgende klinischen Parameter dokumentiert: Pulsfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Temperatur, ZVD, Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Schüttelfrost. Zu den

Zeitpunkten 0, 4, 12, 24 Std. wurden Blutproben zur Bestimmung u.a. von Elektrolyten, Eiweiß-Elektrophorese, Leberenzymen, Glucose, Fetten, Blutbild, Gerinnungswerten, Cortisol, C-Peptid, Insulin abgenommen. Proben für die Aminosäuren-Analyse wurden zu den Zeitpunkten 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden gewonnen.

4.2.3. Ergebnisse

4.2.3.1. Transportproteine und Plasma-Aminosäuren bei onkologischer Chemotherapie

Die untersuchten Tumorpatienten zeigten deutliche Abweichungen vom Aminosäurenmuster der Kontrollpersonen, obwohl die Gesamtsummen aller Aminosäuren übereinstimmten (Tab. 4.2.2.). Da die Konzentrationen der Ernährungsindikatoren sich vor und während onkologischer Chemotherapie nicht statistisch signifikant unterschieden, werden die Ergebnisse gemeinsam dargestellt.

Signifikant erhöht waren die mittleren Konzentrationen von Serin (150% des Referenz-MW), Glutaminsäure (420%), Tyrosin (130%) und Phenylalanin (125%), u.z. die absoluten und relativen Werte,

sowie die relative Konzentration von Ornithin (115%).

Deutlich erniedrigt waren

Glutamin (MW: 65% des Vergleichs-MW), Cystin (50%), Methionin (75%), Histidin (70%), Lysin (85%) - absolut, relativ -, außerdem

Valin und Isoleucin - nur relativ- auf jeweils 90%.

Daß drei Aminosäuren nur in ihren relativen Konzentrationen von den Referenzwerten abwichen, erklärt sich mit den großen

Spannbreiten der AS-Spiegel. Die Standardabweichungen der Tumorpazienten lagen im allgemeinen 50 bis 100% über denen der Normalpersonen, die SD von Glutamat war sogar sechsmal höher.

Ebenso waren die Plasmaspiegel der meisten Akute-Phase-Proteine und von Präalbumin deutlich von den Referenzbereichen verschieden (Tab.4.2.3.). Der Mittelwert der Präalbuminkonzentration lag mit 19 mg/dl unter dem niedrigsten Referenzbereich, der von Antitrypsin und saurem Glycoprotein über, von Haptoglobin und C-3-Proaktivator an der jeweiligen oberen Normgrenze.

Tab.4.2.2. Aminosäuren im Plasma bei mangelernährten Tumorpaz. mit/ohne Zytostase im Vergleich zu Referenzwerten (Absolutwerte und prozentualer Anteil an Gesamt-AS)

AS	Normalkollekt. (MW/SD)		Tumorpazienten (MW/SD)		Normal-Vertlg.
	umol/l	%Summe	umol/l	%Summe	
THRE	116 (23)	5,1 (0,1)	114 (44)	5,0 (1,3)	N
SER	89 (17)	3,9 (0,8)	137 (42) ***	4,6 (1,3)	** N
GLU	44 (20)	1,9 (0,9)	186 (124) ***	8,4 (4,5)	***
GLN	534 (103)	23,5 (4,5)	347 (152) ***	15,4 (5,4)	*** N
GLY	196 (49)	8,6 (2,2)	215 (86)	9,7 (3,3)	
ALA	303 (67)	13,4 (3,0)	275 (115)	12,1 (4,4)	
VAL	221 (33)	9,7 (1,5)	198 (73)	8,8 (2,0)	* N
CYS	92 (18)	4,1 (0,8)	47 (20) ***	2,1 (0,9)	***
MET	21 (4)	0,9 (0,2)	15 (11) ***	0,7 (0,5)	* N
ILE	60 (10)	2,7 (0,4)	54 (22)	2,4 (0,8)	* N
LEU	112 (21)	4,9 (0,9)	111 (45)	4,9 (1,3)	N
TYR	52 (11)	2,3 (0,5)	66 (26) **	3,0 (1,0)	***
PHE	52 (11)	2,3 (0,5)	64 (30) *	2,9 (1,0)	***
ORN	73 (20)	3,2 (0,8)	82 (37)	3,7 (1,3)	* N
LYS	173 (24)	7,6 (1,0)	147 (46) **	6,6 (1,3)	*** N
HIS	81 (10)	3,6 (0,4)	56 (18) **	2,5 (0,5)	*** N
TRP	38 (20)	1,6 (0,9)	39 (25)	1,7 (1,0)	
ARG	48 (18)	2,1 (0,8)	51 (20)	2,3 (0,7)	
Summe:	2268 (201)		2246 (590)		

N : Normalverteilung der Daten

p (t-Test bei N, sonst U-Test) :

* < 0,01, ** < 0,001, *** < 0,0001

Die Korrelations-Berechnungen zeigen, daß die Beziehungen zwischen den einzelnen Aminosäuren bei den Tumorpatienten größtenteils nur lose sind. Insgesamt finden sich nur 6 Verbindungen, deren absolute Konzentrationen-Verläufe mit Veränderungen der Summe aller Aminosäuren weitgehend parallel gehen (Korrelationskoeff. >0.70). Es sind dies Threonin, Alanin, Valin, Leucin, Lysin und Histidin.

Zwischen den einzelnen Aminosäuren sind vergleichbar enge Korrelationen selten. Sie konnten nur bei den Paaren VAL-LEU (0.94), ILE-LEU (0.69), LEU-TYR (0.69), PHE-TYR (0.69) und LYS-HIS (0.71) nachgewiesen werden. Schwache Beziehungen zueinander weisen die meisten AS auf. Bei einigen verlaufen Konzentrationsänderungen fast regelmäßig ohne Beziehungen zu anderen Verbindungen ($r_s < 0.40$), u.z. bei GLU (Ausnahme TYR: 0.46), GLN (THRE: 0.46, HIS 0.48), GLY (SER: 0.55, HIS 0.42), ORN (LYS: 0.43), ARG (THRE: 0.50, LYS: 0.46).

Tab.4.2.3 Plasmaproteine bei mangelernährten Tumorpatienten mit/ohne Zytost. Vergleich zu den Referenzbereichen

	Normalkollekt. mg/dl (Bereich)	Tumorpatienten mg / dl (MW/SD)	Normal- Vertlg.
Präalbumin	20 - 40	18,7 (10,2)	N
Antitrypsin	103 - 248	259,7 (102,3)	N
Coeruloplasmin	15 - 60	21,2 (7,6)	N
C-3-Proaktivator	23 - 48	38,1 (19,7)	N
Haptoglobin	3 - 186	174,8 (116,2)	N
Macroglobulin	87 - 322	193,8 (85,1)	N
saures Glycoprot.	23 - 82	97,4 (59,7)	

Die einzige negative Korrelation fand sich für das Paar GLU-GLN (-0.31). Im Gegensatz zu fast allen anderen Paarbildungen wird diese Beziehung noch deutlicher, wenn sie für die relativen Konzentrationen von GLU und GLN berechnet werden ($r_s = -0.68$).

Vergleichbares gilt für die Korrelation von Glycin zu den verzweigtkettigen Aminosäuren Valin (-0.53), Leucin (-0.65) und Isoleucin (-0.46), die nur bei Berechnung der relativen Konzentrationen offenbar wird. Mit Ausnahme der Beziehung VAL-LEU (0.83) finden sich keine Korrelationen, die denen der Absolutkonzentrationen entsprechen, insbesondere nicht für die Summe der Aminosäuren.

Tab.4.2.6. Kurzlebige Plasmaproteine bei mangelernährten Tumorpatienten. Rangkorrelationskoeffizienten zwischen Proteinen und Aminosäuren
Für die Beziehungen der Proteine untereinander sind ausschließlich $r_s > 0.30$ ($p < 0.01$) angegeben.

	Präalb	Antitr	Coerul	C-3-Pr	Hapto	Macro	s.Glyc
Präalbumin		-.40					
Antitrypsin			.48	.39	.50		.47
Coeruloplasmin				.39	.42	.35	.42
C-3-Proaktivator					.45		
Haptoglobin							.50
Summe AS	.20	-.21	-.16	-.19			
GLU	-.23						
ALA	.25	-.28					
CYS	-.16	.25					
TRP	.33	-.28					
ARG	-.18			.20	.19		

Die Berechnung der Beziehungen zwischen den kurzlebigen Proteinen erbrachte erwartungsgemäß durchweg positive Korrelationen zwischen den Akute-Phase-Proteinen, wobei die Koeffizienten erstaunlich niedrig sind. Dies ist noch auffälliger für die Paarbildungen Präalbumin / AP-Proteine. Die Koeffizienten sind zwar durchgehend negativ, eine statistisch bedeutsame Beziehung besteht jedoch nur zwischen Präalbumin und Antitrypsin. Noch schwächer fallen die Korrelationen zwischen Aminosäuren und Proteinen aus. Unabhän-

gig von der statistischen Signifikanz finden sich jedoch gleichgerichtete Tendenzen. Positive Korrelationen mit allen AP-Proteinen und negative Beziehungen zu Präalbumin wurden bei Glutamat, Cystein und Arginin berechnet; die gegenteiligen Korrelationen fanden sich für die Summe der Aminosäuren, Alanin und Tryptophan.

Typische Veränderungen der untersuchten Ernährungsindikatoren und Akute-Phase-Proteine als Folge der onkologischen Chemotherapie konnten nicht nachgewiesen werden. Unabhängig von der Art der Tumorerkrankung und der verwendeten Therapieschemata kam es unregelmäßig sowohl zu Konzentrationsanstiegen als auch -Abfällen an den Tagen nach Verabreichung der Zytostatika.

4.2.3.2. Plasma-Aminosäuren während huTNF-Infusion

Vor Beginn der TNF-Therapie unterschieden sich die Patienten in Bezug auf die Gesamt-Menge der Aminosäuren (Tab. 4.2.7.): Patient 1 wies an allen 3 Tagen deutlich erhöhte Plasmaspiegel auf, wobei es im Beobachtungszeitraum zu einem kontinuierlichen Abfall der Nüchternwerte kam. Die Gesamtkonzentrationen der Patienten 2 und 3 lagen übereinstimmend im Referenzbereich. Alle Patienten zeigten einige der in Kap. 4.2.3.1. beschriebenen Veränderungen des Aminosäuren-musters: erniedrigte relative Spiegel von Cystin und Histidin, sowie Glutamin (Pat.2) und erhöhte von Glutamat, Phenylalanin und Tyrosin (Pat.2).

Trotz dieser Differenzen und trotz der Unterschiede in Dosierung, Applikationsweg, Verabreichungszeit und Flüssigkeitszufuhr kam es bei allen Verläufen zu übereinstimmenden charakteristischen Reaktionen auf die TNF-Therapie.

Tab.4.2.7 Plasma-Aminosäuren vor TNF-Gabe (Vergleich mit Normalkollektiv).
AS-Summen: umol/l. Einzelne AS: % der jeweil.Summe.

AS	Normalkollekt.		Patienten							
	(MW/SD)		1/1	1/2	1/3	2/1	2/2	2/3	3	
	umol/l	%Summe	%	%	%	%	%	%	%	
P-SER	15 (4)	0,6 (0,4)	0	0,2	0	0	0,3	0,3	0	
TAU	51 (20)	2,1 (1,0)	1,5	1,5	1,3	2,8	1,6	1,8	1,4	
ASP	13 (3)	0,5 (0,1)	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5	
THRE	116 (23)	4,9 (0,8)	4,3	4,7	4,8	4,3	6,0	4,3	5,9	
SER	89 (17)	3,7 (0,6)	3,8	3,7	3,8	4,5	4,7	4,6	5,0	
GLU	44 (20)	1,8 (0,9)	1,5	2,1	1,8	8,0	7,5	2,4	2,4	
GLN	534 (103)	22,3 (3,3)	23,4	22,2	26,9	18,0	14,1	23,7	22,2	
GLY	196 (49)	8,2 (1,7)	5,1	5,8	7,3	8,0	9,5	6,3	11,7	
ALA	303 (67)	12,7 (2,3)	19,9	21,7	18,0	13,3	15,6	14,8	12,4	
CIT	26 (10)	1,1 (0,4)	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	1,4	
AAB	18 (8)	0,8 (0,4)	0,9	0,9	1,0	0,5	0,5	0,8	0,7	
VAL	221 (33)	9,2 (1,4)	8,3	8,0	7,0	8,1	8,2	8,0	6,4	
CYS	92 (18)	3,8 (0,8)	1,7	2,0	2,2	2,7	1,3	2,7	2,6	
MET	21 (4)	0,9 (0,2)	0,9	0,9	0,8	0,8	1,1	1,1	0,7	
ILE	60 (10)	2,5 (0,3)	3,0	3,0	2,3	2,3	2,7	2,1	2,0	
LEU	112 (21)	4,7 (0,8)	5,6	5,3	3,9	4,3	4,6	4,7	3,1	
TYR	52 (11)	2,2 (0,5)	2,9	2,1	2,1	2,8	3,1	3,1	1,3	
PHE	52 (11)	2,2 (0,5)	2,2	2,2	2,4	4,2	2,6	4,0	2,0	
ORN	73 (20)	3,1 (0,8)	2,1	2,2	2,9	4,6	4,8	3,8	3,8	
LYS	173 (24)	7,2 (0,8)	7,6	6,2	6,2	6,7	7,3	6,7	8,3	
HIS	81 (10)	3,4 (0,5)	2,3	2,2	2,5	2,8	2,6	2,7	1,9	
ARG	48 (18)	2,0 (0,6)	2,0	2,5	2,4	0,9	1,8	1,4	4,3	
Summe:	2391 (233)		4208	3253	3063	2401	2413	2316	2426	

Die Gesamt- Aminosäuren- Konzentration (Abb.4.2.1.) fällt innerhalb von 4 Stunden auf einen medianen Spiegel von 1,7 mmol/l ab (MW:1,67, SD:0,16, Bereich: 1,43-1,9) und steigt dann wieder kontinuierlich an. Die Ausgangskonzentrationen sind nach 24 Std. wieder erreicht. Die Verläufe von Gesamteiweiß und Hämatokrit, deren Minima erst nach 24 Std. erreicht sind, beweisen, daß diese Entwicklung nicht durch Blutverdünnung infolge der hohen Flüssigkeitszufuhr zu erklären ist.

Die 4- Std.-Spiegel stellen sich unabhängig von den Ausgangswerten in diesem engen Bereich ein; das Ausmaß des Abfalls beträgt zwischen 58,4 und 28,3% (Median: 45%) und ist umgekehrt proportional zur Konzentrationen zum Zeitpunkt 0. Der Verlauf der Gesamt-AS-Konzentration im Plasma wird durch das übereinstimmende Verhalten von 11 Aminosäuren determiniert, welche insgesamt 70% des gesamten Plasma-Pools ausmachen.

Der Verlauf der restlichen analysierten Aminosäuren korreliert nicht mit Änderungen der AS-Summe. Es lassen sich 3 Haupt-Gruppen voneinander unterscheiden:

1. AS mit überproportionalem Abfall der Plasmakonzentrationen (Verminderung des prozentualen Anteils an der Gesamt-Summe): THRE, SER, ILE, LEU, MET, ARG;
2. AS mit einem Konzentrationsverlust, welcher geringer ist als der der AS-Summe (Erhöhung der relativen AS-Konzentration) : TAU (auch absolut), CYS, Glutamat, PHE;
3. AS, deren relative Konzentrationen biphasisch verlaufen: ORN (zunächst Anstieg, anschließend Abfall).

Die maximalen Abweichungen vom ursprünglichen Aminosäuren-Muster traten bei den AS der Gr. 1 und 2 vorwiegend in der 4. Therapie-Stunde auf, jedoch fanden sich auch abweichende Verläufe. Die Mittelwerte der Maxima und Minima unterscheiden sich nur unwesentlich von den in Tab. 4.2.8. als signifikant gekennzeichneten Werten.

Der stärkste Konzentrationsabfall wurde bei ILE, LEU und MET gemessen, wo es zu einer Minderung der relativen Plasmaspiegel von mehr als 30% kam. In fast allen Verläufen werden die Ausgangskonzentrationen von ILE und LEU nach 24 Std. wieder erreicht (+/-15%). Bei MET kam es in 5 von 7 Fällen zu einem Anstieg auf über 115% der Werte zum Zeitpunkt 0.

Der mediane maximale Zuwachs der relativen Konzentrationen betrug bei TAU und CYS jeweils in der 4. Std. 85 bzw. 50%, zwischen der 4. und 6. Std. bei TYR 23% und PHE 38% (Ausnahme Verlauf 2/2).

Tab.4.2.8 Abweichungen der Plasma-Aminosäuren (Mediane,Bereiche)
von den Ausgangs-Konz. während TNF.
(% des proz. Anteils an Ges. AS, mmol/l für Summe der AS)

Std.	0,5	1	2	4	6	24
n	3	3	3	7	6	6
TAU	102 (95/133)	131* (120/162)	148 * (128/165)	198 * (162/229)	123 (98/189)	109 (62/179)
THRE	96 * (91/97)	92* (86/92)	88 * (84/91)	78 * (74/92)	82 * (68/91)	90 (46/105)
SER	89 * (84/92)	84 * (82/85)	82 * (78/92)	79 * (75/91)	79 (70/127)	105 (94/129)
GLU	74 * (73/85)	99 (86/119)	131* (120/174)	132 (64/218)	110 (60/127)	81 (59/127)
CYS	110 * (108/111)	109 (93/116)	124 * (114/142)	150 * (131/177)	112 (52/121)	87 (71/108)
MET	72 * (68/90)	63 * (62/79)	57 * (54/70)	60 * (53/94)	70 * (48/89)	119 (90/143)
ILE	68 * (67/90)	64 * (61/82)	57 * (53/65)	71 * (62/105)	82 * (68/115)	104 (66/111)
LEU	70 * (67/87)	69* (63/81)	62 * (55/66)	73 * (64/106)	86 * (66/115)	108 (85/124)
PHE	95 (91/102)	100 (82/111)	115 * (112/121)	135 * (93/166)	143 (78/158)	129 (74/191)
ORN	102 (91/120)	127 (87/130)	143 * (114/150)	86 * (80/160)	67 * (58/112)	87 (48/138)
ARG	95 (73/111)	78 (70/111)	55 * (51/77)	66 * (39/165)	77 (51/173)	136 * (95/218)
<hr/>						
<u>AS-Summe (mmol/l)</u>						
Std. 0 (n=7):						
2,7 (2,4/4,2)	2,9 (2,7/3,3)	2,7 (2,6/2,8)	2,2* (2,0/2,2)	1,7 * (1,4/1,9)	2,1* (2,0/2,4)	2,4 (2,1/3,2)
<hr/>						
Abk.: * p < 0,05 vs. Zeitpunkt 0						

Bei diesen Aminosäuren bildeten sich die Veränderungen nach 24 Std. nicht einheitlich zurück: TYR zeigte einen weiteren oder erneuten Anstieg (alle Verläufe bis auf 1/2), PHE blieb deutlich erhöht, stieg weiter an (Pat. 3) oder fiel weiter ab (2/2). TAUR fiel bei Pat. 3 in Gegensatz zu den anderen Verläufen nicht ab. Die relativen CYS- Konzentrationen lagen bei 4 Verläufen nach 24 Std. um mehr als 10% unter den Ausgangswerten.

Während die Verläufe der bis jetzt diskutierten AS bei den einzelnen Patienten sehr gut übereinstimmten, war dies bei Glutamat, ORN und ARG nicht im selben Maße der Fall. ARG und ORN wichen am stärksten von denen der anderen Aminosäuren ab. Die relat. ORN- Spiegel waren zunächst erhöht (1.-4.Std., Median:27%) und fielen anschließend bis zur 6. Std. auf 65% der Ausgangswerte ab; ARG verhielt sich hierzu weitgehend gegenläufig.

Tab.4.2.9 Spearman'sche Korrel.-Koeff. der Konz.-Abweichungen von den Ausgangswerten während TNF. (% des proz.Anteils an Ges.AS, bzw. % mmol/l für Summe der AS). Angegeben sind nur $r_s > 0.30$ (< -0.30) bei $p < 0.01$ (*: $p < .05$)

	TAU	THR	SER	GLU	GLN	CYS	MET	ILE	LEU	TYR	PHE	ORN	ARG
Summe	-.53	.35	.77	-.49		-.79	-.71	.40*	.45*		-.37*		.69
TAU		-.55		.49		.50	-.42*	-.34*					-.46*
THRE			.40		-.43					-.36*		.53	
SER						-.60	.63						.54
GLU							-.38*	-.41*	-.35*	-.36*		.35*	-.45*
GLN												-.41*	
CYS							-.55						-.57
MET								.65	.72	.38*			.79
ILE									.88	.60	-.67		.55
LEU										.65	-.55		.54
TYR											.55	-.59	.36*
ORN													-.50

Die relativen Glutamat-Spiegel waren zwar bei allen Patien-

ten erhöht, jedoch in sehr unterschiedlichem Ausmaß und zu verschiedenen Zeitpunkten.

Dies zeigen auch die für alle Abnahmezeitpunkte berechneten Spearman'schen Rangkorrelations-Koeffizienten (Tab.4.2.9.). Die engsten positiven Korrelationen bezüglich der Abweichungen von den Konzentrationen zum Zeitpunkt 0 ($r_s > 0.65$) fanden sich zwischen der AS-Summe und SER, MET bzw. ARG, weiterhin bei den Paaren MET/LEU, MET/ARG, ILE/LEU.

Entsprechende negative Beziehungen bestehen zwischen AS-Summe und CYS, sowie zwischen ILE und ORN.

Enge positive Korrelationen ($r_s \geq 0.85$) wurden ermittelt für die Maxima der AS-Summe und SER, außerdem zwischen MET, ILE, LEU, sowie zwischen TAU und ORN. Entsprechende negative Beziehungen liegen zwischen ARG und ORN vor. Die schwächsten Beziehungen zu den anderen Aminosäuren hatte Glutamat. Auch die bekannte negative Korrelation zu Glutamin war nur mäßig ausgeprägt.

Die relativen Konzentrationen der nicht besprochenen Aminosäuren bleiben während der TNF-Therapie im Bereich von +/- 20% der Ausgangswerte weitgehend konstant. Der Verlauf der Summe aller Aminosäuren wird somit vorwiegend durch die gleichförmigen Änderungen von Glutamin, Alanin, Valin, Glycin, Lysin, und Histidin bedingt, d.h. durch die Verbindungen, welche knapp zwei Drittel der Gesamtmenge der Plasma-Aminosäuren ausmachen.

Unabhängig von der Art der Applikation hat die kurzfristige Verabreichung von huTNF bei allen Verläufen weitgehend übereinstimmende Effekte auf Zeitpunkt und Ausmaß der Veränderungen des Aminosäuren-Musters. Die Dauerinfusion führt dagegen zu deutlich anhaltenden Imbalanzen (s. Abbildungen: Pat.-Zeichen = umgedrehtes Dreieck). Hier sind noch nach 24 Stunden die relativen AS-Konzentrationen gestört für TAU (178% der Ausgangswerte) THRE (46%), TYR (218%), PHE (191), ORN (48), ARG (218).

Die beschriebenen Verläufe des Aminosäuren-Musters sind

durch Änderungen der Insulin-Sekretion nicht zu erklären. Die Serum-Spiegel (inkl. C-Peptid) zeigten während des Beobachtungszeitraumes keine charakteristischen Abweichungen von der Norm (Insulin: 3-48 uU/ml, C-Peptid: 2,0 - 5,8 ng/ml).

Hingegen stiegen die Cortisol-Konzentrationen von Morgenwerten zwischen 8 und 12 ug/dl nach 4 Std. auf 18 bis 32 ug/dl an.

Parallel zum Verlauf der AS-Summe traten übereinstimmend bei allen Patienten charakteristische klinische und laborchemische Veränderungen auf, die in Tab.4.2.10. zusammengefaßt sind. Die maximalen laborchemischen Abweichungen von den Ausgangsdaten wurden in der 4. Stunde dokumentiert (Laborchemie), Veränderungen von Temperatur und Blutdruck zwischen 2. und 8. Stunde (Maxima 4. Std.). Schüttelfrost trat regelmäßig bei Fieberanstieg auf; Anorexie, Übelkeit und Erbrechen wurden nur bei Dauerinfusion gesehen.

Tab.4.2.10. Verlauf von Klinik und klinisch-chemischer Parameter während TNF-Therapie (%AW: % der Ausgangswerte)

Parameter	Zeitpunkt (Std.)		
	0	4	24
Temperatur (°C)	< 37	> 39	< 37 (Dauerinf.: 37,5)
Systol. RR (mmHg)	> 105	< 95	> 105 (Dauerinf.: < 90)
Hkt (% AW)	100	87 (82-93)	87 (76-93)
Gesamt-Eiweiß (%AW)	100	91 (92-93)	84 (76-89)
Serum-Glucose (% AW)	100	> 120	100
Serum-Eisen (%AW)	100	< 75	< 70
Serum-Zink (%AW)	100	< 60	< 80
Leukozyten-Zahl	100	> 120	< 100
Lymphozyten-Zahl	100	< 50	< 100

Abb.4.2.1. Verlauf der freien Gesamt-Aminosäuren i.P. (mmol/l) nach huTNF-Applikation

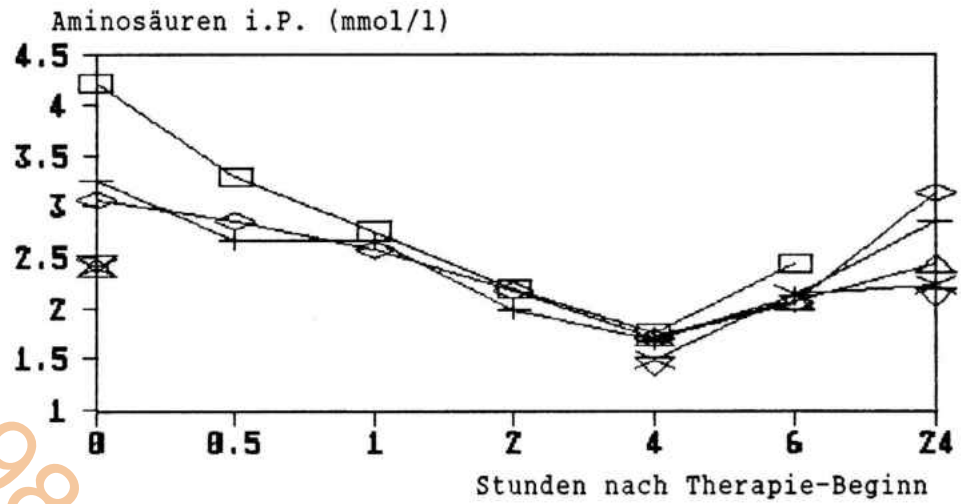


Abb.4.2.2. Veränderungen der relativen Leucin-Konzentrationen (% Gesamt-AS) nach huTNF-Applikation (% Ausgangs-Gehalt)

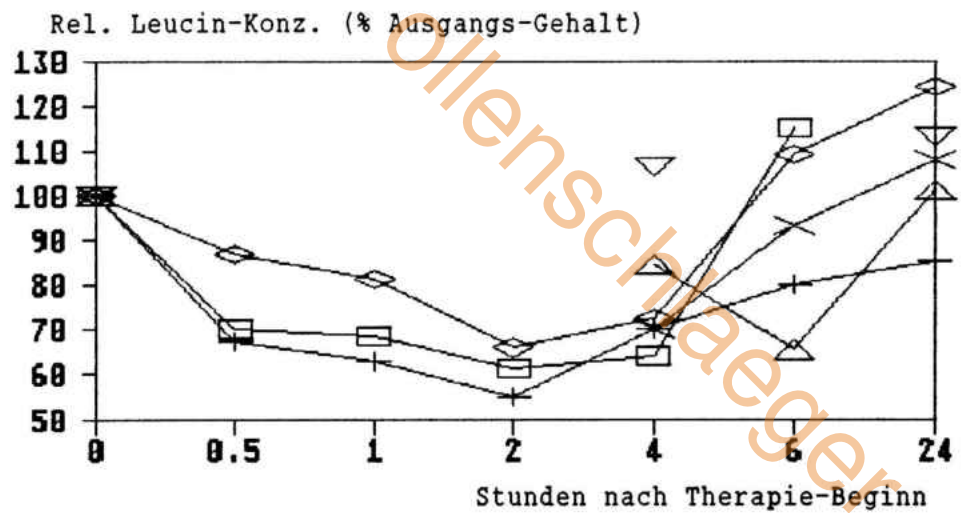


Abb.4.2.3. Veränderungen der relativen Taurin-Konzentrationen (% Gesamt-AS) nach huTNF-Applikation (% Ausgangs-Gehalt)

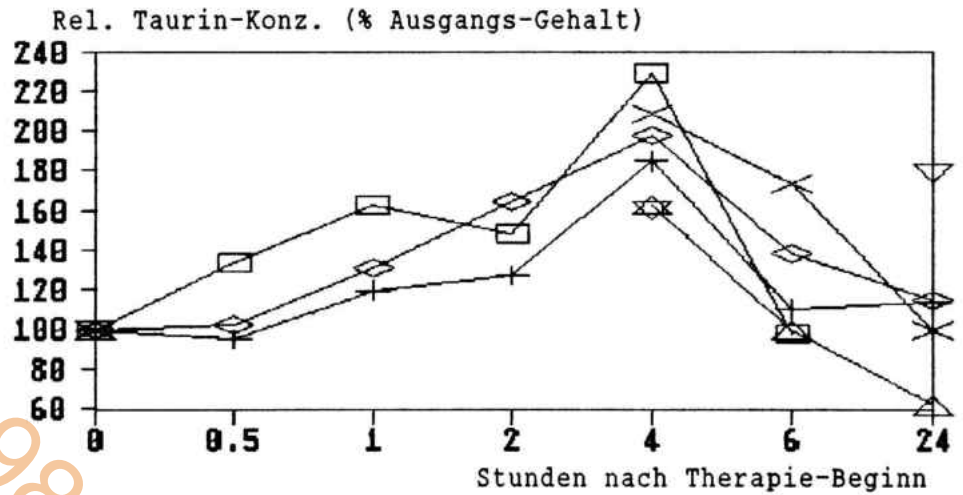


Abb.4.2.4. Veränderungen der relativen Phenylalanin-Konzentrationen (% Gesamt-AS) nach huTNF-Applikation (% Ausgangs-Gehalt)

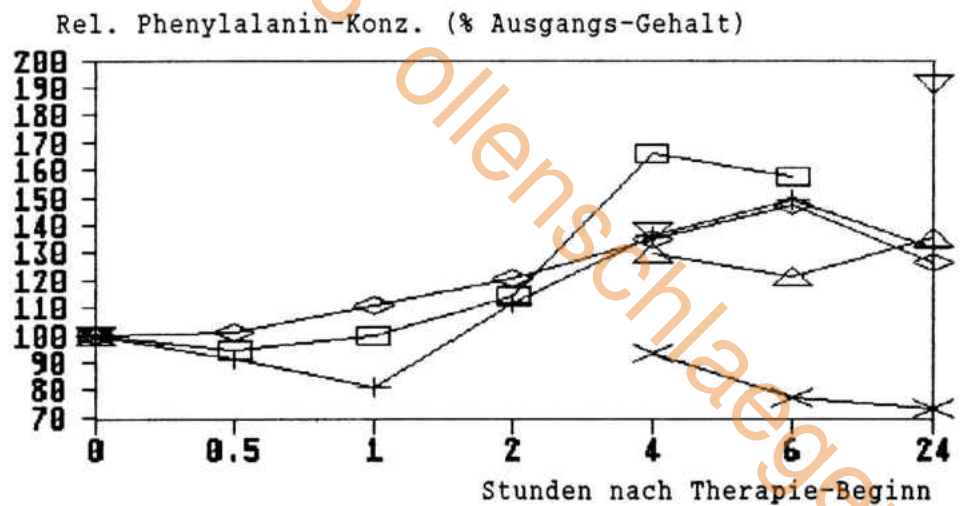


Abb.4.2.5. Veränderungen der relativen Ornithin-Konzentrationen (% Gesamt-AS) nach huTNF-Applikation (% Ausgangs-Gehalt)

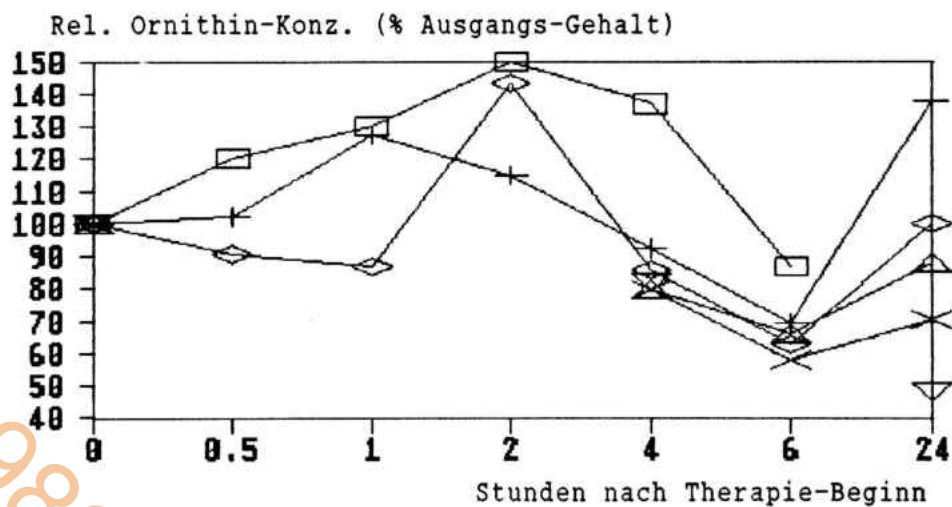
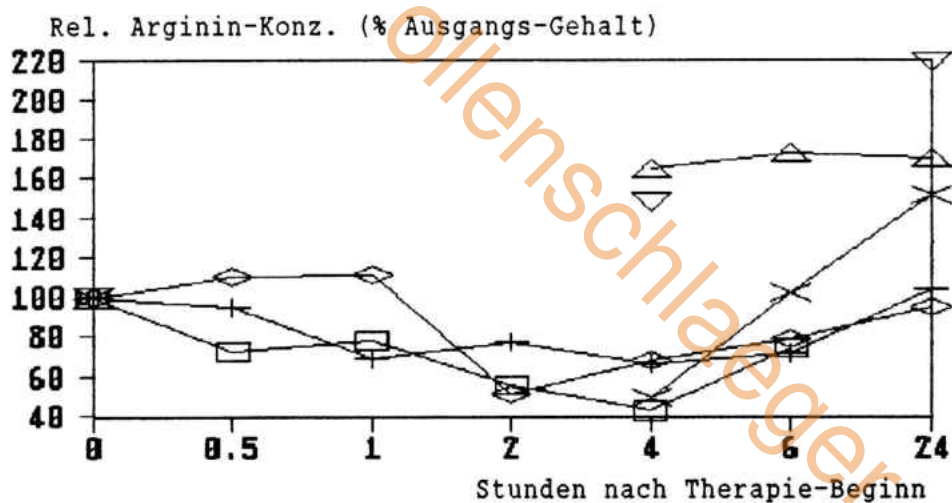


Abb.4.2.6. Veränderungen der relativen Arginin-Konzentrationen (% Gesamt-AS) nach huTNF-Applikation (% Ausgangs-Gehalt)



4.3. Plasma-Aminosäuren und Tumorstadium

4.3.1. Einleitung

Die bei Tumorpatienten beschriebenen Abweichungen des plasmatischen Aminosäuren-Musters von der Norm lassen sich vorwiegend, jedoch nicht vollständig durch die Stoffwechsel-Umstellungen des tumortragenden Organismus im Sinne des Postaggressionssyndroms erklären.

Glutaminsäure ist die einzige Verbindung mit deutlich erhöhten Spiegeln bei hämatologischen Tumorpatienten (s.Tab. 4.2.2.), deren Konzentrationsänderungen in diesem Ausmaß durch TNF-Gabe nicht zustande kam. Die Veränderung des Glutamin-/Glutamat-Verhältnisses im Plasma ist wiederholt als charakteristischer Hinweis auf die Anwesenheit einer malignen Erkrankung beschrieben worden (Beaton, Castro-Bello). Außerdem wurde kürzlich die These aufgestellt, daß erhöhte Glutamat-Spiegel eine Beziehung zu Störungen des Immunsystems haben sollen (Dröge 1987/1988).

Im folgenden werden Untersuchungen an Patienten mit Colon-, bzw. Mamma- Karzinom sowie an HIV-Infizierten beschrieben, mit deren Hilfe die Frage beantwortet werden sollte, ob es bei progredientem Tumorleiden und Immundefizit-Syndrom stadienabhängig zum Anstieg der Glutamat- Konzentration kommt.

4.3.2. Patienten und Stadieneinteilung

4.3.2.1. Tumorpatienten

Die Ergebnisse an Tumorkranken beruhen auf den Daten von 52 Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (Gruppe 1: 22 Frauen, 30 Männer, mittleres Alter 65 Jahre, SD 12 Jahre) und von 86 Frauen mit einem verdächtigen Mamma-Prozeß (Gruppe 2: Alter 60 / 15 Jahre), die in der 1. Chir. Klinik Wien präoperativ stationär behandelt wurden. Bei 7 Pat. von Gr. 1 und 22 von Gr. 2 konnte eine maligne Erkrankung histologisch ausgeschlossen werden; sie dienten als Vergleichsgruppen. Die Altersverteilung der Nicht-Tumor-Patienten entsprach der der Tumorgruppen. Es handelte sich bei den benignen Prozessen und Adenome, Divertikulitis und Mastopathien. Die Charakterisierung der Tumorstadien erfolgte für die Colon-Karzinome nach dem TNM-System (UICC). Die Mamma-Karzinome wurden mithilfe der UICC-AJC Clinical Staging Classification (Hellman) eingeteilt, wobei Stadium I den Einstufungen M0 und T1a-b, N0 entspricht; Std. II: M0 und T0-1b, N1b oder T2a-b, N0-1b; Std. III. M0 und T1a-2b, N2 oder T3a-b, N0-2; Std. IV: T4 oder N3 oder M1.

4.3.2.2. HIV-Patienten

62 männliche Patienten der Kölner AIDS-Ambulanzen (Med. Klinik II, Hautklinik) mit einem mittleren Alter von 31 Jahren (SD: 8 Jahre) wurden untersucht. Alle gehörten zu den Risikogruppen (Homosexuelle, Drogenabhängige). Bei 56 waren Antikörper gegen das HIV I-Virus nachweisbar (Elisa, Fa.Abbott, Wiesbaden; bestätigt mittels Western-Blot-Ana-

lyse).

Die Stadieneinteilung wurde nach der Walter-Reed- Staging-Classification (Redfield) durchgeführt: Stadium WR 0: Risikogruppe, WR 1: serologischer Nachweis von HIV-Antikörpern, WR 2: zusätzlich chronische Lymphadenopathie; WR 3: T- Helfer- Zellzahl $< 400/\mu\text{l}$: WR 4: zusätzlich kutane Hyperergie; WR 5: wie WR 3, zusätzlich kutane Anergie und/oder orale Candidadiasis; WR 6: opportunistische Infektion zusätzlich zur HIV-Infektion.

4.3.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Tab. 4.3.1.-3. dargestellt. Im Vergleich zum Normalkollektiv waren die absoluten und relativen GLU-Konzentrationen bei allen Mamma-Karzinom-Patienten signifikant erhöht, ebenso bei kolorektalen Karzinomen der Stadien T2 und T4, sowie bei anergen HIV-Infizierten (WR 5,6). Insbesondere zeigten alle Tumorpatienten mit Nachweis von Metastasen deutlich erhöhte Spiegel ($p < 0.001$). Direkte Korrelationen zwischen Krankheitsstadien und GLU-Spiegeln fanden sich nicht.

Die GLU- Konzentrationen von Patienten mit benignen Erkrankungen des Darmes oder der Mamma lagen im selben Bereich wie die der Tumorkranken.

Erniedrigte GLN/GLU-Quotienten als Hinweis auf gegenläufige Konzentrations-Änderungen von Glutamin waren nur in den Stadien HIV- WR 6 und Mamma-Stadium IV nachzuweisen.

Tab. 4.3.1. Präoperative Aminosäuren-Konz. im Plasma von Pat. mit Darmerkrankungen (MW, SD)

Patienten/ Stadien	n	AS-Summe ($\mu\text{mol/l}$)	GLU ($\mu\text{mol/l}$)	GLU (% AS-Summe)	GLN/GLU
Ref.-Koll. (Probanden)	16	2708 (409)	28 (14)	1,1 (0,5)	19,3 (15)
Vergl.-Pat. (ben.GI-P.)	7	3182 * (526)	48 ** (22)	1,7 ** (0,5)	19,3 (13)
<u>Kolorekt.TU:</u>					
T1 NO MO	5	3313 ** (336)	32 (18)	1,0 (0,6)	22,2 (9,5)
T2 NO MO	11	3560 ** (799)	86 * (83)	2,2 * (1,6)	12,5 (6,4)
T3 NO MO	6	3158 * (503)	78 * (60)	2,4 * (1,7)	12,2 (7,3)
T2 N1 MO	2	3363 ** (154)	38 (20)	1,1 (0,5)	21,4 (8,4)
T3 N1,2 MO	5	3448 ** (607)	47 ** (11)	1,4 (0,4)	15,8 (4,8)
T4 N1,2 MO	4	3073 (610)	35 (13)	1,2 (0,4)	19,8 (8,8)
T2 N1 M1	1	3202	45	1,4	14,5
T3 N1,2 M1	3	2940 (549)	73 *** (36)	2,4 ** (0,7)	9,3 (3,0)
T4 N1,2 M1	4	3325 ** (651)	49 *** (13)	1,5 * (0,3)	14,4 (4,8)
Rezidive	4	2984 (396)	54 ** (22)	1,8 * (0,8)	14,5 (6,5)
*:	p < 0.05 im Vergleich zum Referenz-Kollektiv				
**:	p < 0.01				
***:	p < 0.001				

Tab. 4.3.2. Präoperative Aminosäuren-Konz. im Plasma von Pat. mit Mamma-Prozessen (MW, SD)

Patienten/ Stadien	n	AS-Summe ($\mu\text{mol/l}$)	GLU ($\mu\text{mol/l}$)	GLU (% AS-Summe)	GLN/GLU
Ref.-Koll. (Probanden)	7	2783 (446)	27 (18)	1,0 (0,5)	19,7 (9)
Vergl.-Pat. (Mastopathie)	22	3540 ** (526)	58 ** (29)	1,9 ** (1,3)	14,9 (8)
<u>Mamma-CA.:</u>					
S 1	10	3553 *** (647)	61 * (29)	1,7 * (0,5)	12,3 (4,3)
S 2	27	3406 *** (493)	56 * (40)	1,6 * (1,0)	16,9 (9,6)
S 3	24	3511 *** (548)	54 ** (26)	1,5 * (0,5)	15,1 (5,5)
S 4	3	3193 (655)	83 **# (27)	2,6 *** (0,3)	8,0 ## (1,7)
*: p < 0.05 im Vergleich zum Referenz-Kollektiv **: p < 0.01 ***: p < 0.001 #: p < 0.05 im Vergleich zu benignen Kontrollen ##: p < 0.001					

Tab. 4.3.3. Aminosäuren-Konz. im Plasma
von Pat. mit HIV-Infektion (MW, SD)

Patienten/ Stadien	n	AS-Summe ($\mu\text{mol/l}$)	GLU ($\mu\text{mol/l}$)	GLU (% AS-Summe)	GLN/GLU
Ref.-Koll. (Probanden)	22	2357 (233)	44 (19)	1,9 (0,9)	15,1 (8,2)
Vergl.-Pat. (WR 0)	6	2508 (302)	37 (11)	1,9 (0,4)	10,8 (3,7)
<u>HIV-Infiz.</u>					
WR 1	4	2144 (379)	61 (39)	2,7 (1,7)	14,4 (16,1)
WR 2	20	2353 (664)	53 (31)	2,2 (1,2)	13,3 (8,1)
WR 3	10	2323 (306)	50 (31)	2,1 (1,3)	10,8 (4,5)
WR 4	8	2393 (252)	56 (43)	2,4 (1,9)	10,7 (6,6)
WR 5	9	2230 (298)	59 * (18)	2,7 * (0,9)	11,6 (5,8)
WR 6	5	2253 (366)	70 *** (18)	3,0 *** (0,6)	7,6 ** (2,1)
*: **: ***:	p < 0.05 im Vergleich zum Referenz-Kollektiv p < 0.01 p < 0.001				

4.4. Ursachen der Mangelernährung infolge onkologischer Chemotherapie

4.4.1 Einleitung

Bis heute ist nicht vollständig geklärt, welches die hauptsächlichlichen Einflußgrößen sind, die zur Mangelernährung des zytostatisch behandelten Patienten führen :

- die verminderte Nahrungsaufnahme infolge Anorexie,
- Veränderungen des Intermediärstoffwechsels als Folge des Wirkmechanismus von Zytostatika - oder
- Störungen der intestinalen Nährstoff-Verwertung.

Insbesondere liegen bis jetzt keine gesicherten Daten über Resorptionsstörungen oral zugeführter Proteine während der Behandlung mit aggressiven multitherapeutischen Regimen vor. Es wurden deshalb die Nahrungsaufnahme, die Stickstoffverluste über Urin und Fäzes, sowie Indikatoren des Protein-stoffwechsels im Verlauf verschiedener zytostatischer Behandlungskonzepte untersucht.

Von den Ergebnissen dieser Untersuchung sollte die Prüfung einer oralen Ernährungsstrategie für zytostatisch behandelte Patienten abhängig gemacht werden.

4.4.2. Patienten, Probanden und Studienverlauf

Die Untersuchungen wurden an 13 konsekutiv zur Tumorthherapie aufgenommenen Patienten der Med. Klin. I und II durchgeführt. Außerdem wurden 12 Normalpersonen als Kontrollkollektiv untersucht.

Alle Personen waren vor Beginn der Untersuchung stoffwech-

selgesund. Ausschlußkriterien zur Aufnahme in die Studie waren: Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Funktionsstörungen der Leber (Cholinesterase: $<3,0\text{ kU/l}$), der Niere (Serum-Kreatinin: $>1,5\text{ mg/dl}$, Serum-Harnstoff: $>55\text{ mg/dl}$), Nebenniere, des Gastrointestinaltraktes, Herzerkrankungen. Die klinischen Daten der Patienten und Kontrollpersonen sind in den Tab. 4.4.1., 2. aufgeführt, die onkologischen Regime in Tab. 4.4.3.

Tab 4.4.1. Klinische Daten der Patienten vor Behandlungsbeginn

Pat.	Geschlecht	Alter	Diagn.	Stadium	Gew. (% OKG)	CHI (%Ref.)
1	w	53	AML	M 1	96	109
2	w	53	AML	M 2	108	109
3	w	48	AML	M 2	101	113
4	m	35	AML	M 2	85	83
5	m	52	AML	M 1	102	83
6	m	39	AML	M 2	118	105
7	m	56	AML	M 3	114	81
8	m	35	MH	IV A	91	97
9	m	20	TCa	pT4N3	96	102
10	m	55	MCa	T4N3M0	105	86
11	m	58	MCa	T4N3M0	111	96
12/1	m	56	MCa	T4N2M0	108	88
12/2	m	56	MCa	T4N2M0	100	65
13	m	55	KBca	T3N3M0	108	95
Median		53			105	96

Abk.: OKG, Optim. Körpergewicht; CHI, Kreatinin-Längen-Index; Ref, Referenzbereich; AML, Akute myeloische Leukämie; MH, Morbus Hodgkin; TCa, Teratokarzinom des Hodens; Mca, Magenkarzinom; KBca, Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Acht Patienten wurden während einer zytostatischen Erstbehandlung untersucht (Pat. 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12), neun

Patienten während zwei aufeinanderfolgenden Behandlungsphasen (Pat. 3, 5 bis 10, 12, 13).

Alle Patienten erhielten während der Untersuchungsperiode normale Krankenhauskost, zusätzlich wurde als Supplementnahrung nach Bedarf Nährstoffdefinierte Diät angeboten (Biosorb[®] Drink, Pfrimmer+Co, Erlangen; Nutricomp[®] F, Braun Melsungen; Salvimulsin[®], Homburg-Saar). Zusätzliche Selbstversorgung mit Nahrung und Trinkmengen wurden nicht reglementiert. Die Kontrollpersonen nahmen ihre übliche Nahrung zu sich.

Die tägliche Nahrungsaufnahme der Patienten wurde bestimmt wie in Kap. 3.7. angegeben. Die Probanden waren angeleitet worden, ihre Nahrungsaufnahme regelmäßig zu dokumentieren.

Tab.4.4.2. Klinische Daten der Kontrollpersonen

Prob.	Geschlecht	Alter	KG (%IKG)	CHI(%Ref.)
1	w	27	93	95
2	w	25	104	101
3	w	32	90	116
4	w	26	95	97
5	w	25	94	97
6	w	25	92	102
7	w	25	110	90
8	w	24	104	109
9	w	25	100	101
10	m	24	103	111
11	m	31	105	95
12	m	25	91	100
Median		25	97	101

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Veränderungen von Körpergewicht und Kreatinin-Längen-Index im Verlauf des Beobachtungszeitraumes;

- tägliche Aufnahme von Protein und Energie;
- Stickstoff-Bilanz;
- Gewicht und Stickstoff-Gehalt des 24 Std.-Stuhls;
- Volumen und Stickstoff-Gehalt des 24 Std.-Urins;
- Urinausscheidung von Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff.

Tab. 4.4.3.: Onkologische Behandlungsregime

Diagn.	Pat.	Regime	Lit ¹	Pharmaka		
AML	1-7	LAM 6	1	Vincristin	Cytarabin	Daunorubicin
MH	8	COPP	2	Cyclophosphamid	Vincristin Prednison	Procarbazin
TCa	9	Hol/VP16/ CDDP	3	Holoxan	Etoposid	Cis-Platin
MCa	10-12	MTX/FU/ADM	4	Metothrexat	5-Fluorouracil	Adriamycin
MCa	12	ADM/VP16/ CDDP/FU	5	Adriamycin 5-Fluorouracil	Etoposid	Cis-Platin
KBca	13	ACO	6	Adriamycin	Cis-Platin	Vincristin

Lit¹: 1 - Jehn 1985; 2 - DeVita; 3 - Schmoll; 4 - Klein
 5 - Dias Wickramanayake; 6 - Seeber

Verglichen wurden die Ergebnisse von Patienten mit Gewichtsverlust im Verlauf der Zytostase-Behandlung mit denen von Personen ohne Gewichtsverlust und von Normalpersonen. Darüber hinaus wurden die Stoffwechselfparameter des gesamten Behandlungskollektives mit den Ergebnissen der Referenzgruppe verglichen. Zur Beschreibung der statistisch signifikanten Unterschiede wurde wegen der Heterogenität der Studiengruppen der Mediantest verwendet.

4.4.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse zur prozentualen Änderung des Körpergewichtes, des Kreatinin-Längen-Index, sowie die Mediane und Bereiche der täglichen Protein-, Energieaufnahmen und der Stickstoff-Bilanzen sind in den Tabellen 4.4.4-6. dargestellt, die Mittelwerte und Standard- Abweichungen der übrigen Daten in Tab. 4.4.7.

Tab.4.4.4. Nährstoffaufnahme/ 24 Std.; N-Bilanzen, Veränderungen von CHI, Körpergewicht der Probanden (Mediane/Bereiche von 6 Tagen).

Proband	CHI (%Ref)	%UKG	N-Bilanz (g/24 Std)	Prot.Aufn. (g/kgOKG)	Energ.Aufn. (kcal/kgOKG)
1	98	100	+0,1 -1,43/+0,84	0,83 0,66/1,2	44,1 41,7/48,4
2	100	100,4	-0,73 -1,21/+1,47	1,04 0,69/1,09	35,1 31,6/39,9
3	109	99,5	+1,18 -1,4/+1,9	0,96 0,82/1,1	44,8 33,1/46,7
4	101	100,3	-0,3 -1,2/+1,64	1,3 1,06/1,4	41,8 33,2/47,5
5	100	100,6	+0,63 -1,27/+1,8	1,2 1,19/1,4	41,8 32,3/53,2
6	100	100	+0,9 -1,4/+1,29	1,9 1,78/2,62	48,5 36,1 63,1
7	95	99,4	-1,1 -1,56/+0,97	1,39 0,96/2,4	44,3 31,9/58,4
8	107	100	-0,33 -1,69/+0,43	0,83 0,6/0,9	44,8 44,3/48,3
9	101	100	+0,35 +0,34/+0,69	1,58 1,31/1,6	47,2 37,6/50,6
10	102	99,6	-1,31 -2,61/+0,13	1,14 1,07/1,28	32,1 26,4/45,3
11	100	100,1	-0,45 -2,1/+1,6	1,28 0,65/1,39	35,1 26,6/56,9
12	100	100,4	+0,8 -0,67/+0,81	1,21 0,84/2,1	38,6 27,7/50,8
Median	100	100	-0,1	1,2	36,9

4.4.3.1. Veränderungen von Körpergewicht und Kreatinin-Längen-Index

Im Verlauf der onkologischen Chemotherapie, die im Mittel (Median) über einen Zeitraum von 5 Tagen durchgeführt wurde (Bereich: 3 - 29 Tage, 99%-Vertrauensbereich: 4 - 8 Tage), war bei solchen Patienten eine ausgeglichene, bzw. positive Stickstoff-Bilanz nachweisbar, welche in der Lage waren, ihr Ausgangs-Gewicht zu halten oder zu steigern (Pat. 1, 2, 6/2, 7, 10, 13). Eine Ausnahme stellt Patient 12/2 dar, der zwar an Gewicht zunahm, jedoch eine ausgesprochen negative Stickstoff-Bilanz und einen niedrigen Kreatinin-Längen-Index hatte. Dieser Patient hatte während der Chemotherapie große Mengen an Elektrolyt-Infusionen erhalten.

Die Patienten aus der Gruppe mit Gewichtsverlust wiesen eine Minderung des Körpergewichtes zwischen 1,1 und 8,3 % des Ausgangsgewichtes auf (Median: 1,9 %).

Zu Beginn der Studie lag der Kreatinin-Längen-Index aller Patienten und Normalpersonen innerhalb des Referenzbereiches (Blackburn), mit einem Median von 96 % für die Tumorpatienten (Bereich: 80,8 % bis 113,5 %) und 100,5 % für Normalpersonen (Bereich: 90,3 % bis 116 %, $p > 0,1$ versus Tumorpatienten). Nach Abschluß der Chemotherapie lag der CHI im Median bei 67 % der Ausgangswerte (Bereich: 54 % - 87 %) in der Gruppe mit Gewichtsverlust. Die Patienten ohne Gewichtsverlust zeigten keine Veränderung (CHI-Median: 99 %, Bereich: 99 % - 105 %, $p < 0,0001$ versus Gruppe mit Gewichtsverlust).

Im Verlauf der Chemotherapie kam es zu deutlichen Schwankungen der Kreatinin-Ausscheidung im 24 Std.-Urin. 11 der Tumorpatienten zeigten einen Anstieg der Kreatinin-Konzentration im Urin im Vergleich zur prätherapeutischen Phase. Bei 5 Patienten wurden Werte über 2000 mg/24 Std. gemessen (Pat. 2, 6, 9, 10, 11).

4.4.3.2. Nahrungsaufnahme während Chemotherapie

Am Tag vor Beginn der Chemotherapie war die spontane Nahrungsaufnahme der Tumorpatienten mit einer medianen Gesamtmenge von 1941 kcal/24 Std. (Bereich: 1011 kcal - 4096 kcal; 99%-Vertrauensbereich: 1470 - 2100) deutlich niedriger als die der Kontrollpersonen (Median: 2336; 99%-VB: 2065 - 2715; $p < 0,001$ versus Tumorpatienten).

Tab.4.4.5. Nährstoffaufnahme/ 24 Std.; N-Bilanzen während Zytostase, Veränderungen von CHI, Körpergewicht nach Zytostase der Patienten ohne Gewichtsverlust (Mediane/Bereiche).

Pat	Ther. Tage	CHI (%Ref)	%UKG	N-Bilanz (g/24 Std)	Prot.Aufn. (g/kgOKG)	Energ.Aufn. (kcal/kgOKG)
1	6	99	100	-0,1 -4,0/+0,8	1,27 0,9/1,8	37,2 25,5/59,6
3	10	100	100,8	+2,4 -5,5/+4,7	1,44 0,9/1,9	37,3 26,4/45,4
6/2+	8	99	100	+9,5 +5,4/+10,6	1,75 0,63/2,0	52,1 14,6/54,3
7	14	99	100	+0,6 -0,7/+2,9	1,47 1,32/1,16	40,0 38,4/44,6
10	6	105	101,3	+2,1 -4,6/+4,2	1,18 1,0/1,7	30,7 25,2/38,8
12/2#	7	57	103,4	-16,3 -18,0/-0,3	0,9 0,68/1,17	29,7 22,0/31,7
13	6	99	102	+0,1 -3,1/+2,2	0,88 0,78/1,4	28,7 22,0/29,0
Med.	7	99	100	+ 0,6	1,27	37,2

+ : AML - Konsolidierungstherapie
: Magen-Ca. - Infusionstherapie

Im Verlauf der onkologischen Chemotherapie verminderte sich die spontane Nahrungsaufnahme der Patienten mit Gewichtsverlust auf 36% (Energie) bzw. 40% (Protein) des Kontrollkollektivs. Zytostatisch behandelte Patienten ohne Gewichtsverlust waren in der Lage, ca. doppelt so viel an Nahrung zu sich zu nehmen wie die andere Patientengruppe bzw. die Probanden (Median der tägl. Aufnahme: 1,2 g Protein / kg OKG, 36,9 kcal).

Tab.4.4.6. Nährstoffaufnahme/ 24 Std.; N-Bilanzen während Zytostase, Veränderungen von CHI, Körpergewicht nach Zytostase der Patienten mit Gewichtsverlust (Mediane/Bereiche).

Pat.	Ther. Tage	CHI (%Ref)	%UKG	N-Bilanz (g/24 Std)	Prot.Aufn. (g/kgOKG)	Energ.Aufn. (kcal/kgOKG)
2	7	87	98,4	-10,3 -15,4/-6,6	0,26 0,08/0,68	16,1 4,1/18,2
4	7	60	92,9	-8,4 -12,2/-4,6	0,1 0,1/0,49	13,0 4,9/17,9
5	9	61	97,2	-8,4 -19,9/-0,2	0,97 0,6/1,75	20,8 14,3/44,2
6/1#	8	54	91,7	-34,4 -41,2/-9,2	0,06 0/0,57	2,2 0/8,2
8	3	78	98,1	-7,3 -16,1/+1,5	0,76 0,67/1,28	22,4 19,1/30,1
9	11	78	98,2	-10,6 -14,3/-2,3	0,51 0/1,65	11,8 0/47,7
11	4	78	98,9	-7,8 -8,2/+0,5	0,72 0,35/0,97	19,9 12,4/27,0
12/1	3	65	98,9	-6,3 -8,9/3,1	0,58 0,34/1,5	16,9 14,0/29,4
Med.	7	73*	98,1	- 8,4*	0,55*	16,5*

: AML - Induktionstherapie
* : p < 0.001 versus Patienten ohne Gewichtsverlust und Kontrollpers.

Die Möglichkeit, sich auf oralem Wege ausreichend zu ernähren, war eng mit der Abwesenheit, bzw. dem Auftreten von Fieber im Rahmen der Chemotherapie verbunden.

4 Patienten mit Gewichtsverlust (Pat. 2,5,6,8) hatten Temperaturen $> 38,5^{\circ}\text{C}$ an insgesamt 4/5/4/7 Tagen; jedoch nur einer ohne Gewichtsverlust (Pat.1: $< 38^{\circ}\text{C}$, 4 Tage).

Dagegen waren Übelkeit und Erbrechen von untergeordneter Rolle für die orale Nahrungsaufnahme: sie traten während der Untersuchungen in relevantem Ausmaß in beiden Patientengruppen gleich häufig auf (Pat. 3, 12/2; 11, 12/1).

4.4.3.3. Stickstoff-Verluste während Chemotherapie

Die Stickstoff-Ausscheidung des Vergleichskollektivs entspricht den in der Literatur angegebenen Daten (Diehm). Erwartungsgemäß lagen die Stickstoff-Bilanzen der mangelernährten Patienten mit $-5,2$ g Stickstoff/ Tag (Median, s.Tab. 4.4.7.) deutlich unter denen der Gruppe mit stabilem Gewicht bzw. der Probanden.

Das Stuhlgewicht war in allen Gruppen vergleichbar - keiner der Patienten litt während des Beobachtungszeitraumes unter Diarrhoen. Interessanterweise war der tägliche Stickstoffverlust über die Fäzes bei den zytostatisch behandelten Patienten signifikant geringer als bei den Probanden (Median: $0,98$ g N / 24 Std. gegenüber $1,52$, $p < 0.0001$).

Tab.4.4.7. Tägliche Nährstoff-Aufnahme, N-Verluste und N-Bilanzen von Probanden und Tumorkranken (Mediane und 99%-VB des gesamten Beobachtungszeitraumes)

Parameter	Probanden	Tumorkr.	p
Stuhlgewicht (g/24 Std)	140 (95 - 180)	125 (85 - 136)	n.s.
Stuhl - N (g/24 Std)	1,52 (1,0 - 2,2)	0,98 (0,75 - 1,5)	< 0,0001
Urin-Volumen (ml/24 Std)	1600 (1250-1900)	1750 (1400-2900)	< 0,01
Kreatinin i.U. (g/24 Std)	1,4 (0,8 - 1,7)	1,4 (0,9 - 1,8)	n.s.
Harnsäure i.U. (g/24 Std)	0,47 (0,44 - 0,57)	0,53 (0,44 - 0,64)	n.s.
Harnstoff i.U. (g/24 Std)	19,1 (16,2 - 21,8)	17,6 (15,4 - 21,2)	n.s.
Stickstoff i.U. (g/24 Std)	12,9 (11,1 - 16,8)	9,9 (8,1 - 14,3)	< 0,001
N - Aufnahme (g/24 Std)	13,1 (10,6 - 15,0)	9,9 (3,9 - 14,4)	< 0,01
Energie-Aufn.	2336	1540	< 0,0001
N - Bilanz (gN /24 Std)	- 0,1 (-1,9 - +0,9)	- 5,2 (-9,1 - +3,2)	< 0,01

4.5. Ernährungsverhalten mangelernährter Tumor-Patienten im Rahmen einer "intensivierten oralen Ernährungstherapie (IOET)"

4.5.1. Einleitung

Ca. 50% der stationär betreuten Patienten erleiden während eines Krankenhaus-Aufenthaltes eine zum Teil deutliche Verschlechterung des Ernährungszustandes.

Insbesondere Tumorpatienten haben ein erhöhtes Ernährungsrisiko, sie werden deshalb häufig auf künstlichem Wege ernährt. Wegen der bekannten Komplikationen der parenteralen und enteralen Ernährung erschien es gerechtfertigt, nach Methoden zu suchen, mit deren Hilfe die orale Ernährung des Ernährungsrisiko-Patienten verbessert werden kann. Systematische Untersuchungen liegen hierzu bis jetzt nicht vor, vielmehr wird die diätetische Betreuung weitgehend empirisch durchgeführt.

Es stellte sich deshalb die Frage nach dem Ernährungsverhalten onkologischer Patienten, denen anstelle des üblichen einheitlichen Krankenhaus-Essens eine Wahlwunsch-Kost mit hohem Nährstoffgehalt angeboten wurde, und die gleichzeitig regelmäßig diätetisch unterwiesen wurden.

Insbesondere interessierte dabei, in welcher Weise sich die frei gewählte Kost anorektischer Patienten bezüglich der Zusammensetzung von derjenigen nicht-anorektischer Kranker unterscheidet.

Die im folgenden beschriebenen Ergebnisse dienten als Grundlage für die Konzeption einer prospektiven Studie zur ausschließlich oralen Ernährung von Patienten mit Akuter Leukämie während der Zeit der onkologischen Chemotherapie (Kap. 4.6.).

4.5.2. Studienverlauf und Patienten

4.5.2.1. Studienverlauf

Patienten mit vorhandener oder drohender Mangelernährung wurden während ihres stationären Aufenthaltes intensiv diätetisch betreut. Die Ernährungstherapie unterschied sich von der üblichen diätetischen Versorgung in den Med. Einrichtungen Köln wie folgt:

- Vermittlung eines ernährungsmedizinischen und diätetischen Basiswissens an Patient und Angehörige.
- Tägliche Befragung und Beratung zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme.
- Tägliche Änderung der Menu-Zusammenstellung, sofern notwendig.
- Angebot von Kostformen (s.Tab.4.5.1.), welche durch die zusätzliche Verwendung von Nährstoffdefinierter Diät oder individuell zubereiteten Trinknahrungen (Kotthoff1985, Raab) mit Energie und Protein angereichert wurden.
- Kontrolle der täglichen Nahrungsaufnahme.

Die individuell zusammengestellte Krankenhauskost wurde tablettiert ausgegeben, zusätzliche Ernährung nach eigener Wahl war uneingeschränkt erlaubt.

Zur Dokumentation der verzehrten Nahrungsmittel erhielten die Patienten Fragebögen, von denen täglich ein neues Exemplar auszufüllen war. Bei jedem Essen waren Datum, Uhrzeit, sowie Art und Menge des Nahrungsmittels bzw. des Getränkes einzutragen. An jedem Wochentag wurden zur Überprüfung der Patienten-Compliance mittags die Menue-Tabletts nach der Rückgabe kontrolliert und die verzehrten Speisen geschätzt. Aus diesen und den vom Patienten dokumentierten Daten wurde der tägliche Nährstoffverbrauch unter Benutzung von Lebensmittel-Tabellen (Souci 1982/1982) errechnet.

Tab.4.5.1. Standard-Kostformen
der Med. Einrichtungen Köln (Kotthoff 1986)
(Tagesbedarf)

<u>Zusammensetzung</u>	<u>Eiweiß (g)</u>	<u>Fett (g)</u>	<u>Kohlenh. (g)</u>	<u>Energie (kcal)</u>	<u>Ballaststoffe (g)</u>
Vollkost	60-75	85-100	340-380	2600	30
Leichte Vollkost	60-75	85-100	340-380	2600	25
Basisdiät II	70-90	65	350-370	2400	18
Diabetes-Diät	90-120	80-90	260-320	2400	30
Vegetar. Kost	60-70	90	310-320	2400	30

<u>Beschreibung</u>	
Vollkost	berücksichtigt die den ernährungsmed. Erkenntnissen entsprechenden Nährstoffrelationen, entspricht den landesüblichen Ernährungsgewohnheiten
Leichte Vollkost	Indik.: unspez. Nahrungsmittel-Intoleranzen 5 Mahlzeiten / Tag
Basisdiät II	Indik.: subakute Phase von GI-Erkrankungen, postop.Zustände, unspez.Nahrungsmittel-Intol.
Diabetes-Diät	Vermeidung leicht resorbierbarer Kohlenhydrate, Verwendung von Fetten mit mehrfach ungesätt.Fettsäuren 6 Mahlzeiten / Tag
Vegetar. Kost	Elimination von Fleisch,F.Produkten,Fisch,F.Produkten

4.5.2.2. Patienten

Patienten mit Nachweis oder Möglichkeit einer Mangelernährung, welche konsekutiv über einen Zeitraum von 2 Monaten in der Med. Klinik II stationär aufgenommen wurden, nahmen an dem Versuch teil.

Eingeschlossen wurden Patienten mit folgenden Kriterien:

- akt. Körpergewicht $< 90\% \text{OKG}$ (Abkürzg. "GEW" in Tab. 4.5.2.) oder / und
- Albumin i.S. $< 3,35 \text{ g/dl}$ ("ALB"),
- Cholinesterase $< 2,5 \text{ kU/l}$ ("CHE"),
- Behandlung mit zytostatischen Chemotherapeutika ("ZYT"),
- Nachweis einer Sepsis - positive Blutkulturen oder Temp. $> 38^\circ \text{C}$ über 3 Tage bei negativen Blutkulturen - ("SEP") ,
- Vorbereitung auf eine Operation ("OP").

Ausschlußkriterien waren:

- Unmöglichkeit, auf oralem Wege Nahrung aufzunehmen;
- chronisches Erbrechen;
- klinischer und laborchemischer Nachweis einer Hyperhydratation.

Entsprechend der Ein- und Ausschlußkriterien konnten insgesamt 27 Patienten in die Studie aufgenommen werden (14 Frauen; 13 Männer; mittleres Alter 52,3 Jahre , SD 13,8 J., Bereich 16- 76 Jahre). In 19 Fällen lagen hämatologische und lymphatische Systemerkrankungen vor (s. Tab . 4.5.2). Hier-von waren 7 Patienten septisch, zusätzlich zwei weitere mit anderen Prozessen (Cholangitis, HIV- Infektion). Insgesamt 11 Patienten mußten zytostatisch behandelt werden.

17 Personen waren vor Beginn der Betreuung mangelernährt (13 hämat., 2 solide Tumoren, 1 Malabsorptionssyndrom bei M. Whipple, 1 Alkoholkrankheit. In 4 Fällen war ein chirurgischer Eingriff geplant (Whipple'sche Operation wegen Pseudozysten bei chron. rezidiv. Pankreatitis, Gefäßoperation bei generalisierter Atherosklerose, Splenektomie bei Polyc. vera, explorative Laparatomie bei V. auf Hodgkin-Lymphom).

Tab. 4.5.2.: IOET: Patientencharakterisierung

Pat. /Geschl.	Alter (Jahre)	Diagnose	Indikation zur Ernährungstherapie					
			GEW	CHE	ALB	SEP	ZYT	OP
1 / w	50	CML					X	
2 / m	55	HIV	X			X		
3 / w	52	Pancr.						X
4 / w	53	Alk.	X	X	X			
5 / m	68	AML		X	X	X	X	
6 / m	62	NHL	X					
7 / m	46	V.a.HL				X		
8 / w	43	CML		X		X	X	
9 / w	39	AML	X				X	
10 / m	16	ALL	X				X	
11 / w	47	OMF		X				
12 / w	17	HL	X			X	X	
13 / m	69	NHL			X	X	X	
14 / w	39	NHL					X	
15 / m	44	NHL		X			X	
16 / m	76	BC	X	X				
17 / w	49	Cholan.				X		
18 / m	63	NHL		X			X	
19 / m	61	Plasmoc.		X				
20 / w	53	CML			X			X
21 / w	60	Met.TU		X	X			
22 / w	50	CML	X	X	X	X		
23 / m	52	MAS	X	X	X			
24 / w	63	PV						X
25 / w	66	CLL				X		
26 / m	68	Ather.						X
27 / m	55	CML					X	

Abk.:		
	Alk	Alkoholkrankheit
	ALL	Akute lymphatische Leukämie
	AML	Akute myeloische Leukämie
	Ather.	Generalisierte Atherosklerose
	BC	Bronchial-Ca.
	Cholan.	Cholangitis
	CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
	CML	Chronisch myeloische Leukämie
	HIV	HIV-Infektion
	HL	Hodgkin Lymphom
	MAS	Malabsorptionssyndrom
	Met.TU	Metastas. Adeno-Ca.
	NHL	Non Hodgkin Lymphom
	OMF	Osteomyelofibrose
	Pancr.	Chron.rez.Pancreatitis, Pseudozysten
	Plasmoc	Plasmocytom
	PV	Polycythaemia vera

Von den o.a. Kriterien, die die Indikation zur Ernährungstherapie darstellten, wiesen zwei Patienten 4 auf, fünf 3, acht 2, zwölf 1. 4 Patienten wogen zu Beginn der Betreuung weniger als 90% OKG, 5 80% und weniger. Die Mittelwerte betragen zu Beginn der Untersuchung für das Körpergewicht 94,9% OKG (SD 14,7; Min. 65,7%; Max. 138,5%); für Albumin 3,5g/dl (SD 0,9; Min. 1,4 g/dl; Max. 6,8 g/dl); für Cholinesterase 3,0 kU/l (SD 1,1; Min. 1,3 kU/l; Max. 5,1 kU/l).

4.5.2.3. Parameter und Statistik

Die Parameter zur Charakterisierung des Ernährungszustandes (Körpergewicht, Albumin und Cholinesterase) wurden wie in Kap.3. angegeben bestimmt. Mit ihrer Hilfe sollte der Einfluß der Ernährungsbetreuung über einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen untersucht werden.

Wegen der nichtparametrischen Verteilung der Daten und der geringen Fallzahl werden die Ergebnisse als Mediane und Bereiche dargestellt.

Die ernährungstherapeutische Betreuung erfolgte an insgesamt 358, im Mittel an 13 Patiententagen (Min. 3, Max. 32). Berechnet wurde für jeden Patienten die mittlere Energieaufnahme pro kg aktuellem Körpergewicht (kcal). Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung von Gewichtsverlust sowie Zunahme / Konstanz, sowie von folgenden Patientengruppen: Gruppe A: benigne Erkrankungen, B: maligne Erkrankungen ohne Zytostase, C: maligne mit Zytostase. Zusätzlich wurde die Aufnahme der einzelnen Nährstoffe aller Pat. mit und ohne Gewichtsverlust miteinander verglichen (U-Test).

Um Informationen über die Zusammensetzung der Nahrung in den einzelnen Gruppen zu erhalten, wurden Nährstoff- und Ener-

gie-Zufuhr miteinander korreliert. Wegen fehlender Normalverteilung der Parameter bei einigen Pat. wurde der Rangkorrelations-Koeffizient berechnet.

4.5.3. Ergebnisse

4.5.3.1. Ernährungszustand

18 Verläufe konnten vollständig, d.h. inklusive der Plasmaproteine, ausgewertet werden. 5 Patienten wurden kürzer als 7 Tage betreut, bei 4 waren die Daten nicht am selben Tag erhoben worden.

Die vollständigen Verläufe der Ernährungsparameter sind in Tabelle 4.5.3. dargestellt. Die mittleren Absolutwerte dieser Patienten vor Beginn der Betreuung und zum Zeitpunkt der Erhebung (mediane Beobachtungszeit: 13 Tage (Bereich 7 - 26) unterschieden sich statistisch nicht; Gewicht: 93,4 %OKG (SD 16,9) am Anfang - 94,2 %OKG (SD 15,9) am Ende; Albumin: 3,3 g/dl (SD 0,7) - 3,6 g/dl (SD 0,7); Cholinesterase: 3,0 kU/l (SD 0,9) - 3,3 kU/l (SD 1,3).

Die Auswertung aller Gewichtsverläufe ist in Tab.4.5.4. angegeben, wobei die Daten von 5 Patienten aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt werden konnten: Steroidtherapie (2), präfinale Phase (2), gewollte Gewichtsreduktion (1).

4 von 7 Tumorpatienten mit Zytostase verloren im Beobachtungszeit Gewicht. Hingegen zeigten 9 von 15 Patienten ohne onkologische Chemotherapie einen gebesserten oder stabilen Ernährungszustand. Gruppe A (benigne Erkrankungen) wurden während 5 Tagen (4-14) verfolgt, von 5 Patienten verloren 2 an Gewicht. Das Ausmaß der Gewichtsveränderungen ist in den Gruppen A (+1,4%/-2,5%) und B (+1,8%/-2,5%) vergleichbar. In Gruppe C hielten 3 Patienten ihr Gewicht, 4 nahmen ab.

Tab.4.5.3. Verläufe der Ernährungsindikatoren /Mediane(Bereiche) bei IOET von mindestens 7 Tagen (n=18 Pat.)

Parameter- verlauf	GEW	ALB	CHE
	Mediane (Bereiche)		
<u>Anstieg oder Konstanz</u> (n = 13)			
Absol.Diff.	+ 1,7 %OKG (0 / 5,9)	+ 0,7 g/dl (0 / 1,1)	+ 0,4 kU/l (0 / 3,2)
Prozent. Diff. (% Ausgangswerte)	+ 1,9 % (0 / 8,1)	+ 24,5 % (0 / 72)	+ 16,0 % (0 / 94)
<u>Abfall</u> (n = 5)			
Absol.Diff.	- 1,6 %OKG (-0,4 /-9,4)	- 0,2 g/dl (-0,1 /-1)	- 1,2 kU/l (-1,0/-1,4)
Prozent. Diff. (% Ausgangswerte)	- 1,8 % (-0,4/-6,8)	- 6,5 % (-2,6/-25,6)	- 35 % (-29/-56)

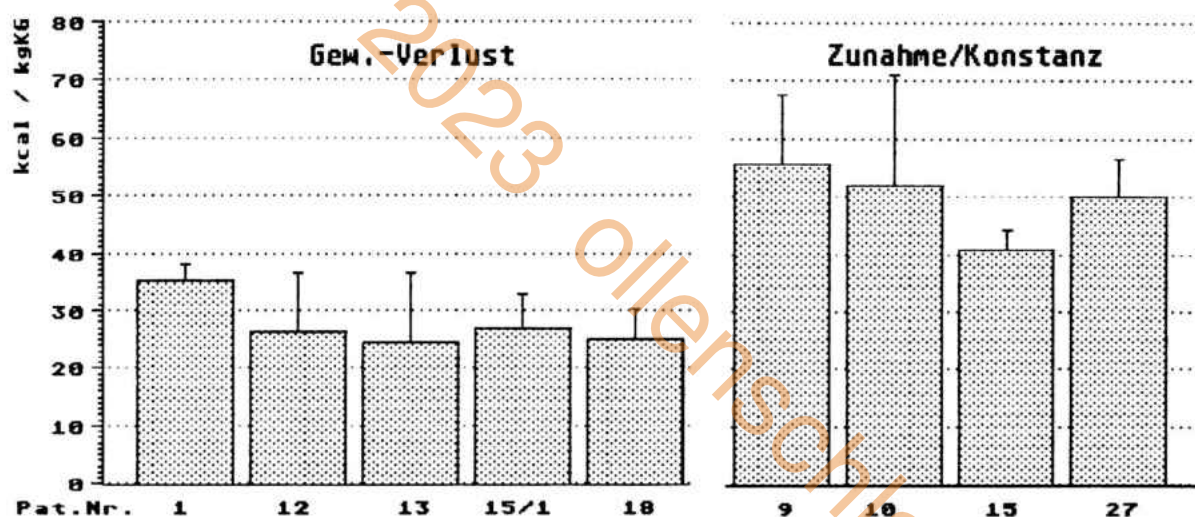
Tab.4.5.4. Körpergewicht am Ende der IOET / % der Ausgangswerte, Mediane (Bereiche)

Gewichtsverlauf	Patientengruppe		
	A = Benigne (n = 5)	B = Maligne (n = 10)	C = Zytostase (n = 7)
Zunahme / Konstanz	+ 1,4 % (0-6,4) (n = 3)	+ 1,8 % (0-4,6) (n = 6)	0 (0-4,0) (n = 3)
Verlust	- 2,5 % (1,9-3,1) (n = 2)	- 2,4 % (1,2-2,7) (n = 4)	- 1,3 % (1,2-4,3) (n = 4)

4.5.3.2. Nährstoff-Aufnahme

Auswertbare Ernährungsanalysen konnten an insgesamt 223 Tagen erhoben werden. Für die statistische Berechnung blieben die Ergebnisse von 5 Pat.unberücksichtigt: 2 Todesfälle (5 bzw. 11 Tage nach Studienbeginn), 3 unvollständige, bzw. unzuverlässige Dokumentationen. 3 Patienten nahmen während der Beobachtung über einen Zeitraum von mehr als 4 Tagen jeweils zu und ab, sie werden deshalb in beiden Gruppen geführt. Im Median liegen 8 (Verlust) bzw. 7 dokumentierte Betreuungstage pro Patient vor (Min. 4/4, Max. 26/12).

Abb.4.5.1. Mittlere tägliche Energieaufnahme (MW,SD) zytostatisch behandelter Patienten während IOET



Die mittlere tägliche Energie-Aufnahme ist für jeden Patient in den Tab. 4.5.5., sowie graphisch am Beispiel von Gruppe C in Abb. 4.5.1. dargestellt. Die aufgenommene Tagesmenge an Eiweiß, Kohlenhydrat und Protein ist in Tab. 4.5.6., getrennt nach Pat. mit und ohne Zytostase, bzw. Gewichts-Verlust, aufgeführt.

Alle Patienten mit Gewichtsverlust nahmen deutlich weniger Energie auf als solche mit Gewichts-Konstanz bzw. -Zunahme, unabhängig davon, ob eine onkologische Chemotherapie durchgeführt wurde oder nicht. Auch waren die Tages-Schwankungen in allen Gruppen vergleichbar. Insgesamt betrug die mittlere tägliche Energie-Aufnahme bei zufriedenstellendem Ernährungszustand 50 kcal, bei Patienten mit Gewichtsverlust jedoch nur 28 kcal.

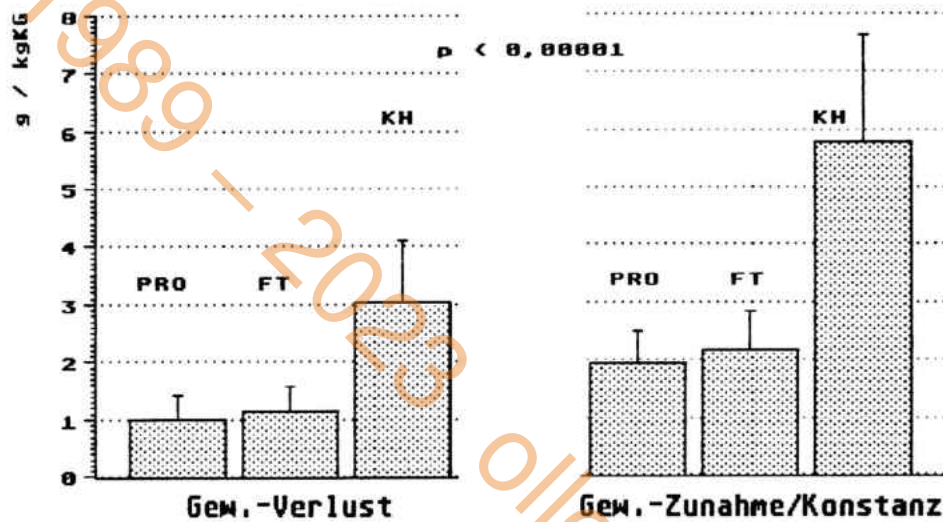
Tab.4.5.5. Tägliche Energieaufnahme während IOET
(kcal / kg aktuel. KG)

<u>Gewichts-Verlust</u>							<u>Gewichts-Zunahme/Konstanz</u>							
Pat.	MW	SD	Med.	Q ₁	Q ₃	d	Pat.	MW	SD	Med.	Q ₁	Q ₃	d	
<u>Gruppe A (benigne Erkrankungen)</u>														
17	29,2	7,3	28	22	34	9	4	46,0	8,6	45	36	49	11	
26	36,3	11,3	27	27	41	4	23	51,5	9,1	49	40	56	4	
<u>Gruppe B (maligne Erkrankungen)</u>														
2	31,9	4,8	31	27	31	8	2/1	69,3	7,3	66	65	67	6	
24/1	24,3	7,2	23	13	28	6	24	39,3	5,2	38	31	40	7	
16	19,3	5,2	18	14	22	8	6	49,8	10,2	50	37	60	4	
25	27,7	7,4	27	19	31	12	7	49,0	7,6	48	37	50	6	
							11	55,8	11,0	54	48	60	22	
							19	46,4	6,6	47	39	49	8	
							20	45,6	6,4	41	38	46	5	
							22	54,3	11,5	53	46	61	26	
<u>Gruppe C (maligne E. mit Zytostase)</u>														
15/1	27,3	5,8	29	16	30	6	15	41,0	3,2	40	37	43	4	
1	35,5	2,5	35	33	35	4	9*	55,8	11,9	52	45	62	24	
12*	26,7	10,0	25	9	29	6	10	52,2	19,1	43	19	45	5	
13*	24,8	11,8	19	19	30	9	27	50,2	6,4	48	44	51	9	
18	25,3	5,1	26	18	28	10								
<u>Gewichts-Verlust (Gr.A-C)</u>							<u>Gewichts-Zunahme/Konstanz (Gr.A-C)</u>							
	27,3	8,3	28	21	32	82		52,3	11,5	50	44	60	141	
Abk:	*****	p < 0,00001						*	keine Normalverteilung					
	d	Beobachtungstage						Med.	Median					
	Q _{1,3}	1.,3. Quartile												

4.5.3.3. Zusammensetzung der Nahrung

Der Anteil von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten an der Nahrung erscheint bei Mangel- und Normal- Ernährten auf den ersten Blick identisch zu sein (s. Abb. 4.5.2.).

Abb.4.5.2. Anteil von Protein, Fett, Kohlenhydraten an der täglichen Nahrung während IOET.
Links: Pat. mit Gew.-Verlust,
rechts: Gew. Zunahme / - Konstanz



Die Berechnung der Nährstoff-Aufnahme in Prozent der Gesamt-Energiezufuhr läßt jedoch vermuten, daß das Eßverhalten der Patienten in den verschiedenen Untergruppen (d.h. mit und ohne Zytostase, bzw. Gewichtsverlust) unterschiedlich ist (Tab. 4.5.6).

So stellt Fett bei zytostatisch behandelten Patienten in gutem Ernährungszustand mit ca. 44 kcal% einen deutlich höheren Anteil an der total aufgenommenen Energie als in den drei anderen Gruppen (37-39%). Entsprechend niedriger ist der Kohlenhydrat-Gehalt der Nahrung mit 42% gegenüber ca. 46%. Auch Eiweiß wird im Verhältnis weniger aufgenommen.

Dieser Unterschied ist jedoch mit 14% gegenüber 15-17% nicht so ausgeprägt.

Die Größenordnung der Nahrungs-Zusammensetzung unterscheidet sich bei den untersuchten Patienten nicht wesentlich von dem der Gesamtbevölkerung, jedoch deutlich von den allgemein bekannten Empfehlungen: Eiweiß < 10%, Kohlenhydrate 50-60%, Fett 25-30% (Deutsche Ges.f.Ernährung).

Tab.4.5.6. Mittlere tägliche Nährstoff-Aufnahme während IOET. ohne (Gr. A,B) und mit (Gr.C) Zytostase. Energie: kcal; Prot., Fett, Kohlenh.: g/kgKG.

	Gewichts-Verlust				Gewichts-Zunahme/Konstanz			
	MW	SD	Med.	kcal%	MW	SD	Med.	kcal%
<u>Gruppe A +B</u>								
Energie	27,6	8,1	27,0		51,9	11,4	50,0	
Protein	1,0	0,4	0,9	14,8	2,1	0,6	2,0	16,7
Fett	1,2	0,4	1,2	38,9	2,1	0,6	2,0	36,6
Kohlenhyd.	3,2	1,1	3,0	46,3	6,0	2,0	5,4	46,7
<u>Gruppe C</u>								
Energie	26,9	8,4	28,0		53,4	12,0	48,0	
Protein	1,1	0,4	1,0	17,1	1,8	0,5	1,8	14,3
Fett	1,1	0,4	1,1	37,4	2,5	0,6	2,3	43,7
Kohlenhyd.	3,0	1,0	2,9	45,5	5,4	1,4	5,1	42,0

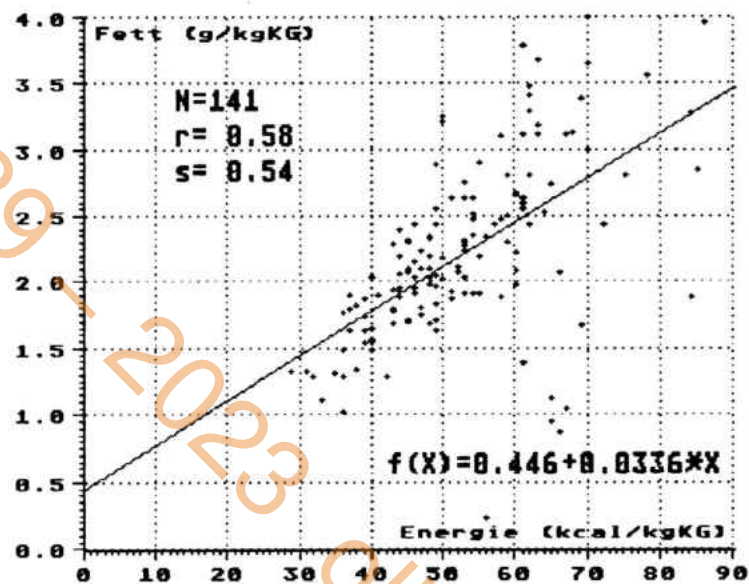
Anhand von Mittelwerts-Beschreibungen lassen sich die das Ernährungsverhalten beeinflussenden Faktoren nur unzureichend analysieren.

Es wurden deshalb Korrelationen zwischen Energie- und Nährstoff-Aufnahme für das Gesamtkollektiv und die Untergruppen berechnet. Anhand der Punktwolke in den Abb. 4.5.3.,4. wird deutlich, daß die Beziehung zwischen den Parametern in den einzelnen Untergruppen recht unterschiedlich ist.

Dies zeigt sich primär in Hinblick auf die tägliche Fett-aufnahme. Die Ergebnisse des Gesamtkollektivs mit gutem Ernährungszustand (Abb.4.5.3.) vermitteln den Eindruck, daß

- insbesondere bei hohen Werten - eine nur mittelmäßige positive Korrelation zwischen Energie- und Fett-Zufuhr besteht. Im Gegensatz dazu weist die Untergruppe der zytostatisch behandelten Kranken mit Gewichts- Zunahme/Konstanz mit $r = 0.89$ ($s = 0.28$) eine sehr starke Korrelation auf.

Abb. 4.5.3. Korrelation zwischen Energie- und Fett-Aufnahme aller Patienten mit Gewichts-Zunahme/Konstanz während IOET.



Die Rangkorrelationskoeffizienten (Tab. 4.5.7.) beweisen, daß die Beziehungen Energie/Fett ($r_{EF} = 0,49$), Protein/Fett ($r_{PF} = 0,27$), Fett/ Kohlenhydrat ($r_{FK} = 0,098$) bei den gut ernährten Tumor- Patienten ohne Zytostase im Vergleich zu den anderen Gruppen (Zytostase: $r_{EF} = 0,92$, $r_{PF} = 0,70$, $r_{FK} = 0,51$) viel schwächer bzw. nicht vorhanden sind. Offensichtlich kamen diese Patienten ihrem z.T. sehr hohen Energiebedarf wesentlich einheitlicher durch einen linearen Anstieg der Kohlenhydrat- Aufnahme nach. Bei den zytostatisch behandelten mit Gew.- Zunahme ist die Energie- Zufuhr stärker mit der Aufnahme von Fett als von Kohlenhydraten verbunden.

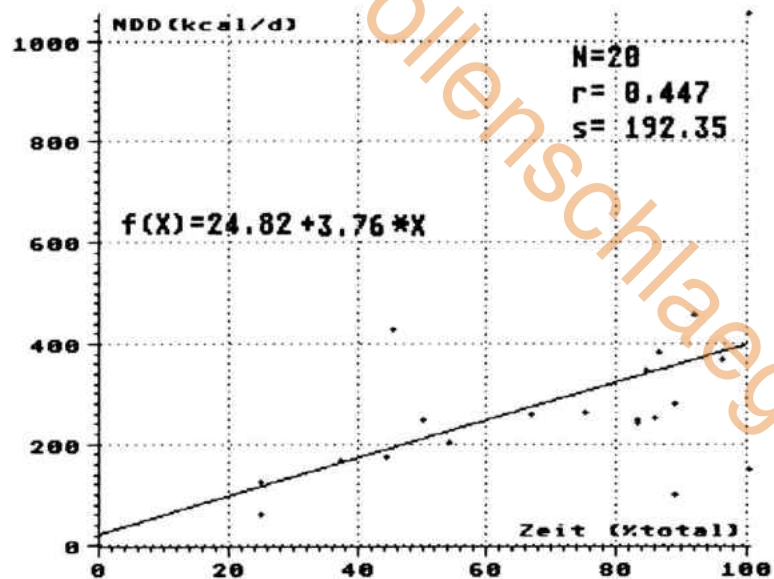
Tab.4.5.7. Spearmannsche Rangkorrelations-Koeffizienten zur Beziehung zwischen Energie- und Nährstoff-Aufnahme bei IOET

	n	Protein	Fett	Kohlenhydrat
<u>Energie</u>				
Zunahme-				
gesamt		0.75	0.62	0.79
Zytostase		0.71	0.92	0.71
keine Zyt.		0.78	0.52	0.82
keine Zyt.-TU		0.79	0.49	0.83
Abnahme-				
gesamt		0.73	0.84	0.80
Zytostase		0.78	0.86	0.80
keine Zyt.		0.72	0.83	0.82
keine Zyt.-TU		0.74	0.85	0.80
<u>Protein</u>				
Zunahme-				
gesamt			0.35	0.53
Zytostase			0.70	0.21 #
keine Zyt.			0.31	0.61
keine Zyt.-TU			0.27 **	0.66
Abnahme-				
gesamt			0.51	0.56
Zytostase			0.60	0.51
keine Zyt.			0.46	0.61
keine Zyt.-TU			0.46	0.68
<u>Fett</u>				
Zunahme-				
gesamt	141			0.18 **
Zytostase	42			0.51
keine Zyt.	99			0.12 #
keine Zyt.-TU	84			0.09 #
Abnahme-				
gesamt	82			0.50
Zytostase	35			0.56
keine Zyt.	47			0.47
keine Zyt.-TU	34			0.50
Signifikanzen:	für alle r_s $p < 0.001$ mit Ausnahme von			
	**	$p < 0.05$		
	#	n.s.		

4.5.3.4. Akzeptanz von Nährstoff-definierten Diäten

20 der 22 auswertbaren Patienten (91%) tolerierten energiereiche Trinknahrung als Ernährungsform. Nur 1 Pat. lehnte NDD aufgrund des süßen und milchartigen Geschmacks ab und wurde mit individuell hergestellten Mixgetränken versorgt. Die Dauer der Akzeptanz war unterschiedlich, der Median liegt bei 83,3% der gesamten Beobachtungsphase (1. Quartil: 45,5%, 3. Quart.: 88,9%). In dieser Zeit wurden im Mittel (Median) 12,6% der gesamten Energiezufuhr (Q_1 : 6,2; Q_3 : 18,3), entsprechend 250 kcal (Q_1 : 169; Q_3 : 347) pro Tag als Trinknahrung aufgenommen. Die zeitliche und quantitative Akzeptanz verlaufen parallel (Abb. 4.5.4.). Patienten, welche sich über einen längeren Zeitraum auf diese Weise ernährten, tolerierten im Mittel auch eine größere Menge pro Tag.

Abb.4.5.4. Korrelation zwischen zeitlicher und quantitativer Akzeptanz energiereicher NDD während IOET



4.6. Orale Ernährung während aggressiver
Polychemotherapie:
Prospektive Studie bei Akuter Leukämie.

4.6.1. Einleitung

Die Behandlung mit zytostatisch wirkenden Chemotherapeutika kann in unterschiedlichem Ausmaß zur Minderung der spontanen Nahrungs- Aufnahme - und dadurch zur Mangelernährung - führen. Eine Kurzzeit-Beobachtung an 13 unausgewählten internistischen Tumorpatienten, welche nacheinander zur Einleitung einer zytostatischen Behandlung stationär aufgenommen worden waren, zeigte bei allen einen mehr oder weniger ausgeprägten Gewichtsverlust in den ersten Tagen der Tumorthherapie (Abb. 4.6.1). Die tägliche Gewichtsabnahme betrug bei diesem Kollektiv im Mittel (Median) 0,44 kg mit einer Spannbreite zwischen 0,2 und 2 kg.

Tab.4.6.1. Gewichtsverlauf während zytostatischer Therapie
(Kurzzeitbeobachtung)

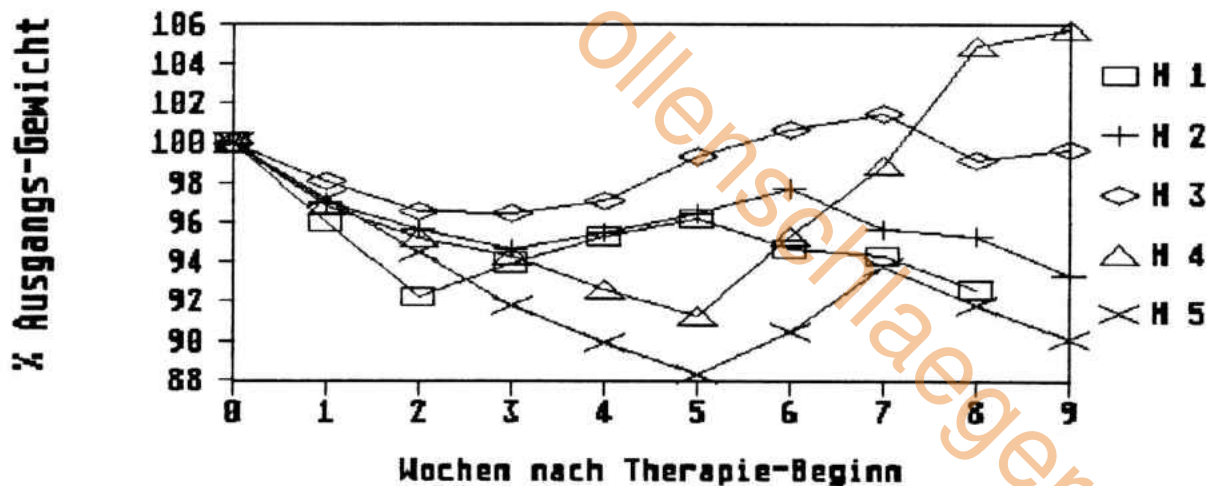
Pat./ Geschl.	Alter	Diagn.	Ther.	Gewichtsverlauf			
				Anfang (%OKG)	Verlust (%Anfg.)	Zeit (Tage)	Verlust/ Tag (%)
K1 /m	40	BC	Gralla	88,9	2,5	5	0,5
K2 /m	44	HL	ABVD	115,2	1,1	4	0,28
K3 /m	25	HL	ABVD	81,0	1,9	6	0,32
K4 /m	69	NHL	COPP	98,2	3,2	4	0,8
K5 /m	45	NHL	COPP	109,4	1,7	5	0,34
K6/ w	68	NHL	COPP	106,6	2,9	8	0,36
K7 /m	38	NHL	CHOP	125,3	1,0	6	0,17
K8 /m	59	NHL	CHOP	87,1	1,6	3	0,53
K9 /w	60	NHL	Alex.	114,7	1,1	4	0,28
K10/m	41	AML	TAD	133,6	4,1	8	0,51
K11/m	50	AML	TAD	111,7	6,3	4	1,58
K12/m	16	AML	TAD	112,9	2,7	4	0,68
K13/w	20	AML	TAD	104,1	1,9	1	1,9

Eine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Ausgangsgewicht oder Art der Erkrankung war bei dieser kleinen Gruppen nicht zu erkennen.

Um die klinische Relevanz dieser Beobachtung zu überprüfen, wurde eine retrospektive Erhebung an Kranken durchgeführt, welche über einen längeren Zeitraum wiederholt zytostatisch behandelt worden waren.

Hierzu bot sich wegen der langen stationären Verweildauer und der nebenwirkungsreichen Therapie-Schemata die Analyse von Patienten mit akuter Leukämie an. Ausgewertet wurde der Gewichtsverlauf aller Patienten der Med. Klinik II aus der Zeit 4/1985 bis 7/1986, bei welchen die Induktionstherapie bei ALL und AML länger als 6 Wochen komplett durchgeführt worden war und wöchentliche Gewichtsangaben vorlagen (Abb. 4.6.1., 2.; Tab. 4.6.1.)

Abb. 4.6.1. Gewichtsverlauf von 5 Pat. mit AML während der Induktionstherapie nach dem LAM 6-Protokoll: H1-H2, bzw. dem TAD-Schema: H3-H5 (retrosp. Erhebung)

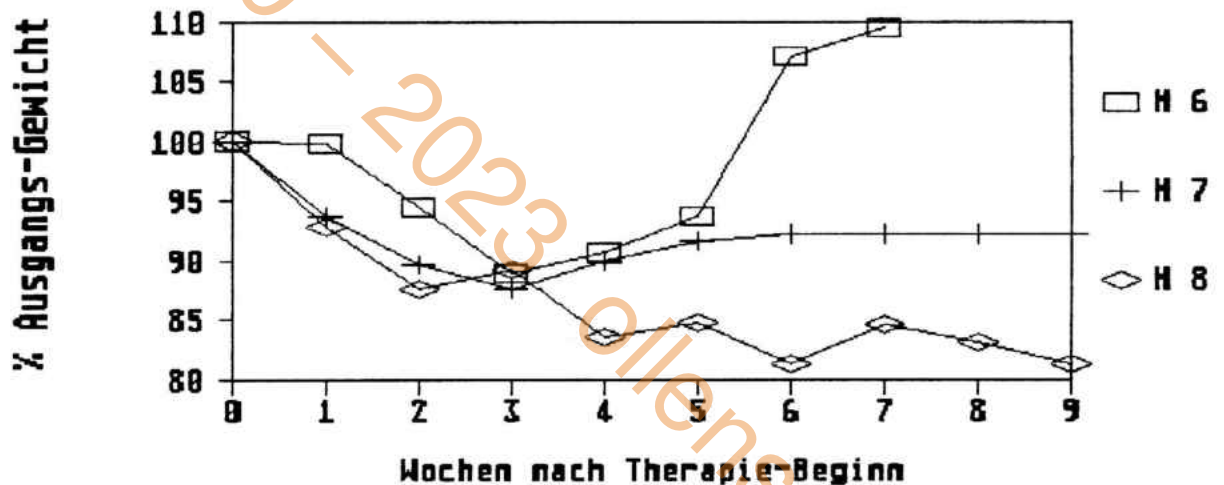


Keiner der Patienten hatte während der Beobachtung eine parenterale Ernährung oder eine diätetische Betreuung erhalten. Alle Patienten hatten beträchtlich an Gewicht verloren,

u.z. zwischen 3,5 und 18,7% des Ausgangsgewichtes, im Mittel 9,9% (Median).

Die Größenordnung des maximalen Gewichtsverlustes war unabhängig von der Ausgangssituation: ursprünglich mangelernährte Personen (< 90% OKG) zeigten den gleichen Verlauf wie solche in normalem Ernährungszustand oder mit Adipositas. Im Gegensatz zu den Letztgenannten hatten aber nur die Untergewichtigen am Ende der Beobachtungszeit ihr Ursprungsgewicht wieder erlangt oder sogar leicht verbessert (Pat. H3,H4,H6).

Abb. 4.6.2. Gewichtsverlauf von 3 Pat. mit ALL während der Induktionstherapie nach dem Ulmer Protokoll (retrosp. Erhebung)



Es fanden sich jedoch Beziehungen zum Alter und zum Therapie-Schema. Unabhängig von der Art der Tumortherapie hatten alle Patienten über 40 Jahre bis zum Ende der Beobachtung kontinuierlich an Gewicht verloren. Der Ernährungszustand der Jüngeren verschlechterte sich nur bis zur 2. bis 5. Behandlungswoche (Median: 3 W.) mit darauffolgender Erholung. Den größten Einfluß auf den Ernährungszustand hatte im Untersuchungskollektiv die Behandlung nach dem Ulmer Proto-

koll. Mit einer Ausnahme (H5, 66 Jahre, TAD-Schema) verloren nur die Patienten mit ALL mehr als 10% des Ausgangsgewichtes (Median: 12,4%).

Tab.4.6.2. Gewichtsverlauf bei Akuter Leukämie während Induktionstherapie (retrosp. Erhebung)

Pat. / Geschl.	Alter	Diagn. / Ther.	Stat. (W)	Gewichtsverlauf (%OKG)			Ende
				Anfang	Min. (W)	Max. (W)	
H1 / w	32	AML / LAM	8	114,8	105,9 (2)	114,8 (0)	106,3
H2 / w	59	AML / LAM	9	143,7	134,0 (9)	143,7 (0)	134,0
H3 / m	16	AML / TAD	9	83,0	80,1 (3)	84,3 (7)	82,7
H4 / m	16	AML / TAD	9	86,6	79,1 (5)	91,6 (9)	91,6
H5 / m	66	AML / TAD	10	120,6	105,9 (9)	120,6 (0)	105,9
H6 / m	16	ALL / Ulm	7	71,9	63,9 (3)	78,7 (7)	78,7
H7 / m	23	ALL / Ulm	10	96,6	84,6 (3)	96,6 (0)	88,9
H8 / m	42	ALL / Ulm	9	105,0	85,3 (9)	105,0 (0)	85,3

Abk.: Stat. - Dauer der stationären Therapie (W = Wochen)

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die Induktionsbehandlung der akuten Leukämie nach dem LAM 6-Protokoll, dem TAD-Schema und dem Ulmer Protokoll führte innerhalb der ersten Therapiewochen zu einer drastischen Minderung des Körpergewichtes.
2. In besonderem Maße galt dies für die nicht jugendlichen Patienten und für solche, die nach dem Ulmer Protokoll behandelt wurden.
3. Während der größte Teil der Kranken bis zum Ende der Beobachtungszeit einen konstant schlechten Ernährungszustand behielt, stieg in einigen wenigen Fällen das Körpergewicht ohne spezielle Ernährungstherapie wieder auf die Ausgangswerte an.

4.6.2. Zielsetzung und Fragestellungen

Wegen der schnellen Entwicklung der Malnutrition als Folge der Tumortherapie ist eine konsequente Ernährungsprophylaxe bzw. -Behandlung gerade bei Patienten mit Akuter Leukämie indiziert und in Form der parenteralen Ernährung mehrfach beschrieben worden. Die Nährstoffzufuhr auf künstlichem Wege wird jedoch nicht in allen Fällen vom Patienten toleriert, sie kann zu z.T. schwerwiegenden Komplikationen führen und ist teuer. Einer orale Ernährung ist aus diesen Gründen solange wie möglich der Vorzug zu geben, sofern die intestinale Nährstoffverwertung intakt ist. Die unter 4.4. dargestellten Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß dies bei den verwendeten Pharmaka der Fall war.

Da bisher keine Daten zur Effizienz einer oralen Ernährungstherapie während der Verabreichung nebenwirkungsreicher Zytostase-Schemata vorliegen, wurde diese Frage in einer prospektiven Studie über einen Verlauf von 2 Jahren untersucht.

Das Projekt sollte Antwort auf folgende Fragen geben:

1. Läßt sich der Ernährungszustand während der Behandlung akuter Leukämien durch ausschließlich orale Nahrungszufuhr konstant halten bzw. verbessern ?
2. Erhöht eine regelmäßige individuelle diätetische Beratung und Betreuung die Akzeptanz der oralen Ernährungstherapie durch den Patienten ?
3. In welcher Beziehung stehen das subjektive Befinden der Leukämie-Patienten, das Ausmaß der oralen Nahrungsaufnahme und die Änderungen des Ernährungszustandes ?

4.6.3. Patienten und Methoden

4.6.3.1. Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen November 1986 und November 1988 zur Induktionstherapie einer akuten myeloischen oder lymphatischen Leukämie in die Med. Kliniken I und II der Universität zu Köln aufgenommen wurden und folgende Kriterien erfüllten:

- Gewichtsverlust ($> 5\%$ innerhalb der letzten 3 Monate) oder
- Untergewicht ($< 90\%$ OKG),
- Alter zwischen 17 und 60 Jahren,
- Bevorstehende Behandlung gemäß dem LAM-6-Protokoll, dem TAD- Schema oder dem Ulmer Protokoll.
- Einwilligung zur Teilnahme an der Studie vor Beginn der Tumortherapie.

Es galten folgende Ausschlußkriterien:

Frühere Tumortherapie; Diabetes mellitus; Primäre Hyperlipoproteinämie; Störungen der Leberfunktion (Serum-Cholinesterase $< 2,5$ kU/l; Quick $< 60\%$); Nierenfunktionsstörungen (Serum-Kreatinin $> 1,4$ mg/dl); behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz; Indikation zur Behandlung auf einer Intensivpflege-Station; Unfähigkeit, sich auf normalem Wege zu ernähren; sprachliche Verständigungsschwierigkeiten; Einhalten spezieller Diäten (Vegetarier, Moslems).

4.6.3.2. Ernährungstherapie

Allen Patienten wurde anstelle der normalen Klinikkost eine Wahlwunschkost inklusive Nährstoffdefinierter Diät in fol-

gender Tages- Dosis - in Abhängigkeit vom aktuellen Gewicht zu Beginn der Studie - angeboten:

Akt. Gew. < 90%	OKG:	2 g Eiweiß, 50 kcal/kg OKG;
90-110%	OKG:	1,4 g und 35 kcal/kg OKG;
> 110%	OKG:	1,0 g und 30 kcal/kg OKG.

Es stand jedem Patienten frei, sich zusätzlich mit Nahrungsmitteln nach eigenem Wunsch zu versorgen.

Wurde vonseiten der behandelnden Stationsärzte die Indikation zur parenteralen Ernährung gestellt, schied der Patient aus der Studie aus. Eine enterale Ernährung von Leukämie-Patienten wurde nicht durchgeführt.

4.6.3.3. Diätetische Betreuung

Zusätzlich zur Wahlwunschkost wurde die Hälfte der Patienten bei jedem stationären Aufenthalt täglich (ausgenommen Wochenende und Feiertage) von einer Diätassistentin betreut. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen (A: ohne Betreuung, B: mit Betreuung) erfolgte mithilfe von Zufallszahlen, wobei die Randomisierung für jede Therapiegruppe (LAM-6, TAD, Ulmer Protokoll) getrennt durchgeführt wurde.

Die in Frage kommenden Kranken wurden vor ihrer Entscheidung über die Teilnahme an der Studie von der Diätassistentin über folgende Themen informiert:

- Sinn und Organisation der Ernährungsstudie,
- Bedeutung der Ernährung für Wohlbefinden, Abwehrkräfte,
- Erläuterung der Kostform,
- Mitarbeit des Patienten, notwendige Kontrolluntersuchungen.

Patienten der Gruppe B erhielten in mehreren Sitzungen ausführliche Ernährungsberatungen, wobei wenn möglich der Lebenspartner mit unterwiesen wurde. Folgende Punkte aus der

Ernährungslehre wurden besprochen:

- Sollgewicht, Gewicht-Kontrolle;
- Energie/Kalorien, Energie-Bedarf, -Verbrauch und -Zufuhr;
- Eiweiß-Bedarf, -Verbrauch, -Zufuhr;
- Essent. Substrate (Vitamine, Spurenelemente, Elektrolyte);
- Zusammensetzung der Nahrung (Grundnähr-, Ballast- Stoffe);
- Identifizierung kalorienreicher Lebensmittel (Nährwert-Tabellen);
- Identifizierung eiweißreicher Lebensmittel;
- Ernährungsprobleme durch Chemotherapie- Nebenwirkungen;
- Protokollierung der Nährstoff-Aufnahme;
- Ernährungsplan zu Hause.
- Kochtechniken, Rezepte.

4.6.3.4. Tumortherapie

Die verwendeten Therapieschemata sind unter 4.2.1. angegeben. Als Begleittherapie wurden Antibiotika, Blutbestandteile und Antiemetika in üblicher Weise verabreicht. Infusionslösungen wurden während der Induktionsphase unregelmäßig gegeben und dann in einer Menge von maximal 1500 ml/Tag.

4.6.3.5. Kontrollparameter

Ernährungszustand

Der Einfluß der Ernährungstherapie auf den Ernährungsstatus wurde in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich mit Hilfe von anthropometrischen Parametern überprüft, da die

laborchemischen Kenngrößen entweder - wie an anderer Stelle diskutiert (Kap.4.1.,4.2.,4.7.) - durch Tumor und Tumorthherapie in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst werden können (Plasmaproteine, Aminosäuren), oder die Probengewinnung unzumutbar war (regelmäßiges Urinsammeln zur Stickstoff-Bestimmung).

Zielgrößen waren deshalb die Veränderung des Körpergewichtes (dargestellt in % OKG) über einen Zeitraum von 7 Tagen, sowie von Armmuskelumfang (AMU) und Tricepshautfalte (THF) über 4 Wochen. Die Gewichtsmessung erfolgte täglich morgens vor der Einnahme des Frühstücks und der Verabreichung von Medikamenten in Nachtkleidung ohne Schuhwerk. Die Daten wurden verworfen, wenn die Flüssigkeitsbilanz der letzten 24 Stunden nicht ausgeglichen war. In diesen Fällen wurde der Mittelwert der Messungen am 6. und 8. Tag verwendet, sofern sich diese beiden Werte um nicht mehr als 1 kg voneinander unterschieden.

Bei der Auswertung der THF- und AMU- Daten stellte sich heraus, daß diese weder in Beziehung zur Nahrungsaufnahme noch zu Gewichtsveränderungen standen. Auf die Darstellung dieser Daten wird deshalb im folgenden verzichtet.

Die Behandlungsgruppen wurden wie folgt miteinander verglichen:

1. Induktionsphase (definiert als derjenige Zeitraum, in dem ein Patient vom Tag 1 der Tumorthherapie bis zur ersten Entlassung ununterbrochen in stationärer Behandlung war) :

- Ausmaß des maximalen Gewichtsverlustes (in % des Ausgangsgewichtes),
- Gewicht am Ende der Induktionsphase (in % des Ausgangsgewichtes),
- Anteil der Wochen mit und ohne Gewichtsverlust (< 99% des Vorwertes) bzw. Gewichtszunahme (> 101% des Vorwertes) an der gesamten Induktionsphase (in % Gesamtzeit),
- Ausmaß der Gewichtsveränderungen pro Woche (Mittelwerte

und Standardabweichungen von Gewichts-Verlust, -Konstanz, bzw. -Zunahme),

- Dauer der Induktionsphase (in Wochen).

Für jeden Patienten der Gruppe B wurde außerdem die lineare Korrelation zwischen der medianen wöchentlichen Nahrungsaufnahme (berechnet aus der Energieaufnahme in kcal / kg OKG und Tag) und den Gewichtsveränderungen (% der Vorwerte) berechnet.

2. Erhaltungsphase (definiert als die gesamte Beobachtungszeit bis zum Therapie-Ende oder -Abbruch, beginnend mit der ersten stationären Wiederaufnahme nach Abschluß der Induktionsphase).

- Anteil der Wochen mit und ohne Gewichtsverlust (< 99% des Vorwertes) bzw. Gewichtszunahme (> 101% des Vorwertes) an der gesamten Erhaltungsphase (in % Gesamtzeit),

- Ausmaß der Gewichtsveränderungen pro Woche (Mittelwerte und Standardabweichungen von Gewichts-Verlust, -Konstanz, bzw. -Zunahme).

Bei der Auswertung wurden grundsätzlich nur solche Perioden berücksichtigt, in denen eine vollständige Verlaufsbeobachtung über 7 Tage möglich war.

Nahrungsaufnahme

Die tägliche Nahrungsaufnahme wurde ausschließlich bei den Patienten von Gruppe B kontrolliert, da in Gruppe A der Einfluß der regelmäßigen individuellen Betreuung durch die Diätassistentin, die zur Analyse der Nahrungsaufnahme notwendig ist, ausgeschlossen sein sollte.

Verglichen wurde die mediane wöchentliche Gesamt-Energieaufnahme (kcal/ kg OKG) der Wochen mit und ohne Gewichtsverlust (-Zunahme).

Subjektive Befindlichkeit

Die individuelle Befindlichkeit wurde durch Selbsteinschätzung der Patienten anhand einer linearen analogen Selbsteinschätzungs-Skala "L.A.S.A. = "linear analogue self assessment" (Aitken, Priestman) untersucht. Für die Untersuchung wurde ein Fragebogen vorgelegt, der gemeinsam mit W. Thomas, Institut für Psychosomatik und Psychotherapie der Univ. zu Köln, erarbeitet worden war und die für Leukämiepatienten typischen Beschwerden erfaßt.

Den Patienten wurden wöchentlich folgende Aussagen vorgelegt:

In der letzten Woche ...

...litt ich gar nicht (0) / sehr stark (10) unter

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------|
| - Schwäche, | - Hilflosigkeit, |
| - Sorgen, | - Unruhe, |
| - Angst, | - Hoffnungslosigkeit. |
| - Appetitlosigkeit, | - Übelkeit, |
| - Erbrechen, | - Schmerzen, |
| - Störungen des Geschmacksempfindens, | |
| - Entzündungen im Mundbereich. | |

...waren

- meine allgemeine Lebensqualität,
- mein Allgemeinbefinden,
- mein körperliches Befinden

überhaupt nicht (0) / sehr stark (10) beeinträchtigt;

...war

- mein Schlafbedürfnis sehr gering (0) / sehr groß (10),
- das Essen miserabel (0) / sehr gut (10).

Die individuelle Einschätzung dieser Bereiche wurde durch Markierungen auf jeweils einer 10 cm langen Linie dokumentiert. Die beiden Enden dieser Linie kennzeichnen jeweils extreme Befindlichkeiten.

4.6.3.6. Statistik

Anthropometrie

Die anthropometrischen Kenngrößen wurden - getrennt nach Behandlungsschemata - durch Mittelwerte und Standard- Abweichungen charakterisiert. Die Signifikanz von Gruppenunterschieden (A vs. B) wurde mit dem U-Test analysiert. Die Korrelation der Ernährungsparameter untereinander wurde mit dem Rang-Korrelations-Koeffizienten r_s beschrieben, da nicht in allen Fällen Normalverteilung vorlag.

Befindlichkeit

Die Aussagen zur Patienten-Befindlichkeit wurden mittels Faktoren- Analyse (Überla) daraufhin untersucht, ob sie Teilaspekte einiger übergeordneter Einflußgrößen ("Faktoren", z.B. Körperliche Schwäche, psychische Belastung, Folgen der Tumortherapie) darstellen. Die einzelnen Skalen des LASA-Fragebogens korrelieren in unterschiedlichem Maße miteinander. Mit Hilfe geeigneter statistischer Verfahren sollten die 16 Skalen zu subjektiven Beschwerden auf wenige unabhängige und quantifizierbare Faktoren reduziert werden. Zusätzlich zur inhaltlichen Beschreibung und Benennung dieser Faktoren sollten nach Durchführung der Faktorenanalyse für jeden Patienten pro Befragungstag ein Faktoren- Meßwert pro Einflußgröße vorliegen, mit dessen Hilfe die Befindlichkeit zu den therapeutischen Bemühungen in Beziehung gesetzt werden konnte. Für die faktorenanalytische Untersuchung wurden von den zur Verfügung stehenden LASA- Werten nur solche herangezogen, welche im Verlauf eines kontinuierlichen Krankenhausaufent-

haltes, d.h. während der Zeit von der ersten stationären Aufnahme bis zur erstmöglichen Heimat- Beurlaubung, erhoben worden waren. Unter Berücksichtigung dieser Auswahl standen insgesamt LASA- Werte zu 16 Fragen für 220 Untersuchungszeitpunkte von 13 Patienten zur Verfügung.

Die Berechnungen wurden mit dem SPSS- Programm (Nie) durch W. Thomas am Institut für Psychosomatik und Psychotherapie der Univ. zu Köln durchgeführt. Die Methodik ist bei Thomas ausführlich beschrieben, der Ablauf wird im folgenden zusammengefaßt:

1. Transformation der LASA- Rohwerte in normalverteilte z- Werte mit MW 0,0 - SD 1,0:

Vor Durchführung der Faktoren-Analyse ist es sinnvoll, die einzelnen Variablen (Befindlichkeits- Items) so zu transformieren, daß sie gleiche Mittelwerte und gleiche Varianzen aufweisen. Dabei wird zunächst von jedem Rohwert x_{RW} der Mittelwert m der untersuchten Gruppe subtrahiert und das Ergebnis durch die Streuung s dividiert.

$$z = \frac{x_{RW} - m}{s}$$

Dies hat zur Folge, daß der neue Mittelwert 0,0 und die neue Standardabweichung 1,0 sind.

2. Transformation der 16 korrelierten Variablen in ebenso viele unkorrelierte Hauptkomponenten (Bortz, Thomas 1980):

Unter Hauptkomponenten versteht man die Achsen im Datenraum, die den größtmöglichen Anteil der Varianzen aller Daten erklären können. Sie unterscheiden sich von den Ursprungsachsen des Variablen-Koordinaten-Systems (Beispiel: x-Achse: negative Lebensqualität, y-Achse: negative Körperbefind-

lichkeit) dadurch, daß sie untereinander unkorreliert sind. Im Gegensatz zu den Ursprungsvariablen besitzen diese Hauptkomponenten nicht mehr die gleiche Varianz.

Quadriert man die Ladungen der einzelnen Variablen auf die verschiedenen Hauptkomponenten und summiert diese anschließend für jede Hauptkomponente getrennt auf, so gibt diese "Eigenwert" genannte Summe an, wieviel Varianz jede einzelne Hauptkomponente erklärt. Jede Variable erhielt infolge der Transformation in z- Werte eine Varianz von 1, somit haben alle Variablen zusammen eine Varianz von 16.

Die Verteilung der Eigenwerte zeigt den Varianzanteil jeder einzelnen Hauptkomponente an der Gesamtvarianz an.

Tab.4.6.3. Eigenwerte und Anteil an der Gesamtvarianz für 16 psychometrische Items während AL-Therapie (13 Pat.)

Variablen	Abkürzg.	Eigenwert	%Gesamt- Varianz
negative Lebensqualität	ngLQ	7,4533	46,6
negatives Allgemeinbefinden	nAlgB	1,8019	11,3
negatives Körperbefinden	nKörB	1,2865	8,0
Schwäche	Shwäh	1,0393	6,5
Hilflosigkeit	Hilfl	0,8450	5,3
Sorgen	Sorg	0,6673	4,2
Unruhe	Unruh	0,6416	4,0
Angst	Angst	0,4692	2,9
Hoffnungslos'keit	Hofnl	0,4041	2,5
Schlaf	Schlaf	0,3505	2,2
Schmerzen	Shmrz	0,3244	2,0
Übelkeit	Üblkt	0,2205	1,4
Anorexie	Anore	0,1687	1,1
Erbrechen	Brech	0,1433	0,9
Geschmackstörung	GsmSt	0,1237	0,8
Stomatitis	Stoms	0,0601	0,4

Wie Tab.4.6.3. zeigt, vereinigen manche Faktoren wesentlich mehr, manche deutlich weniger Varianz als die einzelnen Ursprungsvariablen auf sich. Die erste Hauptkomponente erklärt 46% der allen 16 Skalen gemeinsamen Varianz. Die ersten 4 Hauptkomponenten erfassen jeweils mehr Varianz als jede der Ausgangsvariablen, so daß man berechtigt ist, den Datenraum auf 4 Dimensionen zu reduzieren. Zusammen erklären die ersten vier Hauptkomponenten 72,4% der Gesamtvarianz.

Die weitere Interpretation der Befindlichkeits- Selbsteinschätzung erfolgt anhand der Hauptkomponenten mit den höchsten Eigenwerten.

3. Varimaxrotation der vier ausgewählten Hauptkomponenten:

Aufgrund des Konstruktionsprinzips, jeweils möglichst viel gemeinsame Varianz zu erklären, sind die Hauptkomponenten schwer zu interpretieren.

Tab.4.6.4. Hauptkomponenten und Variablen-Ladungen nach Varimax-Rotation

Variablen	Haupt-K. 1 Erschöpfung	Haupt-K.2 Dysphorie	Haupt-K.3 Nebenwirkungen	Haupt-K.4 Schlaf
ngLQ	<u>.8094</u>	.3753	.2201	.0015
nAlgB	<u>.8725</u>	.1746	.2905	.1284
nKörB	<u>.9056</u>	.1060	.2398	-.007
Shwäh	<u>.7196</u>	.3355	.2437	-.210
Hilfl	<u>.6333</u>	<u>.5056</u>	.0771	.0529
Sorg	.2595	<u>.7979</u>	-.084	.1672
Unruh	<u>.5594</u>	<u>.6159</u>	.2036	-.154
Angst	.3198	<u>.7868</u>	.1904	-.139
Hofl	.1007	<u>.8005</u>	.1372	-.2041
Schlf	-.015	.0003	-.069	<u>.9027</u>
Shmrz	<u>.5338</u>	.3327	.3286	-.181
Übelt	.2049	.2201	<u>.8698</u>	-.057
Anore	<u>.4926</u>	-.068	<u>.6350</u>	.1343
Brech	.1676	.0877	<u>.8298</u>	-.024
GsmSt	.2990	.2326	<u>.5300</u>	-.264
Stoms	.1341	<u>.5569</u>	.2822	.2571

Mit der Varimax-Transformation werden die Hauptkomponenten zu Faktoren transformiert, bei denen nur einige Variablen möglichst hoch mit einem bestimmten Faktor korrelieren und die Ladungen der übrigen gegen Null streben. Im vorliegenden Fall entstehen dadurch die in Tab. 4.6.4. mit den varimax-rotierten Ladungen dargestellten Faktoren.

Die engsten Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen und den Hauptkomponenten sind unterstrichen. Die Variablen, welche zu diesen Ladungen gehören, geben Hinweise zur inhaltlichen Interpretation der Faktoren (Revenstorf).

Auf Faktor 1 laden hauptsächlich die Items: negative Lebensqualität, beeinträchtigt Allgemeines Befinden, schlechtes Körperbefinden, Schwäche, Schmerz und - gemeinsam mit Faktor 2 - Unruhe und Hilflosigkeit, sowie mit Faktor 3 Anorexie.

Faktor 1 wird könnte deshalb als

"Allgemeine Beeinträchtigung des subjektiven Befindens (Erschöpfung)"

bezeichnet werden.

Mit Faktor 2 korrelieren vorwiegend: Hilflosigkeit, Sorgen, Unruhe, Angst, Hoffnungslosigkeit, jedoch auch Stomatitis. Es handelt sich somit insbesondere um eine "Beeinträchtigung des psychischen Befindens (Dysphorie)".

Der 3. Faktor umfaßt Schmerz, Übelkeit, Anorexie, Erbrechen, Beeinträchtigung des Geschmacksempfindens. Er beschreibt damit "Subjektive körperliche Beschwerden als Folge der Tumorthherapie (Nebenwirkungen)".

Bei dem 4. Faktor (Schlaf) handelt es sich um einen singulären Faktor. Es wäre methodisch exakter, diese Variable nicht mit in die Faktorenanalyse aufzunehmen. Andererseits ist die Faktorenstruktur bei Herausnahme dieser Variable identisch.

Der Faktor wurde beibehalten, um zu testen, ob möglicherweise ein Zusammenhang zwischen Ernährungsparametern und subjektiven Klagen über Schlafstörungen bestehen.

Für jeden Probanden wurden mithilfe einer Regressionsmethode individuelle Faktorenwerte berechnet. Diese Faktorenwerte haben den Mittelwert 0 und die Standardabweichung 1. Die vier Faktorwerte sind untereinander unkorreliert.

Positive Werte geben jeweils überdurchschnittliche Klagen in den einzelnen Befindlichkeitsdimensionen an.

Die ermittelten Faktoren wurden mit der wöchentlichen Energieaufnahme, dem absoluten Körpergewicht, den Gewichtsveränderungen pro Woche, der Art der Chemotherapie, der Einschätzung der Speisen-Qualität durch den Patienten und der Fremdeinschätzung der Patientenbefindlichkeit durch die Diätassistentin (0 = miserables Befinden, 10 = ausgezeichnetes Befinden) korreliert.

Da insgesamt 3 Patienten mit 2 verschiedenen Therapieregimen behandelt worden waren (jeweils zunächst LAM 6, anschließend Ulmer Protokoll - s. Tab. 4.6.8.), bestand die Möglichkeit, varianzanalytisch zu untersuchen, welche der Einflußgrößen von vorrangiger Bedeutung für die Beantwortung der LASA-Fragen waren: die Art der Therapie, Personenparameter oder eine Interaktion beider Merkmale.

4.6.4. Ergebnisse

4.6.4.1. Ernährungszustand

Im Verlauf der 2 Jahre wurden 38 Patienten aufgenommen, die entsprechend der o.a. Kriterien für die Studie in Frage kamen. Hiervon lehnten 7 die Teilnahme am Projekt ab, 2 verstarben innerhalb von 4 Wochen nach Therapiebeginn, sodaß die Daten von 29 Patienten ausgewertet werden konnten.

Tab. 4.6.5. IOET bei Akuter Leukämie: Pat.-Charakterisierung - AML

Pat.	Geschl.	Alter	Diagnose	Gewicht (%OKG)	Stud.Dauer (Wochen)	Verlauf
<u>LAM 6</u>						
LA 1	w	53	AML -M4	107,8	44	Voll-Rem.
LA 2	w	47	AML -M2	105,4	34	Ex.let.
LA 3	m	35	AML -M4	84,6	20	Abbruch
LA 4	w	42	AML -M4	119,3	10	Ex.let.
LA 5	m	52	AML -M2	98,5	42	Voll-Rem.
LA 6	m	55	AML -M3	128,2	18	Ex.let.
<u>LB 7</u>						
LB 1	w	53	AML -M2	101,6	54	Voll-Rem.
LB 2	m	52	AML -M2	87,5	21	Ex.let.
LB 3	m	17	AML -M4	85,9	25	Umstellg. Ulm
LB 4	w	56	AML -M5a	89,3	22	Umstellg. Ulm
LB 5	w	58	AML -M5	106,0	15	Ex.let.
LB 6	m	38	AML -M4	117,2	47	Voll-Rem.
LB 7	w	17	AML -M1	75,3	6	Umstellg. Ulm
<u>TAD 9</u>						
TA 1	m	32	AML -M4	122,4	4	Ex.let.
TA 2	m	44	AML -M2	103,7	7	Ex.let.
TA 3	w	52	AML -M4	112,3	9	Abbruch (Voll-R.)
TA 4	m	59	AML -M5	116,7	9	Abbruch
TA 5	m	29	AML -M5	75,0	8	Abbruch (Voll-R.)
<u>TB 3</u>						
TB 1	w	18	AML -M2	86,2	32	Voll-Rem.
TB 2	m	29	AML -M4	98,7	22	Voll-Rem.
TB 3	w	50	AML -M2	86,4	19	Voll-Rem.

3 Patienten wurden doppelt untersucht, da sie sowohl nach dem LAM 6-Schema und dem Ulmer Protokoll behandelt wurden (LB 3,4,7 = UB 4-6).

Tab. 4.6.6. IOET bei Akuter Leukämie: Pat.-Charakterisierung - ALL

Pat.	Geschl.	Alter	Diagnose	Gewicht (%OKG)	Stud.Dauer (Wochen)	Verlauf
UA 1	w	19	ALL	89,3	36	Ex.let.
UA 2	w	25	ALL	96,9	15	Ex.let.
UA 3	m	21	ALL	106,7	47	Voll-Rem.
UA 4	w	20	c-ALL	114,4	39	Voll-Rem.
UA 5	m	26	c-ALL	95,7	38	Voll-Rem.
UB 1	m	35	ALL	119,0	36	Voll-Rem.
UB 2	w	19	T-ALL	145,3	36	Voll-Rem.
UB 3	m	58	c-ALL	109,2	22	Abbruch
UB 4 (LB3)	m	18	ALL	103,9	50	Voll-Rem.
UB 5 (LB4)	w	57	ALL	93,7	21	Keine Rem.
UB 6 (LB7)	w	17	ALL	73,5	8	Abbruch

Die gesamte Studiendauer (Beginn der Chemotherapie bis Ende, bzw. Abbruch der Behandlung) lag zwischen 6 und 54 Wochen (MW: 25,5, Median: 22 Wochen pro Patient); LAM 6: Median 22 (6-54), TAD: 9 (4-32), Ulmer Protokoll: 36 (8-50). Bis auf die nach TAD behandelten Patienten bestehen keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne diätetische Betreuung.

Das Alter der an AML Erkrankten war mit 44,2 (MW, SD:14,0) für die LAM 6-Gruppe und 38,1 (14,2) Jahre bei TAD-Behandelten vergleichbar, ALL-Patienten waren jünger 28,6 (15,2) Jahre.

Ausgenommen des höheren Anteils an Übergewichtigen in Gruppe TAD-A und Untergewichtigen in TAD-B bestanden keine signifikanten Gruppendifferenzen bezüglich des Ausgangsgewichts.

Tab.4.6.7. IOET bei Akuter Leukämie:
Gewichtsverläufe - Induktionsphasen
(A / B : ohne / mit Diätbetreuung)

Pat.	Gew.v.I. (%OKG)	Mindest- Gew. (%UKG)	Woche	End-Gew. (%UKG)	Woche	Gew.-Zunahme (%Mindest-Gew)
<u>LAM 6</u>						
LA 1	107,8	90	10	90	10	0
LA 2	105,4	96	5	96	11	0
LA 3	84,6	93,4	6	97,6	8	4,5
LA 4	119,3	93,2	7-8	93,8	9	0,6
LA 5	98,5	96,9	4	100	8	3,2
LA 6	128,2	77,7	9	77,7	9	0
LB 1	101,6	93,2	4	95,0	7	1,9
LB 2	87,5	90,9	3	98,1	9	7,9
LB 3	85,9	96,3	4-6	98,4	10	2,2
LB 4	89,3	89,0	3	106,2	9	19,3
LB 5	106,0	93,9	3	99,3	10	5,8
LB 6	117,2	88,5	3	92,2	9	4,2
LB 7	75,3	94,4	3	98,8	6	4,6
<u>TAD 9</u>						
TA 1	122,4	84,8	4	84,8	4	0
TA 2	103,7	89,7	7	89,7	7	0
TA 3	112,3	87,2	7	90,5	9	3,8
TA 4	116,7	85,1	9	85,1	9	0
TA 5	75,0	97,6	6	100,7	8	3,1
TB 1	86,2	91,2	11	95,0	13	4,2
TB 2	98,7	92,8	6-7	92,8	7	0
TB 3	86,4	93,9	6	94,1	7	0,3
<u>Ulm</u>						
UA 1	89,3	92,7	3	113,2	14	22,1
UA 2	96,9	97,7	3	100,8	11	3,2
UA 3	106,7	89,8	7	90,5	14	0,8
UA 4	114,4	84,5	13	84,5	13	0
UA 5	95,7	91,1	5	93,9	15	3,1
UB 1	119,0	94,5	3	94,9	10	0,5
UB 2	145,3	90,4	5	93,5	11	3,5
UB 3	109,2	96,8	6	99,0	12	2,3
UB4(LB3)	103,9	95,3	3	101,5	15	6,6
UB5(LB4)	93,7	92,7	5	97,8	10	5,4
UB6(LB7)	73,5	96,8	3	100,4	8	3,7
<u>Abk:</u> Gew.v.I. - Gewicht vor Induktionstherapie						

Ebenso unterschieden sich die Patienten nicht hinsichtlich der Häufigkeit septischer Zustände. Die Anzahl der Tage mit Körpertemperaturen über 38,5°C während der Induktionstherapie betrug bei Gruppe LAM 6-A im Median 13 Tage (Bereich 6-29, SD: 8,6), bei Gruppe LAM 6-B 11 (8-21, SD: 5,2); in den Gruppen TAD-A/-B 11 (11-14) bzw. 10 (8-13); in den Gruppen Ulm-A/-B jeweils 2 (0-10/12).

Die Behandlungsgruppen unterschieden sich jedoch bezüglich der Krankheitsverläufe. Es kam zwar in keinem Fall innerhalb der Beobachtungsphase bzw. früher als 2 Wochen nach deren Abschluß zum Tod des Patienten. Die Häufigkeit der letalen Ausgänge nach Studienende war jedoch deutlich verschieden: LAM A: 3/6, LAM B: 2/7; TAD A: 2/5, TAD B: 0; Ulm A: 2/5, B: 0 Patienten. Somit waren in den A-Gruppen prozentual mehr Patienten mit schlechter Prognose.

Außerdem kam es - im Gegensatz zu den übrigen Behandlungsarten - in unterschiedlichem Ausmaß zu Vollremissionen der TAD-Patienten: hier überwogen die VR in Gr.B .

Trotz dieser heterogenen Patienten-Verteilung erbrachten die Untersuchungen für alle Gruppen innerhalb der ersten 2 Therapie-Monate übereinstimmende Resultate bezüglich der Veränderungen des Ernährungszustandes (Tab.4.6.7.).

Unabhängig vom Ausgang der Erkrankung, der Form der Tumortherapie, aber auch von der Art der Ernährungsbehandlung verschlechterte sich der Ernährungsstatus aller Kranken im Verlauf der Induktionsphase deutlich.

Das niedrigste Gewicht wurde bei den an myeloischer Leukämie Erkrankten im allgemeinen in der 6. bis 7. Therapiewoche erreicht (Bereich 4-10). Die Gruppe LAM 6- B bildet dabei eine Ausnahme: hier wurden die Mindestgewichte in der 3. Woche (Bereich 3-6) ermittelt; bei den Patienten mit ALL in der 5. Woche (3-13) für Gruppe A, bzw. nach 4 (3-6) Wochen in Gruppe B.

Tab.4.6.8. Häufigkeit und Ausmaß von Gewichtsveränderungen bei IOET während Induktionsphasen. Dargestellt sind Häufigkeit der Wochen mit Gewichts-Verlust, - Zunahme, - Konstanz (in % der Gesamtwochen) und Ausmaß (% Vorgewicht-MW, SD)

Pat.	Gewichts-Verlust		Gewichts-Zunahme		Gew.-Konstanz W.-Zahl (%Ges.W.)
	W.-Zahl (%Ges.W.)	Ausmaß (%Vorwert)	W.-Zahl (%Ges.W.)	Ausmaß (%Vorwert)	
<u>LAM 6</u>					
LA 1	40	3 (0,6)	0	0	60
LA 2	45,5	2 (1,6)	18,1	4 (2,1)	36,4
LA 3	37,5	4 (2,4)	37,5	3,6 (1,3)	25
LA 4	33,3	2,5 (0,9)	11,1	1,5	55,6
LA 5	37,5	1,7 (0,4)	12,5	3,7	50
LA 6	88,8	3,1 (1,8)	0	0	11,2
LB 1	57,1	2,3 (1,1)	28,6	1,5 (0,4)	14,3
LB 2	33,3	3,1 (0,7)	44,5	1,9 (0,6)	22,2
LB 3	20	2,7 (0,1)	30	2,1 (0,2)	50
LB 4	33,3	5,4 (1,6)	66,6	3,9 (3,4)	0
LB 5	60	1,8 (0,7)	20	4,6 (1,5)	20
LB 6	33,3	4,0 (1,4)	22,2	1,3 (0,2)	44,5
LB 7	75	1,9 (0,7)	25	4,7	0
<u>TAD 9</u>					
TA 1	100	5,2 (5,0)	0	0	0
TA 2	66,7	2,7 (0,6)	0	0	33,3
TA 3	66,7	2,6 (1,0)	22,2	2,9 (0,9)	11,1
TA 4	66,7	2,8 (1,3)	11,1	1,5	22,2
TA 5	25	5,2 (0,5)	50	4,0 (1,0)	25,0
TB 1	38,5	1,7 (0,5)	15,4	2,6 (1,2)	46,1
TB 2	28,6	4,3 (0,6)	14,3	2,2	57,1
TB 3	42,9	2,6 (1,0)	14,3	1,1	42,9
<u>Ulm</u>					
UA 1	28,6	3,4 (2,3)	57,1	3,2 (1,6)	14,3
UA 2	27,3	2,9 (1,2)	18,2	1,3 (0,2)	54,6
UA 3	28,6	3,5 (2,3)	21,4	2,1 (0,6)	50
UA 4	46,2	4,3 (3,2)	15,4	2,8 (0,1)	38,5
UA 5	60	2,6 (1,8)	40	2,5 (0,9)	0
UB 1	30	2,9 (1,6)	10	1,7 (0,5)	60
UB 2	45,5	2,3 (1,8)	9,2	6,4	45,4
UB 3	16,7	2,2 (0,4)	16,7	1,2 (0,2)	66,6
UB4 (LB3)	26,6	1,9 (0,7)	26,6	2,1 (0,6)	46,6
UB5 (LB4)	30	2,7 (1,7)	30	2,5 (0,5)	40
UB6 (LB7)	20	3,1	20	2,1	60

Tab.4.6.9. Häufigkeit und Ausmaß von Gewichtsveränderungen unter IOET während Erhaltungsphasen. Dargestellt sind Häufigkeit der Wochen mit Gewichts-Verlust, - Zunahme, - Konstanz (in % der Gesamtwochen) und Ausmaß (% Vorgewicht-MW, SD)

Pat.	Wch. (n)	Gewichts-Verlust		Gewichts-Zunahme		Gw.-Konst. W.-Zahl (%Ges.W.)
		W.-Zahl (%Ges.W.)	Ausmaß (%Vorwert)	W.-Zahl (%Ges.W.)	Ausmaß (%Vorwert)	
<u>LAM 6</u>						
LA 1	13	46	4,9 (1,3)	46	6,7 (1,9)	8
LA 2	7	14,3	2,7	57,1	1,9 (0,6)	28,6
LA 3	4	0	0	25	5,1	75
LA 5	12	41,7	2,5 (0,4)	33,3	3,6 (1,3)	25
LA 6	7	14,8	2,3	42,9	1,5 (0,4)	42,9
LB 1	15	46,7	2,7 (1,0)	33,3	2,7 (2,6)	20
LB 2	9	22,2	3,0 (0,1)	22,2	1,5 (0,7)	55,5
LB 3	4	0	0	100	6,0 (3,5)	0
LB 4	5	20	4,5	0	0	80
LB 6	5	20	3,4	40	7,4 (2,2)	40
<u>TAD 9</u>						
TA 1	7	85,7	2,8 (1,4)	14,3	4,0	0
TB 1	8	50	3,8 (2,8)	12,5	1,5	37,5
TB 2	7	42,9	2,4 (1,6)	42,9	6,0 (5,2)	14,2
TB 3	6	50	2,9 (0,9)	50	5,5 (2,6)	0
<u>Ulm</u>						
UA 1	8	23,5	5,9 (5,1)	62,5	3,0 (1,1)	12,5
UA 3	13	61,5	2,1 (1,2)	23,1	3,2 (0,5)	15,4
UA 4	5	60	1,7 (0,5)	20	2,9	20
UA 5	6	50	2,4 (1,1)	33,3	5,1 (1,5)	16,7
UB 1	10	40	2,4 (1,3)	40	2,4 (1,3)	20
UB 2	8	0	0	37,5	4,9 (1,3)	62,5
UB 3	4	25	2,7	25	1,7	50
UB 4	23	26	2,7 (0,7)	35	2,1 (1,4)	39

In diesen Ergebnissen zeichnet sich der Trend ab, daß Patienten mit Ernährungsbetreuung früher in der Lage sind,

ihre Nahrungsaufnahme zu steigern.

Das Ausmaß des Gewichtsverlustes unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant, es liegt im Mittel bei 8% des Ausgangsgewichtes. Allerdings fällt bei Gr. TAD-A ein Trend zu niedrigeren Werten auf. In dieser Gruppe war der Anteil an Kranken mit massiver Gewichtsreduktion am größten.

Insgesamt verloren in den Gruppen TAD und LAM Übergewichtige deutlich mehr an Gewicht als Normal- oder Untergewichtige. Das relative Mindest- und Endgewicht korreliert negativ mit dem Ausgangsgewicht (Tab. 4.6.12). Je mehr die Kranken vor Therapiebeginn gewogen hatten, desto seltener waren Wochen mit Gewichtszunahme dokumentiert worden und umso niedriger waren Mindest- und Endgewicht.

Ein Drittel des gesamten Kollektivs verlor 10% des Ausgangsgewichtes und mehr. Hierbei bestand keine Beziehung zur Dauer der Induktionsphase oder zum Ausgang der Erkrankung.

Zusammengefaßt hatte die Ernährungsbetreuung keinen Einfluß auf den Ernährungszustand bis zum Zeitpunkt des maximalen Gewichtsverlustes. Jedoch kam es bei den diätetisch betreuten Kranken tendenziell früher zur Stabilisierung des Ernährungsstatus.

Nach dem obligatorischen Gewichtsverlust aller Patienten in den ersten zwei Behandlungsmonaten unterschied sich der Gewichtsverlauf innerhalb der beiden Studiengruppen (A / B: ohne / mit Diät- Betreuung) signifikant voneinander. In 20 von 32 Fällen gelang eine erneute Gewichts- Zunahme bis zum Ende der Induktionsphase (Zeitpunkt der ersten Entlassung aus dem Krankenhaus). Am Ende der Induktionsperiode hatten 9 Patienten wieder ihr ursprüngliches Gewicht erreicht oder überschritten (Gruppe LA: 1 Pat.; LB: 2; TB 1; UA 2; UB 3).

Bezüglich der Gewichtszunahme schnitten die Kranken in den Gruppen ohne Betreuung deutlich schlechter ab:

Tab.4.6.10. Gewichtsverläufe während der Induktionsphase (MW, SD) mit (Gruppe B) und ohne (Gruppe A) IOET. Gruppenunterschiede sind angegeben bei *: $p < 0,1$, **: $p < 0,05$.

	LAM 6	TAD	Ulm
UKG (%OKG)	100,5 (15,6)	100,2 (16,7)	104,3 (18,6)
Mindest-KG(%UKG)	91,8 (5,0)	90,3 (4,5)	92,9 (3,9)
End-KG(%UKG)		91,6 (5,3)	97,3 (7,3)
Gr A	92,5 (8,0)		
Gr B	98,3 (4,3)*		
KG-Zunahme (%Mind.-KG)		1,4 (1,9)	4,7 (6,2)
Gr A	1,4 (2,0)		
Gr B	6,6 (5,0)**		
Wch.m.KG-Verlust (% Ind.Phase)	45,7 (19,4)	54,4 (25,2)	32,7 (12,7)
KG.Verl./Woche (% Vorwert)	2,9 (1,1)	3,4 (1,3)	
Gr A			3,3 (0,7)
Gr B			2,5 (0,5)**
Wch.m.KG-Zunahme		15,9 (15,8)	24,1 (14,1)
Gr A	13,2 (13,9)		
Gr B	33,8 (16,5)**		
KG.Zun./Woche	2,5 (1,7)	1,8 (1,4)	2,5 (1,4)
Wch.m.KG-Konstanz			
Gr A	39,7 (19,0)	18,3 (13,0)	31,5 (23,5)
Gr B	21,6 (19,7)*	48,7 (7,5)**	53,1 (10,5)*
Abk.	KG - Körpergewicht	UKG - ursprüngl. KG (Ausgangsgewicht)	
	Wch - Woche		

ein Endgewicht unter 95% des Ausgangsgewichtes lag in 11 von 16 Fällen der A- Gruppen vor, jedoch nur in 5 von 16 der diätetisch unterwiesenen Patienten. Vernachlässigt man bei dieser Darstellung die TAD-Gruppen wegen der inhomogenen Verteilung sind es 7 von 12 in den Gruppen A gegenüber 3 von 13 in den B-Gruppen.

Tab.4.6.11. Gewichtsverläufe während der Erhaltungsphase (MW, SD) mit (Gruppe B) und ohne (Gruppe A) IOET. Gruppenunterschiede sind angegeben bei *: $p < 0,1$, **: $p < 0,05$.

	LAM 6	Ulm
Wochen mit GEW-Verlust (% Erhaltungs-Phase)	22,5 (17,2)	
Gr A		49,0 (17,6)
Gr B		22,8 (16,6)*
GEW-Verlust / Woche (% Vorwert)	2,6 (1,6)	2,5 (1,6)
Wochen mit GEW-Zunahme	40,0 (26,2)	34,8 (13,4)
GEW-Zunahme / Woche	3,6 (2,5)	3,2 (1,2)
Wochen mit GEW-Konstanz	37,5 (26,7)	
Gr. A		16,2 (3,1)
Gr. B		42,4 (18,0)**

Eine weitgehende Normalisierung des Ernährungszustandes bis zum Ende der Primärtherapie gelang somit bei 58,3% der Patienten der vergleichbaren Interventionsgruppen und 23,1% der Kontrollgruppen (für alle Gruppen - inkl.TAD - : 68,8% gegenüber 31.3%).

Die Unterschiede sind bei Patienten der Gruppe B, welche mit dem LAM-6-Protokoll behandelt wurden, darauf zurückzuführen, daß signifikant mehr Wochen mit Gewichtszunahme erzielt wurden (33,8% der gesamten Induktionsphase gegenüber 13,2%) bei gleicher Gewichtszunahme pro Woche in beiden Gruppen. Hingegen ist die Häufigkeit von Wochen mit Gewichtsverlust bei den beiden anderen Behandlungsregimen gleich. AL-Patienten mit IOET nahmen in dieser Zeit jedoch weniger an Gewicht ab (2,5% der Vorgewichtes pro Woche gegenüber 3,3% ohne Betreuung, s. Tab. 4.6.10.). Die TAD-Gruppe unterscheidet sich in ihrem Ernährungsverhalten wiederum von den übrigen Behandlungsstrategien. Hier gelang es häufiger, Ge-

wichtskonstanz zu erhalten (in 48,7% der Wochen bei Gruppe B, jedoch nur 18,3% bei Gruppe A).

Die kontinuierliche Fortführung der Diätbetreuung war während der Erhaltungsphase nur für die Patienten mit Akuter lymphatischer Leukämie von Vorteil (Tab.4.6.11.). Hier wurde in 22,8% der Beobachtungswochen bei Gruppe B ein Gewichtsverlust von im Mittel 2,6% des Vorgewichtes gemessen, während eine vergleichbare Verschlechterung des Ernährungszustandes bei den nicht betreuten Patienten in nahezu der Hälfte der Therapiewochen auftrat (49%). Außerdem blieb das Gewicht signifikant häufiger unverändert (in 42,4% der Zeit bei Gr.B, 16,2% bei A).

Tab.4.6.12. Korrelations-Koeff. (Spearman) der Gewichtsparameter von Tab. 4.6.10. (Gr. A,B gemeinsam). Angegeben sind r_s mit $p < 0,05$. L: LAM-6; U: Ulm, T: TAD-Schema

	MindKG	EndKG	KGZun	WchVer	Ver/Wch	WchZun	Zun/Wch	WchKon
UKG	L: -.52 T: -.93	L: -.66 T: -.98	L: -.57 U: -.64	T: .90		L: -.74 T: -.66 U: -.81	L: -.60	T: -.67
MindKG		L: .55 T: .90 U: .77		T: -.90 U: -.75	L: -.73		L: .66 U: -.69	T: .67 U: .65
EndKG			L: .74 U: .75	T: -.90 U: -.65		L: .56 T: .81	L: .83 T: .69	
KGZun						L: .76 T: .83 U: .59	L: .54 T: .73 U: .66	
WchVer						T: -.68	T: -.66	T: -.71 U: -.71
Abk:	UKG							Ursprüngliches Gewicht (vor Therapie)
	MindKG							Mindest-Gewicht (während Therapie)
	EndKG							End-Gewicht (nach Therapie)
	KGZun							Gewichtszunahme
	WchVer							Wochen mit Gewichtsverlust
	Ver/Wch							Gewichtsverlust pro Woche
	WchZun							Wochen mit Gewichtszunahme
	Zun/Wch							Gewichtszunahme pro Woche
	WchKon							Wochen mit Gewichtskonstanz

4.6.4.2. Subjektive Befindlichkeit ("Lebensqualität")

Psychometrische Untersuchungen zur Analyse der subjektiven Befindlichkeit wurden nur in Gruppe B (IOET) durchgeführt, um das spontane Ernährungsverhalten in der Vergleichsgruppe nicht zu beeinflussen. Für die statistische Auswertung wurden ausschließlich die Daten der Induktionsphasen (s.S. 105) verwendet, um die unterschiedlichen Einflüsse des heimischen Umfeldes während der Erhaltungsphasen auf die subjektive Befindlichkeit auszuschließen.

Tab.4.6.13. Mittelwerte, Standard-Abweichungen und Anzahl der Beobachtungen im Rahmen der psychometrischen Analyse von Pat. mit Akuter Leukämie (Gruppe B, n = 13)

Parameter	Abk./Dimens.	N	MW	SD	Min.	Max.
Median.Nahrungs- Aufnahme /Woche	Kcal/kgOKG	209	31,0	14,0	0	61
Gewicht	kg	265	67,5	13,3	47	103
Gewicht-%OKG	%OKG	265	100	17,5	71	161
neg.Lebensqual.	ngLQ	198	2,6	3,0	0	10
neg.Allg.-Befind.	nAlgB	198	2,8	2,9	0	10
neg.Körp.-Befind.	nKörB	198	2,6	2,9	0	10
Schwäche	Shwäh	199	1,9	2,6	0	10
Hilflosigkeit	Hilfl	196	1,1	2,0	0	10
Sorgen	Sorg	199	1,3	2,0	0	10
Unruhe	Unruh	199	2,0	1,9	0	10
Angst	Angst	198	1,4	2,3	0	10
Hoffnungslos'keit	Hofnl	196	0,9	1,9	0	10
Schlafbedürfnis	Shlf	192	5,0	1,9	0	10
Schmerzen	Shmrz	198	1,8	2,8	0	10
Übelkeit	Üblkt	198	2,2	2,8	0	10
Anorexie	Anore	197	3,3	3,3	0	10
Erbrechen	Brech	197	1,4	2,4	0	10
Geschmackstörung	GsmSt	191	2,4	3,1	0	10
Stomatitis	Stoms	197	1,6	2,7	0	10
Kostakzeptanz	Kost	190	6,2	3,4	0	10
Fremdbefinden	Bef	141	7,1	2,3	0	10

Wie den hohen Standardabweichungen (Tab. 4.6.13) zu entnehmen ist, wurden die Fragen zur Befindlichkeit auf den LASA-Skalen allgemein so differenziert beantwortet, daß ausreichend unterschiedliche Daten für die statistische Berechnung der Faktoren vorlagen.

Auf die Darstellung des Faktors Schlaf wird im folgenden verzichtet, da keine Beziehungen zum Ernährungsverhalten nachzuweisen waren.

Tab.4.6.14. Korrelationen zwischen Befindlichkeits-Faktoren, Ernährungsparametern, das Ernährungsverhalten beeinflussenden Beschwerden (ANE-Syndrom) und Akzeptanz der Krankenhauskost während der Behandlung der Akuten Leukämie.

Parameter	Faktor 1: Erschöpfung	Faktor 2: Dysphorie	Faktor 3: Nebenwirkungen
Gewichtsverlust (% Vorwoche)	.3985 **		
Nährstoff-Aufnahme (kcal/ kg OKG)	-.2412 *		-.3989 **
Anorexie (LASA-Wert)	.4926 **		.6350 **
Übelkeit (LASA-Wert)			.8699 **
Erbrechen (LASA-Wert)			.8298 **
Geschmackstörung (LASA-W.)			.5301 **
Stomatitis (LASA-Wert)		.5569 **	.2822 **
Speisen-Akzeptanz (LASA-Wert)			-.5041 **
Abk.:	* - p < 0.01		
	** - p < 0.001		

Subjektive Befindlichkeit und Ernährungsverhalten

Die Befindlichkeitsfaktoren (s.S. 111f) korrelieren in unterschiedlicher Weise mit den wöchentlichen Gewichtsverläu-

fen, der Nährstoff- Aufnahme und der Akzeptanz der angebotenen Kost (Tab. 4.6.14.).

Es fällt auf, daß die Minderung der Nährstoff- Zufuhr primär zum Faktor "Nebenwirkungen" und erst in zweiter Linie zum Faktor "Erschöpfung" in enger Beziehung steht. Hingegen korreliert die Veränderung des Körpergewichtes (angegeben als Gewichtsverlust) ausschließlich mit dem Faktor "Erschöpfung". Die Darstellung der Korrelationen zwischen den einzelnen LASA-Variablen und dem Ernährungsverhalten bzw. dem Gewichtsverlauf (Tab. 4.6.15.) verdeutlicht diese Abhängigkeiten. Die den Befindlichkeitsfaktoren zugrunde liegenden Beschwerden differieren in gleicher Weise bezüglich der Korrelationskoeffizienten.

Tab.4.6.15 Korrelationen zwischen LASA-Werten zur Befindlichkeit, tägl. Energie-Aufnahme, Gewichts-Verlauf und Akzeptanz der Krankenhauskost

Variablen	Energ.Aufnahme (kcal/kgOKG)	Gew.-Verlauf (% Vorwoche)	Kost-Akzept.
ngLQ	-.2195 *	-.3368 **	
nAlgB	-.3252 **	-.3902 **	
nKörB	-.2883 *	-.3719 **	
Shwäh	-.2334 *	-.3314 **	
Hilfl		-.3639 **	
Sorg			
Unruh	-.2324 *	-.2865 **	
Angst			
Hofnl			
Shmrz		-.2583 **	
Üblkt	-.3146 **	-.2404 *	
Anore	-.4655 **	-.3767 **	-.4179 **
Brech	-.3715 **	-.2310 *	-.3721 **
GsmSt	-.2975 **		
Stomt			
KostAkz	-.3630 **		
% VorWch	.4906 **		

* : p < 0.05, ** : p < 0.0001

Demnach wird die Nährstoffaufnahme vorrangig in Phasen mit Appetitlosigkeit reduziert. Erbrechen bzw. Übelkeit und Geschmacksstörungen stehen in ihrer Bedeutung an zweiter und dritter Stelle. Entzündungen des Mundes und der Schluckstraße spielen für die Nahrungsaufnahme erstaunlicherweise überhaupt keine Rolle.

Die Beziehung zwischen Energieaufnahme und Gewichtsverlauf ist mit einem Korrelationskoeffizienten von nahezu 0.5 recht eng, jedoch niedriger als ursprünglich erwartet. Dies läßt sich z.T. damit erklären, daß die klinischen Folgen einer veränderten Nährstoff-Aufnahme - gemessen am Körpergewicht - häufig zeitlich verzögert eintreten.

Tab.4.6.16. Mittelwerte der Befindlichkeitsfaktoren bei unterschiedlichen Gewichtsverläufen (n=156)

Variable	Faktor 1 (Erschöpfung)	Faktor 2 (Dysphorie)	Faktor 3 (Nebenwirkungen)
<u>Gew.-Änderung:</u> (%Vorwert)			
A: 93 - 98 ,9%	.4152 **	.0261	.2112 #(C)
B: 99 - 100,9%	.0200 #(C)	-.0504	.1244
C: 101 - 115 %	-.4406	-.0817	-.2795
Signifikanzen des Mittelwertvergleichs nach Duncan:			
	#() - p < 0.05	() gegenüber der in	Klammer angegebenen Gewichtsgruppe (C)
	** - p < 0.05	gegenüber beiden anderen Gewichtsgruppen	

Entsprechend können auch die fehlenden Korrelationen zwischen dem Faktor "Nebenwirkungen" und der Minderung des Körpergewichtes gewertet werden; sowie die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse zwischen den Befindlichkeits-

faktoren einerseits und den Wechselwirkungen "Gewichtsveränderungen / Nahrungsaufnahme":

- In den Behandlungswochen, in welchen die Patienten die stärksten körperlichen Folgen der onkologischen Chemotherapie erleiden (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Geschmackstörungen), kommt es zur Minderung der spontanen Nahrungsaufnahme.

- Die z.T. zeitlich verzögerte Gewichtsabnahme steht in Beziehung zu der Angabe und dem Ausmaß allgemeiner Erschöpfung (Tab.4.6.16., Abb.4.6.1.).

Eine multiple Regressionsanalyse zur Abhängigkeit der Befindlichkeits-Faktoren von den Variablen "Energieaufnahme" bzw. "Gewichtsänderung" ergab, daß Energieaufnahme und Nebenwirkungen (Faktor 3) miteinander in signifikanter Beziehung stehen (s. Tab.4.6.17., p von F = 0.000); sowie Gewichtsänderung und Erschöpfung (Faktor 1).

Tab.4.6.17. Multiple Regressionskoeffizienten zu den Beziehungen zwischen Befindlichkeitsfaktoren und Gewichtsveränderungen bzw. und Nahrungsaufnahme (Varianzanalyse; $p < 0.0001$)

Haupt-Variable	Faktor 1 (Erschöpfung)	Faktor 2 (Dysphorie)	Faktor 3 (Nebenwirkungen)
Gewichtsverlust	.4305	-	-
Nahrungsaufnahme	-	-	-.3986
<u>Wechselwirkungen:</u> Gewichtsverlust/ Nahrungsaufnahme	-	-	-

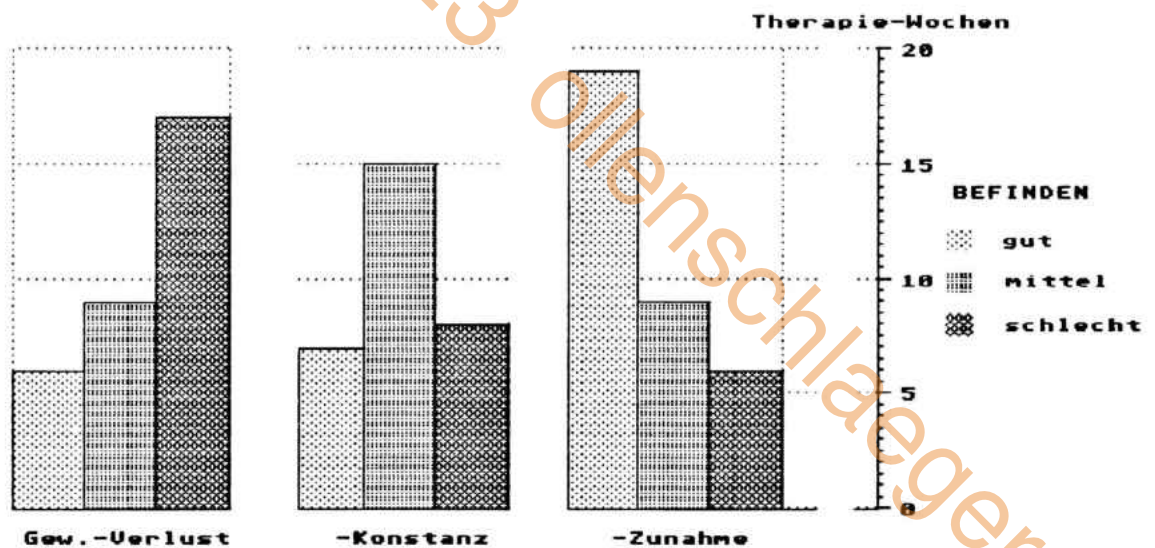
Statistisch signifikante Korrelationen zwischen der psychischen Verfassung (Faktor 2 "Dysphorie") bzw. Schlaf (Faktor 4) und den Ernährungsparametern waren nicht nachzuweisen.

Die einzigen signifikanten Korrelationen zwischen Dysphorie und körperlichen Beschwerden fanden sich in Bezug auf Stomatitis ($r= 0.56$) und Schmerzen ($r= 0.33$).

Die Angabe, daß das Krankenhaus-Essen schlecht sei, steht nicht in Beziehung zu den Faktoren "Erschöpfung" und "Dysphorie". Jedoch korreliert die mangelnde Kostakzeptanz deutlich mit dem Faktor "Nebenwirkungen", speziell mit dem Auftreten von Anorexie und Erbrechen (Tab. 4.6.14.,15).

Je stärker diese Beschwerden empfunden werden, umso schlechter wird das angebotene Nahrung eingestuft und angenommen.

Abb.4.6.1. Zusammenhang zwischen Angabe von Erschöpfung (Faktor 1) und Gewichtsverlauf während Induktionsbehandlung der Akuten Leukämie (13 Pat.). Dargestellt sind die Anzahl der Therapiewochen mit gutem / mittlerem / schlechtem Befinden (Drittelerung der Faktorenwerte: Ordinate) und der Gewichtsverlauf (Gewichts-Gruppen von Tab.4.6.16: Abszisse)



Für die Interpretation des Ernährungsverhaltens von Tumorpatienten ist von generellem Interesse, daß Appetitlosigkeit nicht nur als Variable des Faktors "Nebenwirkungen" ($r =$

0.64), sondern auch als Bestandteil von "Erschöpfung" in Erscheinung tritt ($r = 0.49$). Dies erklärt auch die Tatsache, daß sich Patienten mit starkem Gewichtsverlust (Tab. 4.6.16., Gew.-Gruppe A) bezüglich der Nebenwirkungen deutlich von Kranken mit Gewichtszunahme unterscheiden.

Subjektive Befindlichkeit und Art der Chemotherapie

Die beschriebenen Ergebnisse erlauben in der vorliegenden Form keine generellen Schlußfolgerungen in Bezug auf die Abhängigkeiten zwischen subjektiver Befindlichkeit und Ernährungsverhalten von Tumorpatienten. Es mußte vielmehr geprüft werden, ob die Effekte spezifisch für die verwendeten Therapie-Schemata waren oder nicht.

Tab.4.6.18. Varianzanalyse zum Einfluß von Therapieart bzw. Personenparameter auf den Faktor 1 (Erschöpfung)

Variations-Ursache	Summe der Abweichungsquadrate Q	Freiheitsgrad FG	Mittleres Quadrat MQ	Varianz-Quotient F	Signifikanz p
<u>Haupteffekte:</u>	15.620	3	5.207	10.048	.000
Chemotherapie	.441	1	.441	.850	.360
Patient	12.804	2	6.402	12.355	.000
<u>Wechselwirkung</u>					
<u>Chemo/Patient</u>	.925	2	.462	.892	.415
Versuchsfehler	30.054	58	.518	-	-
Gesamt-Variation	51.669	63	.820		

Schlußfolgerung: Haupt-Effekt für Faktor 1 - "Patient".

Hierzu boten sich die Daten von 3 Patienten an, bei welchen zunächst eine Therapie nach dem LAM-6-Schema und anschlie-

pend nach dem Ulmer Protokoll durchgeführt worden war. Mit Hilfe der Varianzanalyse wurde untersucht, ob die Art der Therapie, Personen-Parameter oder eine Interaktion beider Merkmale für Unterschiede in den 4 Faktoren-Werten verantwortlich sind.

Tab.4.6.19. Varianzanalyse zum Einfluß von Therapieart bzw. Personenparameter auf den Faktor 2 (Dysphorie)

Variations-Ursache	Summe der Abweichungsquadrate Q	Freiheitsgrad FG	Mittleres Quadrat MQ	Varianz-Quotient F	Signifikanz p
<u>Haupteffekte:</u>	27.690	3	9.230	29.570	.000
Chemotherapie	.783	1	.783	2.507	.119
Patient	22.103	2	11.052	35.405	.000
<u>Wechselwirkung</u>					
Chemo/Patient	.869	2	.435	1.393	.257
Versuchsfehler	18.104	58	.312	-	-
Gesamt-Variation	49.180	63	.781		

Schlußfolgerung: Haupt-Effekt für Faktor 2 - "Patient".

Tab.4.6.20. Varianzanalyse zum Einfluß von Therapieart bzw. Personenparameter auf den Faktor 3 (Nebenwirkungen)

Variations-Ursache	Summe der Abweichungsquadrate Q	Freiheitsgrad FG	Mittleres Quadrat MQ	Varianz-Quotient F	Signifikanz p
<u>Haupteffekte:</u>	5.522	3	1.841	1.968	.129
Chemotherapie	.589	1	.589	.630	.431
Patient	5.381	2	2.691	2.877	.064
<u>Wechselwirkung</u>					
Chemo/Patient	2.141	2	1.070	1.145	.325
Versuchsfehler	54.241	58	.935	-	-
Gesamt-Variation	62.353	63	.990		

Schlußfolgerung: Haupt-Effekt für Faktor 3 - evtl. "Patient".

Tab.4.6.21. Varianzanalyse zum Einfluß von Therapieart bzw. Personenparameter auf den Faktor 4 (Schlaf)

Variations- Ursache	Summe der Abweichungs- quadrate Q	Freiheits- grad FG	Mittleres Quadrat MQ	Varianz- Quotient F	Signi- fikanz p
<u>Haupteffekte:</u>	5.033	3	1.678	3.463	.022
Chemotherapie	.598	1	.598	1.235	.271
Patient	4.891	2	2.446	5.048	.010
<u>Wechselwirkung</u>					
Chemo/Patient	2.322	2	1.161	2.397	.100
Versuchsfehler	28.097	58	.484	-	-
Gesamt-Variation	36.811	63	.584		

Schlußfolgerung: Haupt-Effekt für Faktor 4 - "Patient".

Die Varianzanalysen lassen den Schluß zu, daß die 4 Dimensionen (Faktoren) des LASA- Fragebogens von allen Patienten in beiden Therapiephasen gleichsinnig beantwortet wurden. Die subjektive Befindlichkeit ist somit unabhängig von der Art der Therapie, sie wird primär durch individuelle Einflüsse bedingt.

**4.7. Substrat-Defizit bei Tumorpatienten:
Glutamin-Mangel infolge
Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie**

4.7.1. Einleitung

Die Ergebnisse über das Ernährungsverhalten während der Behandlung Akuter Leukämien zeigen, daß alle verwendeten Therapieschemata den Ernährungsstatus in vergleichbarer Weise beeinträchtigen.

Hingegen kommt es ausschließlich im Rahmen der Induktionstherapie nach dem Ulmer Schema zum akut einsetzenden, massiven Konzentrationsabfall verschiedener Plasmaproteine.

Es kann sich somit hierbei nicht um eine Folge der Mangelernährung handeln, vielmehr ist ein pharmakologischer Effekt eines Wirkstoffes, u.z. der L-Asparaginase (Crasnitin[®]), anzunehmen.

Auf die ausgeprägte Toxizität der L-Asparaginase wurde mehrfach (Übersichten bei Baskerville, Capizzi, Haskell, Heim, Oettgen). Beschrieben worden sind Funktionseinschränkungen und Schädigungen der Leber (Distasio, Durden 1981), des Pankreas (Weetman, Whitecare), des Immunsystems (Kafkewitz, Durden 1983), des ZNS (Leonard), sowie verminderte Plasmakonzentrationen von Präalbumin (Garnick), Fibrinogen (Bettigole, Lechler), Antithrombin III (Anderson, Buchanan).

Distasio und Durden stellten erstmalig die Hypothese auf, daß die Ursache der geschilderten Nebenwirkungen nicht in einer Störung des Asparaginstoffwechsel beim tumortragenden Organismus zu suchen sei. Vielmehr ließen vergleichende Untersuchungen an Asparaginase von E. coli und V. succinogenes daran denken, daß das Produkt von E. coli in der Lage sei, nicht nur L-Asparagin, sondern auch L-Glutamin zu deaminieren. Es erschien deshalb wahrscheinlich, daß Störungen des Glutaminstoffwechsel für die Nebenwirkungen der E. coli-

Asparaginase verantwortlich sein könnten.

Aus diesem Grund wurde der Verlauf der Plasma-Aminosäuren, insbesondere von Glutamin, Glutamat, Asparagin und Aspartat, während der Induktionstherapie der ALL untersucht und mit Veränderungen von Körpergewicht und Plasma-Proteinen korreliert.

4.7.2. Studienaufbau und Durchführung

Vier Patienten mit ALL (s. Tab. 4.7.1) wurden im Rahmen der ALL-Induktionstherapie (Hoelzer) u.a. mit E.coli-Asparaginase (Crasnitin[®], Bayer-Leverkusen) an insgesamt 16 Tagen untersucht, u.z. vor Beginn der Induktionstherapie (Tag 0), im Verlauf der Asparaginase-Applikation, (Tage 1-13), sowie bis zum zweiten Tag nach Abschluß der Asparaginase-Behandlung (Tag 14,15).

Tab.4.7.1 Klinische Daten der Pat. mit akuter lymphat. Leukämie vor Therapiebeginn

Pat. /Geschl.	Alter (Jahre)	Diagn. (FAB)	Leuk ($10^9 l^{-1}$)	Thromb	Ery ($10^{12} l^{-1}$)	LDH (ukat l^{-1})	KG (%IKG)
1 / w	74	L1/C-ALL	124.3	102	3.7	7.24	92
2 / m	33	L1/T-ALL	28.8	22	2.8	14.05	105
3 / m	17	L2/T-ALL	10.4	19	2.2	4.78	87
4 / m	39	L1/C-ALL	2.1	12	3.4	2.53	109

Abk.: FAB, FAB-Klassif. (Bennet); C-ALL, common-ALL; L1, uniforme Lymphoblasten, L2, polymorphe Lymphoblasten

Die Blutabnahmen zur Bestimmung der postabsorptiven Werte ("Nüchternwerte") erfolgten vor Applikation der Zytostase-Therapie jeweils morgens zwischen sieben und acht Uhr. Der Akuteffekt der Asparaginase auf die Plasma-Aminosäuren wurde bei 3 Patienten an insgesamt 5 Tagen über einen Zeitraum von 6 Stunden nach Medikamenten-Gabe untersucht (Pat. 3, 4: Tag 4; Pat. 1,3,4: Tag 12) . Während dieser Perioden war die Aufnahme von Mahlzeiten und Flüssigkeit nicht begrenzt. Im gesamten Beobachtungsverlauf wurden Antibiotika und Blutbestandteile nach Bedarf gegeben.

Tab.4.7.2 Induktions-Therapie bei Akuter lymphatischer Leukämie

Substanz	Dosierung	Tage nach Therapiebeginn																
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Prednison	60 mg/ m ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Daunorubicin	25 mg/ m ²	X	X							X							X	
Vincristin	1,5 mg/m ²									X							X	
Asparaginase	5000 E/m ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Laboruntersuchungen		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Abk.: m²: m² Körperoberfläche

Folgende Kenngrößen wurden im Plasma analysiert:

- Antithrombin III - Aktivität,
- Fibrinogen,
- Elektrolyte, Glucose, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin,
- LDH, GOT, GPT, GGT, AP,
- Blutzellen.

4.7.3. Ergebnisse

4.7.3.1. Aminosäuren während ALL-Induktionstherapie

Vor Beginn der zytostatischen Behandlung lagen die Summen der postabsorptiven Aminosäuren leicht über denen des Referenzkollektivs. Während des Studienverlaufs blieben sie im Referenzbereich - mit Ausnahme von Tag 1. Hier kam es zu einem Anstieg auf 123% bis 318% der Ausgangswerte (Median 124%), der vor allem durch Konzentrationssteigerungen von Glutamat (auf das Achtfache der Ausgangswerte), sowie von Arginin, Ornithin, Leucin Isoleucin, Alanine, Lysin und Prolin (auf das Eineinhalb bis Zweifache der Ausgangswerte) bedingt war. Asparagin war von Tag 1 bis Tag 14 bei keinem Patienten nachweisbar, an Tag 15 nur bei einem einzigen. Die Aspartat-Spiegel hatten ihre Maxima mit 153% bis 732% der Ausgangswerte (Median: 233%) am ersten Therapietag.

Tab.4.7.3. Prozentuale Veränderungen von GLN, GLU, ASN, ASP (postabsorptiv) während ALL-Induktionstherapie (Mediane, Bereiche von 4 Pat.)

Aminos.	Ref.Werte ($\mu\text{mol l}^{-1}$)	0	Tage nach Therapiebeginn			
			1	6	13	15
			(% der Ausgangswerte an Tag 0)			
GLN	526 425-627	560 282-863	122* 99-160	58* 49-92	63* 61-150	74* 68-120
GLU	28 13-42	73* 62-233	481* 319-102	161* 770-646	152* 77-210	48* 25-100
ASN	54 35-73	49 44-61	0* 0	0* 0	0* 0	0* 0-41
ASP	6 4-9	7 5-26	233* 153-732	161* 84-362	148* 46-241	245* 49-385
Ges.AS	2708 2103-3420	3830 2007-4386	124 123-318	107 77-158	97 73-109	118 64-131

* : $p < 0.05$ versus Referenz-Werte (Roth 1985b) und Tag 0

Tab.4.7.4. Plasma-Aminosäuren (postabsorptiv) während ALL-Induktionstherapie (Med., Bereiche von 4 Pat.) (Teil 1)

AS (umol / l)	Ref. (l)	Tage nach Therapiebeginn						
		0	1	6	8	13	14	15
P-SER	15 0-42	131 5 -143	53 4-126	23 5-147	53 5-101	43 4-135	12 4-154	38 1-144
TAU	50 20-81	37 27-70	80 51-149	53 13-83	31 20-49	46 23-63	58 31-62	49 25-73
ASP	6 4-9	7 5-26	32 10-60	16 0-23	16 0-19	13 5-25	15 0-30	16 16-24
THR	111 75-147	177 62-201	223 203-256	221 160-409	255 160-355	268 86-503	299 168-470	278 119-547
SER	100 71-128	152 60-185	186 121-193	139 124-173	133 113-194	159 57-211	181 123-195	151 91-221
ASN	54 35-73	48 4-61	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0-18
GLU	28 13-42	73 62-233	544 261-744	172 45-525	108 26-229	147 69-180	120 98-326	53 15-129
GLN	526 425-627	560 282-863	646 380-933	299 149-768	527 307-598	467 185-539	493 0-530	540 345-638
PRO	217 143-291	233 117-341	371 173-413	465 161-540	314 175-392	260 94-536	306 134-468	197 121-42
GLY	202 146-258	283 160-555	291 274-478	273 191-345	259 214-277	289 126-388	280 199-424	228 163-368
ALA	356 250-462	328 175-360	570 431-968	415 217-555	329 279-388	405 175-991	417 301-683	413 247-665
CIT	23 16-31	30 16-36	35 26-43	23 17-27	21 10-32	20 7-31	24 11-38	22 11-37
AAB	24 19-30	31 22-36	56 40-66	51 23-80	53 41-65	50 16-116	55 30-128	42 19-63
VAL	210 168-252	198 187-584	409 325-920	290 241-414	379 335-478	349 260-593	398 337-646	366 173-481

Tab.4.7.5. Plasma-Aminosäuren (postabsorptiv) während ALL-Induktionstherapie (Med., Bereiche von 4 Pat.) (Teil 2)

AS	Ref. (umol / l)	Tage nach Therapiebeginn						
		0	1	6	8	13	14	15
CYS-	92	76	61	75	73	55	54	82
CYS	63-122	3-98	45-99	3-97	39-134	0-72	6-72	6-112
MET	21	17	48	39	41	36	49	34
	16-27	12-28	26-60	29-58	35-50	18-54	27-71	24-47
ILE	55	52	114	85	104	73	107	78
	39-72	30-60	73-271	55-142	74-130	62-162	52-107	48-154
LEU	110	121	265	192	237	202	226	202
	81-139	92-271	190-580	163-293	202-285	158-356	179-377	97-273
TYR	50	81	107	101	103	96	91	96
	38-63	53-81	85-181	75-142	90-123	59-168	74-193	51-124
PHE	58	90	132	122	116	136	143	112
	44-73	51-161	107-188	68-205	90-173	119-149	116-170	49-130
ORN	64	82	158	126	104	119	94	120
	44-85	60-115	132-338	64-136	93-140	61-159	71-137	80-147
LYS	160	225	344	244	242	240	191	274
	114-206	112-309	222-456	150-253	216-286	106-262	159-350	182-360
1M-HIS	12	17	24	15	12	10	9	15
	4-20	11-42	16-69	10-22	7-19	5-22	4-12	5-23
HIS	70	69	79	74	66	73	78	60
	58-81	40-94	73-95	61-172	60-83	50-96	57-80	41-89
3M-HIS	4	6	4	5	5	4	4	2
	3-6	4-6	2-6	3-12	2-7	3-9	1-9	1-10
TRY	38	69	54	51	54	70	52	56
	21-56	30-89	22-54	29-72	34-70	49-82	38-80	20-78
ARG	57	87	132	46	73	55	68	61
	38-76	37-91	33-163	41-88	44-120	22-58	28-79	41-70
Ges.AS	2708	3830	5231	3773	3661	3812	3881	3754
	2103-	2007-	4438-	3138-	3462-	1925-	2932-	2369-
	3420	4386	6360	4679	4100	5782	6680	4741

Die Glutaminspiegel fielen bei drei Patienten bis zum Tag 6 auf ca. 60% der Ausgangswerte ab und blieben bis zum Tag 13 auf diesem Niveau.

Die Plasmakonzentrationen von Glutamat lagen bei allen Patienten schon vor Therapiebeginn deutlich über dem Referenzbereich ($p < 0,05$). Sie stiegen am ersten Tag auf 320% bis 1027% (Median 480%) der ursprünglichen Werte an und blieben bis zum Tag 13 deutlich über den Ausgangswerten.

Die Plasmakonzentrationen der übrigen Aminosäuren veränderten sich während der Behandlungsphasen mit Ausnahme von Phenylalanin und Tyrosin nicht.

Tab.4.7.6. Verlauf von GLN, GLU 24 Std. nach Asparaginase-Applikation (Mediane, Bereiche)

Aminos.	0 ($\mu\text{mol l}^{-1}$)	Std. nach Asparaginase-Infusion				
		1,0 (% der Ausgangswerte zu Std. 0)	1,5	5	7	24
GLN	591 413-740	4,5* 0 - 39	15* 0 - 39	27* 0 - 57	39* 0 -121	92* 12-124
GLU	121 54 -329	334* 237-557	325* 290-1549	336* 210-1540	170* 78-760	107 38-488

* : $p < 0.05$ versus Std. 0

Die Veränderungen der Glutamin- und Glutamat-Konzentrationen innerhalb von 24 Stunden nach Asparaginase-Applikation sind in Tabelle 4.7.6 und in den Abbildungen 4.7.1 und 4.7.2. dargestellt. Keine der anderen Aminosäuren wurde durch den Wirkstoff beeinflusst.

Abb.4.7.1. Verlauf von Glutamin i.P. innerhalb von 24 Std. nach Asparaginase - Infusion (Einzelverläufe von 3 Pat. an den Tagen 4 (Pat. 3,4) und 12 (Pat. 1,3,4) der Behandlungsperiode.

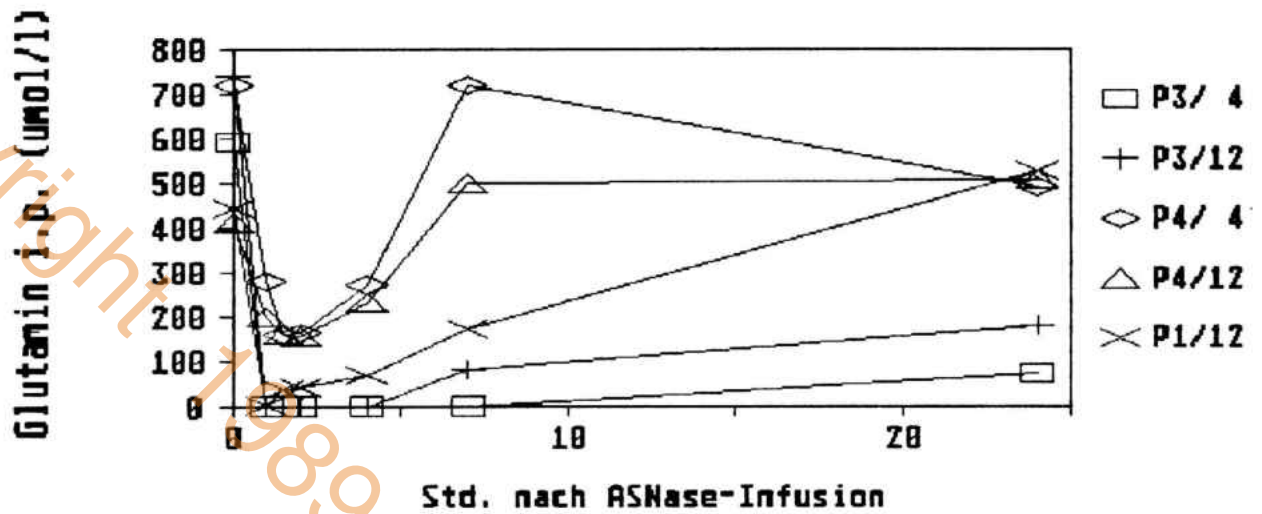
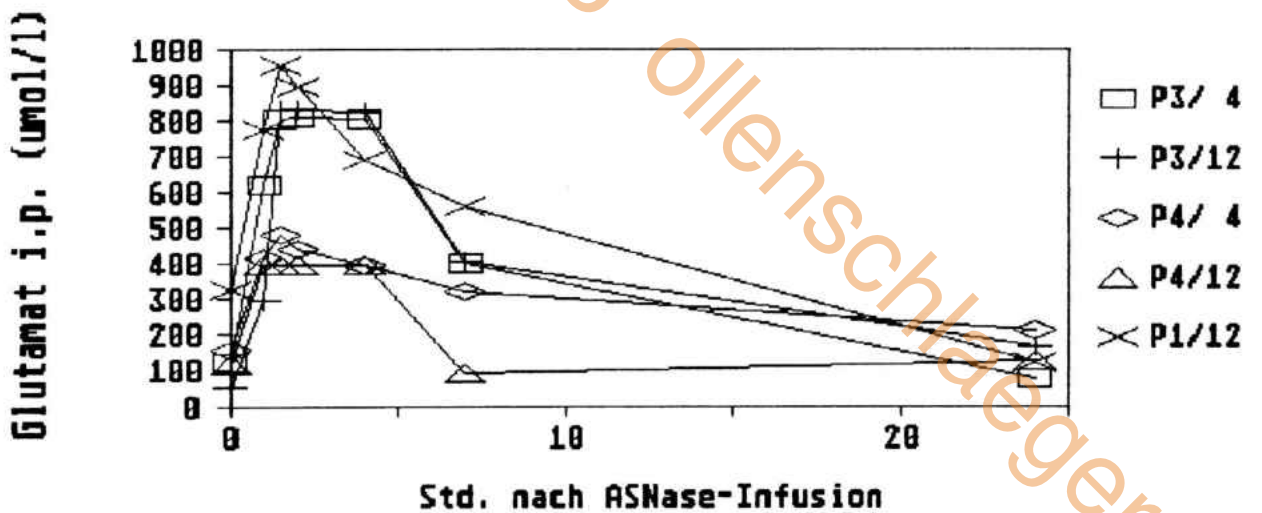


Abb.4.7.2. Verlauf von Glutamat i.P. innerhalb von 24 Std. nach Asparaginase - Infusion (Einzelverläufe von 3 Pat. an den Tagen 4 (Pat. 3,4) und 12 (Pat. 1,3,4) der Behandlungsperiode.



4.7.3.2. Plasmaproteine während ALL-Induktionstherapie

Die Verläufe von Fibrinogen und Antithrombin III sind in Tab. 4.7.7. aufgeführt. Die therapeutische Zufuhr von Antithrombin III-Konzentrat (Kybernin[®], Behringwerke, Marburg) wurde bei einem einzigen Patienten (Pat. 2) notwendig; er erhielt insgesamt 2000 IU an den Tagen 13 und 14. Patient 3 wurde an den Tagen 8 bis 17 mit insgesamt 8 Einheiten FFP (Fresh frozen plasma) behandelt. Fibrinogen-Konzentrat (Human-Fibrinogen, Kabi-Vitrum, Wien) wurde folgenden Patienten verabreicht: Pat.1 (insgesamt 29 g während der Tage 5 bis 20), Pat. 2 (3 g, Tage 6,9), Pat. 4 (28 g, Tage 4-16). Bei keinem Patienten traten im Verlauf der Therapie klinisch relevante Blutungen oder Thrombosen auf.

Tab.4.7.7. Verlauf von Fibrinogen und Antithrombin III während ALL- Induktionstherapie (Med., Bereiche von 4 Pat.)

Protein	Ref.Werte (Plasma-Konz.)	0	Tage nach Therapiebeginn			
			1	6	13	15
			(% der Ausgangswerte an Tag 0)			
Fibrinogen (g l ⁻¹)	2,0-4,5	3,6 3,5-3,8	99 95-100	39* 26-51	46* 21-100	51* 30-89
AT III (%Standard)	80 - 120	100 100	101 100-104	72* 32-83	56* 46-58	58* 41-81

* : p < 0.05 versus Referenz-Werte und Tag 0

Mit Ausnahme von Asparaginase übte kein anderer Wirkstoff der Induktionstherapie einen systematischen Einfluß auf Aminosäuren oder Plasmaproteine aus.

Trotz der geringen Patientenzahl hat man den Eindruck, daß

die Verläufe der untersuchten Plasmaproteine sowie der Aminosäuren Glutamin und Asparagin korrelieren.

Nur ein Patient (Pat. 2) wies während des Beobachtungszeitraumes unveränderte Glutamin-Spiegel auf (im Bereich von 92% bis 120% des Ausgangswertes). Zusätzlich war dieser Patient der einzige, bei dem Asparagin am Tag 15 mit 41% der Ausgangskonzentration wieder nachweisbar war. In gleicher Weise unterschieden sich die Verläufe der Plasmaproteine vom übrigen Kollektiv: die Fibrinogenspiegel stiegen bereits während der Behandlung wieder an (von 31% des Ausgangswertes an Tag 9 auf 89% an Tag 15), ohne daß in diesem Zeitraum eine Fibrinogen-Substitution notwendig wurde. Des weiteren wies Pat. 2 mit Werten zwischen 81% und 85% die höchsten Antithrombin III-Aktivitäten auf (im Vergleich zu 41% bis 58% beim restlichen Kollektiv).

4.7.3.3. Allgemeine Laborparameter und Gewichtsverlauf

Die Plasmakonzentrationen von Leberenzymen, Elektrolyten und Kreatinin blieben während der Studie innerhalb der Referenzbereiche.

Die Harnstoff-Konzentrationen (Referenz-Bereich. 1,5-9 mmol/l) lagen vor Therapie bei 6,01 - 7,35, waren am Tag 1 auf 8,68 - 16,03 mmol/l erhöht (Median 13,69) und fielen bis Tag 15 auf 4,34 - 11,02 (Median 6,01 mmol/l) ab.

Bei einem Patienten kam es zum Anstieg der Harnsäure auf 0,61 mmol/l (Ref.Bereich 0,15-0,42) am Tag 1. Nach Gabe von Allopurinol lagen die weiteren Werte, wie bei allen anderen Patienten, im Referenzbereich.

Die Cholesterinspiegel (Ref.Bereich 3,38-6,24 mmol/l) fielen bei zwei Patienten (Pat. 1,2) von 5,12 / 5,62 mmol/l am Tag 0 auf 2,13 / 4,19 mmol/l am Tag 13 ab mit Anstieg auf die

Ausgangswerte bis zum Tag 15.

Bei allen Patienten fielen die Triglycerid-Konzentrationen (Ref.Bereich 0,4-2,05 mmol/l) von einem medianen Wert von 2,11 (Bereich 1,33-5,86) auf 1,00 (0,84-2,08) am Tag 13 ab und stiegen danach ebenfalls wieder zu den Ausgangswerten an.

Drei Patienten verloren im Beobachtungszeitraum Gewicht: Pat.1 wog nach 14 Therapie-Tagen 8,6%, Pat.2 3,4%; Pat. 3 11,6% weniger als zum Therapiebeginn.

Copyright 1989 - 2023 ollenschlaeger.de

4.8. Zur Diagnostik von Substrat-Mangelzuständen: Bestimmung freier Aminosäuren in der Darmmucosa

4.8.1. Einleitung

Die im vorigen Kapitel diskutierten Nebenwirkungen der Asparaginase manifestieren sich vor allem an solchen Organen bzw. Zellen, die einen besonders hohen Bedarf an Glutamin haben. Neben dem Immunsystem handelt es sich dabei primär um die Mucosa des Dünndarmes, für die nicht Glucose, sondern Glutamin vorrangiges Nährsubstrat ist (Windmueller). Stoffwechsel und Substratversorgung des Darmes sind für den Tumorpatienten von besonderer Bedeutung, da sowohl viele Formen der onkologischen Chemotherapie, abdominelle Bestrahlung (Shaw) aber auch Unterernährung (Adibi 1970, Brown, Weiner) zu strukturellen und funktionellen Schäden der Darmmucosa führen können (Bero, Capel, Chen, Ecknauer, Gardner, Hartwich, Mitchell, Obrecht, Reis). Aus methodischen Gründen war es bisher nicht möglich, den intrazellulären Aminosäuren-Stoffwechsel des menschlichen Darmes exakt zu charakterisieren. Es wurde deshalb eine Methode zur Aminosäuren-Analytik von endoskopisch gewonnenen Mucosa-Biopsaten entwickelt, über die im folgenden berichtet wird.

4.8.2. Methoden und Patienten

Untersucht wurde Duodenum- und Colon-Mucosa von 21 Patienten (7 Frauen, 14 Männer; mittleres Alter 53,4 Jahre - SD: 15,9 Jahre), welche aus diagnostischen Gründen endoskopisch biopsiert werden mußten. Die Patienten-Daten sind in

Tab. 4.8.1. angegeben. Die Entnahme erfolgte zwischen 8.45 und 13.00 Uhr nach mindestens zwölfstündiger Nüchternphase. Alle Patienten hatten ihr schriftliches Einverständnis zur Biopsie gegeben. Vor Beginn der endoskopischen Untersuchung war teilweise eine intravenöse Prämedikation mit Midazolam (Dormicum[®], Roche) durchgeführt worden. Entnommen wurden jeweils 3 Biopsien zur Aminosäuren-Analyse, sowie weitere aus dem selben Bereich zur histologischen Untersuchung im Pathol.Inst. der Univ. Köln (Dir.: Prof.Dr.Fischer). Für die Median- und Mittelwert-Berechnung der Aminosäuren-Konzentrationen wurden die Mediane von jeweils 3 Parallel-Biopsaten herangezogen. Die Konzentrationen sind in mmol/kg Trockengewicht angegeben. Die Ergebnisse wurden mit den bekannten Daten aus Plasma (s. Tab. 4.2.2.) und Muskulatur (Roth 1982) verglichen.

Tab.4.8.1. Patienten-Beschreibung - Mucosa-Aminosäuren

Pat.- Geschl.	Alter	Biopsie -Stelle	Klin. Diagnose	Histol. Diagnose	
1	-w	28	Duod.	M. Osler	o.B.
2	-w	62	Colon	Funkt.O.bauchschmerzen	o.B.
3	-w	72	Duod.	Chron.rez.Gastritis	Duodenitis
4	-m	46	Duod.	HIV-WR 4,O.bauchschmerzen	Duodenitis
5	-m	42	Duod.	HIV-WR 6,Diarr.,Gew.Verlust	geringe Duod'itis
6	-m	19	Duod.	HIV-WR 5,Diarrhoen	geringe Duod'itis
7	-m	47	Duod.	Z.n.Ulcus duodeni	o.B.
8	-w	59	Colon	Malign.Melanom	o.B.
9	-m	66	Duod.	Pernic.Anämie	o.B.
10	-m	63	Duod.	Blut im Stuhl	o.B.
11	-m	69	Duod.	Ulc.ventriculi	o.B.
12	-w	74	Colon	Unterbauchschmerzen	o.B.
13	-m	52	Duod.	Gewichtsverlust	geringe Duod'itis
14	-m	38	Duod.	HIV-WR 6, Diarrhoen	Duodenitis
15	-m	38	Duod.,Col.	HIV-WR 5, Diarrhoen	o.B.
16	-m	34	Duod.	HIV-WR 6, Soor-Ösophagitis	o.B.
17	-w	77	Duod.	Oberbauchschmerzen	o.B.
18	-w	65	Duod.	Oberbauchschmerzen	o.B.
19	-m	50	Duod.	Oberbauchschmerzen	geringe Duod'itis
20	-m	63	Duod.	Restaging malign.Lymphom	o.B.
21	-m	57	Colon	Diarrhoen	o.B.

4.8.3. Ergebnisse

Die Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen der Analysen aus Duodenum und Colon sind in Tab. 4.8.2. angegeben. Das mittlere Gewicht der Biopsate betrug vor Lyophilisation (Feuchtgewicht) 5,63 mg (SD: 1,3), nach Trocknung 1,1,5 (0,26 mg).

Der intraindividuelle Variationskoeffizient der Ergebnisse von 3 Parallelbiopsaten liegt mit Ausnahme von Histidin (19%) zwischen 3 und 13 %. Die interindividuellen Unterschiede sind z.T. deutlich niedriger als von Muskelbiopsien bekannt. Der quantitative Nachweis von ASN, AAB, CYS, TRP in der Darmmucosa gelang mit dieser Methode nicht.

Duodenum und Colon unterscheiden sich in ihren absoluten und relativen Aminosäurekonzentrationen deutlich voneinander: im Colon ließen sich ca. 80 mmol Aminosäuren pro kg Trockenmasse nachweisen, im Duodenum 60 mmol/kg. Die Differenz kommt vorwiegend durch den um jeweils etwa 5-6 mmol/kg höheren Gehalt an GLU, GLN, GLY und ALA zustande.

Der relative GLU-Gehalt ist in beiden Darm-Abschnitten identisch. Er macht ca. 28% aller freien Aminosäuren aus, ist damit doppelt so hoch wie im menschlichen Plasma und entspricht dem Dreifachen der Muskelkonzentration.

Dagegen beträgt der GLN-Spiegel der Duodenum- (Colon-) Mucosa nur ca. 4% (10%) aller nachweisbaren Aminosäuren, entsprechend 4 (14)% der Muskel-Konzentration.

ASP und GLY sind diejenigen Aminosäuren mit den größten Konzentrations-Unterschieden gegenüber Plasma und Muskel. ASP stellt mit etwa 23% (Duodenum) bzw. 16% (Colon) nach GLU den größten Anteil einer einzelnen Verbindung an den Gesamt-Aminosäuren und ist damit um den Faktor 4,5 (4) höher konzentriert als in der Muskulatur.

Tab.4.8.2 Intrazelluläre Aminosäuren in der Darmmucosa
(mmol/kg Trockengewicht)

AS	Duodenum	Colon		p ¹	Duod-HIV		p ²
	(n= 11) MW(SD)	(n = 4) MW(SD)	Med.		(n = 6) MW(SD)	Med.	
TAU	23.7 (2.9)	13.3 (2.1)	14.7	***	28.6 (6.9)	32.2	
ASP	13.7 (2.1)	13.08 (1.75)	13.5		13.3 (3.5)	13.2	
THRE	1.17 (0.12)	1.78 (0.61)	1.6	*	1.98 (0.69)	1.9	*
SER	2.20 (0.31)	2.80 (0.68)	2.6		3.6 (1.73)	3.6	**
GLU	17.03 (1.56)	24.4 (2.46)	23.3	***	24.13 (5.74)	22.3	***
GLN	2.61 (0.73)	8.18 (0.46)	8.2	***	5.65 (2.96)	4.0	**
GLY	8.06 (1.53)	12.23 (0.9)	12.1	***	8.95 (2.72)	8.8	
ALA	4.52 (0.77)	10.98 (0.75)	11.0	***	5.68 (1.39)	5.9	
VAL	1.65 (0.29)	2.1 (0.67)	1.9		2.20 (0.56)	2.3	***
ILE	0.65 (0.14)	0.65 (0.1)	0.6		0.62 (0.11)	0.6	
LEU	1.77 (0.33)	1.58 (0.44)	1.5		1.37 (0.25)	1.4	*
TYR	0.71 (0.19)	0.50 (0.1)	0.5	**	0.55 (0.1)	0.6	**
PHE	0.69 (0.10)	0.50 (0.08)	0.5		0.72 (0.11)	0.7	
ORN	0.37 (0.12)	0.65 (0.25)	0.7	***	1.38 (0.78)	1.1	***
LYS	1.67 (0.33)	2.63 (0.41)	2.5	***	2.23 (1.45)	1.6	
HIS	0.68 (0.16)	1.10 (0.16)	1.1	***	1.15 (0.85)	0.9	
ARG	1.25 (0.36)	1.38 (0.22)	1.4		3.48 (3.47)	1.5	
Total ohne TAU	61.9 (5.4)	82.9 (0.55)	83.5	***	77.15 (13.83)	67.7	

p: ¹ - Colon versus Duodenum; ² - Duodenum HIV+ vs. Duodenum
*** < 0.01 ; ** < 0.025; * < 0.05

GLY stellt nach GLU und ASP und noch vor ALA mit je 14% in Colon und Duodenum den dritthöchsten Einzelanteil aller Aminosäuren der Darmmucosa.

Tab.4.8.3. Aminosäuren der Darmmucosa
im Vergleich zu Muskel- und Plasma- Aminosäuren

AS	Duodenum		Colon		Muskel	Plasma	
	%Summe	%Muskel	%Summe	%Muskel	%total	%total	%Msk.
TAU		49		27			0,1
ASP	22,6	452	16,1	401	2,9	0,3	0,3
THRE	1,9	59	1,9	72	1,9	4,1	6,0
SER	3,5	108	3,0	122	1,9	3,1	4,5
GLU	27,8	156	28,2	209	10,4	14,9	4,0
GLN	3,7	4	10,1	14	53,1	18,0	1,0
PRO	3,2	43	2,8	49	4,5	6,8	4,3
GLY	12,8	180	14,3	275	4,2	6,8	4,6
ALA	7,5	49	13,5	112	9,1	10,2	3,2
CIT	1,0	150	0,6	104	0,4	1,0	7,5
VAL	2,8	174	2,0	173	0,9	6,8	20,0
MET	0,5	150	0,4	100	0,2	0,7	10,0
ILE	1,0	210	0,7	200	0,3	2,0	20,0
LEU	3,0	245	1,7	178	0,7	3,7	14,7
TYR	1,3	177	0,6	114	0,4	1,7	11,4
PHE	1,1	227	0,6	167	0,3	1,7	16,7
ORN	0,5	34	0,7	60	0,8	2,4	7,8
LYS	2,8	50	3,0	71	3,2	5,7	5,0
HIS	1,1	47	1,4	79	1,3	2,7	5,7
ARG	2,1	75	1,6	75	1,6	1,7	2,9
Ges. AS	59,45		82,9		105,4	2,95	
o. TAU	mmol/kg				mmol/kg	mmol/l	

Der absolute Gehalt an essentiellen Aminosäuren (Summe aller ess. AS) ist nahezu identisch in Duodenum, Colon und Muskulatur (9,7 / 8,3 / 8,8 mmol/kg Tr.Gew.). Dies gilt nicht für die relativen Konzentrationen.

Faßt man die essentiellen Aminosäuren entsprechend dem Vorschlag von Waterlow zu 4 Gruppen zusammen, entspricht das Muster der duodenalen ess. AS eher dem des Plasmas. Hingegen gleicht das Pattern des Colons mehr dem der Muskulatur mit höheren relativen Konzentrationen von LYS und THR als der

verzweigtkettigen Aminosäuren (Tab. 4.8.4., 6.).

Tab.4.8.4 Rangordnung der rel. Konz. der freien essentiellen Aminos. in Duodenum, Colon, Muskel and Plasma

AS	Duodenum		Colon		Muskel		Plasma	
	Rang	%totalAS	Rang	%totalAS	Rang	%totalAS	Rang	%tot.AS
LEU	1	3.0	4	1.7	5	0.7	4	3.7
VAL	2	2.8	2	2.0	4	1.0	1	6.8
LYS	2	2.8	1	3.0	1	3.2	2	5.7
THRE	3	1.9	3	1.9	2	1.9	3	4.1
PHE	4	1.1	7	0.6	6	0.3	7	1.7
HIS	4	1.1	5	1.4	3	1.3	5	2.7
ILE	5	1.0	6	0.7	6	0.3	6	2.0
MET	6	0.5	8	0.4	7	0.2	8	0.7
Summe ess.AS		14.2		11.7		8.9		27.4

Tab.4.8.5.. Rangordnung der rel. Konz. der freien nicht-essentiellen Aminos. in Duodenum, Colon, Muskel and Plasma

AA	Duodenum		Colon		Muskel		Plasma	
	Rang	%totalAS	Rang	%totalAS	Rang	%totalAS	Rang	%tot.AS
GLU	1	27.8	1	28.2	2	10.4	2	14.9
ASP	2	22.6	2	16.1	6	2.9	9	0.3
GLY	3	12.8	3	14.3	5	4.2	4	6.8
ALA	4	7.5	4	13.5	3	9.0	3	10.2
GLN	5	3.7	5	10.1	1	53.1	1	18.0
SER	6	3.5	6	3.0	7	1.9	6	3.1
PRO	7	3.2	7	2.8	4	4.5	4	6.8
ARG	8	2.1	8	1.6	8	1.6	7	1.7
TYR	9	1.3	10	0.6	12	0.4	7	1.7
CIT	10	1.0	10	0.6	13	0.4	8	1.0
ORN	11	0.5	9	0.7	10	0.9	6	2.4
ASN					9	1.0	9	0.3
CYS					11	0.5	5	3.4
Ges.AS ohne TAU		61.9		82.9		99.8		2.95
			mmol / kg		Trockengewicht		mmol/l	

Tab.4.8.6. Relative Konz. der freien essentiellen Aminosäuren (% EAS-Summe) in Duodenum, Colon, Muskel, und Plasma Gruppenbildung nach Waterlow

AS	Duodenum	Colon	Muskel	Plasma
VZKAS	47.8	37.6	22.5	45.5
LYS+THR	33.1	41.8	57.3	35.8
PHE+MET	11.3	8.6	5.6	8.8
HIS	7.8	12.0	14.6	9.9

Die Daten der HIV+ Patienten weichen signifikant von denen der übrigen Patienten ab für GLU, VAL, ORN ($p < 0.01$), sowie für THR, SER, GLN ($p < 0.025$). Allerdings müssen diese Ergebnisse wegen der z.T. deutlich höheren Streuung durch eine größere Fallzahl bestätigt werden.

4.9. Zur Therapie von Glutamin - Mangelzuständen : Biologische Wirkung glutaminhaltiger Dipeptide

4.9.1. Einleitung

Die in den vorangehenden Abschnitten (Kap. 4.7.,8.) dargestellten Ergebnisse zeigen, daß es bei internistischen Tumor-Patienten zu ausgeprägten Glutaminmangelzuständen kommen kann. Außerdem lassen die Aminosäuren-Imbalancen in der Darmmucosa von HIV-positiven Patienten eine Störung des intestinalen Glutamin-Stoffwechsels bei dieser Erkrankung vermuten (s. Kap. 5).

Beide Befunde weisen auf Indikationsgebiete für den gezielten Einsatz von Glutamin hin - ebenso wie die an chirurgischen Patienten erhobenen Daten (Askanazi, Roth 1982b, Stehle 1988, Vinnars).

L-Glutamin konnte bisher nur auf oralem und enteralem Wege appliziert werden, da die Aminosäure in gelöster Form und bei hohen Temperaturen instabil ist (Heller). Mithilfe von stabilen Dipeptiden (Stehle 1982) ist die hochdosierte parenterale Zufuhr von Glutamin jedoch vor kurzem möglich geworden.

Voraussetzung für ihre klinische Verwendung ist die Bioäquivalenz dieser Verbindungen mit der Ausgangssubstanz Glutamin.

In den folgenden beiden Kapiteln wird über entsprechende In-vivo- Untersuchungen (Kataboles Hundemodell: Kap. 4.9.) und In-vitro- Untersuchungen an Zellkulturen (Kap. 4.10.) zu deren Nachweis berichtet.

4.9.2. Studienaufbau

Zur Charakterisierung der physiologischen Effektivität des Glutamin- Dipeptides Alanyl-Glutamin im Vergleich zu den freien Aminosäuren wurde ein Laparatomie-induziertes kataboles Hundemodell verwandt. Die Methode wurde in Anlehnung an die Resultate von Johnson und Mitarbeitern entwickelt, denen zufolge Aminosäuren-Infusionen mit einem hohen Gehalt an freiem Glutamin in der Lage sind, bei katabolen Hunden die intrazelluläre Glutaminkonzentration im Muskel zu steigern und den Katabolie-induzierten Ausstrom von Glutamin aus der Muskulatur (Aulick, Clowes) zu vermindern.

Zielgröße war die Netto-Bilanz des Peptides und der freien Aminosäuren im Hindquartierbereich anästhesierter Tiere bei einer Infusionszeit von 60 Minuten. Bei Wirksamkeit der Substrate war eine Reduktion der postoperativen Freisetzung von Glutamin aus der Muskulatur anzunehmen.

4.9.3. Methodik

4.9.3.1. Chirurgischer Eingriff und Katheterisierung

10 Beagle-Hunde (17-22 kg) erhielten am Morgen nach einer zwölfstündigen Nüchternphase und Prämedikation mit Pentobarbital (40 mg/kg KG) eine Inhalationsnarkose (orotracheale Intubation) mit Lachgas / Sauerstoff (1:1 / Vol:Vol) und Halothan (0,5 Vol%). Nach Laparatomie mit Mittelbauchschnitt wurden Silastik-Katheter (Innendurchmesser: 4 mm, Außen-

durchmesser 8,5 mm; Fa. Dow Corning, Midland, Michigan-USA) in der Aorta abdominalis oberhalb der Bifurkation und der V.cava inferior plaziert (Karner 1987).

Zur Infusion von Salz- und Nährlösungen wurde ein weiterer Katheter in die V.jugularis interna gelegt. Während des gesamten Versuches wurden kontinuierlich Pulsfrequenz, systolischer Blutdruck und Körpertemperatur überwacht. Die arteriellen Plasma-Konzentrationen von Glucose, Elektrolyten, Hämatokrit und Blutgasen, welche dreißigminütig analysiert wurden, blieben während des Eingriffs im Normbereich.

4.9.3.2. Infusionen und analytische Verfahren

Bestimmung von Plasmafluß und Substratbilanz

Jedes Experiment bestand aus 5 Perioden:

- | | |
|---|------------|
| 1. Postoperative Ruhephase | - 60 Min., |
| 2. Farbstoff-Verteilungs-Phase | - 40 Min., |
| 3. Vorphase mit Kochsalzinfusion zur Bestimmung der Basalwerte | - 20 Min., |
| 4. Experimentelle Phase | - 60 Min., |
| 5. Nachphase mit Kochsalzinfusion zur Bestimmung der Abklingwerte | - 60 Min. |

In Phase 4 erhielten jeweils 5 Tiere eine Infusion (0,9% Kochsalz) mit Alanyl-glutamin in einer Dosierung von 10 $\mu\text{mol} / \text{kg} \times \text{min}$ bzw. mit den freien Aminosäuren in äquimolarer Menge.

Zur Bestimmung des Plasma-Flusses im Hindquarter-Bereich (definiert als das von beiden Aa. iliacae communes versorgte Stromgebiet, entsprechend ca. 40% der Gesamtmuskelmasse des

Körpers) wurde die Indocyanin-Grün-Meßung (ICG) nach Katz und Bergman verwendet.

Nach einer Aufsättigungs-Dosis von 5,0 mg ICG wurden kontinuierlich 250 ug/min; 0,5 ml/min) ICG in die Aorta infundiert.

Blutproben (jeweils 5 ml) wurden zu den Zeitpunkten

0, -10, -20 Min.

(Basalwerte);

+5, +10, +15, +20, +40, +60 Min.

(Infusionsperiode);

+100, +110, +120 Min.

(Nachphase) gewonnen.

Der Plasmafluß PF errechnet sich wie folgt:

$$\text{PF (ml/min)} = \frac{\text{ICG - Infusionsrate (ug/min)}}{\text{ICGvenös (ug/ml) - ICGarteriell (ug/ml)}}$$

Die Netto-Bilanz (B) der freien Aminosäuren bzw. von Alanin-Glutamin bezüglich des Hindquarterbereichs (Aufnahme: Plus-Bilanz, Abgabe: Minus-Bilanz) wird durch Multiplikation von PF mit der Differenz aus aortaler (A) und cavaler (V) Substratkonzentration bestimmt:

$$B = (A - V) \times \text{PF}$$

ICG- und Substrat-Analytik

Blut wurde in heparinisierten Probengefäßen gewonnen und bei 1000 g 20 Min. lang zentrifugiert. ICG wurde spektrophotometrisch bei einer Wellenlänge von 805 nm analysiert (Spektrophotometer DM 4; Fa. Zeiss, Oberkochen).

Die Bestimmung von Alanin, Glutamin, Glutaminsäure und Alanin-Glutamin erfolgte nach Auftrennung mittels HPLC (s. Kap.3.3.). Das komplette Spektrum der Aminosäuren wurde im Plasma derjenigen Tiere untersucht, welche Alanin-Glutamin

infundiert bekamen.

4.9.4. Ergebnisse

4.9.4.1. Arterielle Substratkonzentrationen

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelergebnisse sind in den Tabellen 4.9.1. und 4.9.2. dargestellt.

Tab.4.9.1. Einfluß von Alanyl-Glutamin auf arteriell. Plasmakonzentr. ($\mu\text{mol/l}$), AV-Differenzen ($\mu\text{mol/l}$), Netto-Bilanz ($\mu\text{mol/kg} \times \text{min}$) von Alanin, Glutamin, Glutamat - MW (SEM)-

AS	Parameter	Vorphase [#]		ALA-GLN ⁰		Nachphase [#]	
ALA	Arterie	761	(42)	1463	(87)	**	696 (10)
	A-V-Diff.	- 59	(12)	+ 30	(15)	**	- 141 (35)
	Bilanz	- 0,50	(0,19)	+ 0,27	(0,14)	**	- 1,2 (0,4)
GLN	Arterie	407	(51)	1165	(123)		424 (35)
	A-V-Diff.	- 80	(14)	- 3,3	(22)	*	- 93 (27)
	Bilanz	- 0,80	(0,1)	- 0,03	(0,20)	*	- 1,0 (0,33)
GLU	Arterie	14,7	(1,2)	18,3	(2,3)		15,7 (0,9)
	A-V-Diff.	+1,6	(0,9)	+ 2,9	(0,9)		+ 1,4 (0,6)
	Bilanz	+ 0,02	(0,001)	+ 0,03	(0,001)		+ 0,01(0,001)

* : $p < 0,05$ vs. Vor- und Nachphase ** : $p < 0,01$ vs. Vor- und Nachphase
[#] : Mittelwerte von Einzelmessungen (n = 5)
⁰ : Mittelwerte der Mittel zu den Zeitpunkten 20, 40, 60 Minuten nach Beginn der Infusionsperiode

Die Alanin-Spiegel lagen bei allen Tieren unter Basalbedingungen (Vorphase) über den Glutamin-Konzentrationen. Bereits fünf Minuten nach Beginn der Infusionsphase waren die Plasmakonzentrationen von Alanin und Glutamin im Vergleich zur Vorphase signifikant erhöht, vierzig Minuten nach Beendigung der Aminosäuren- (Peptid-) Zufuhr waren die Ausgangswerte wieder erreicht.

Die Glutamat-Spiegel wurden durch die Substrat-Infusion nicht beeinflusst.

Die Applikation der Dipeptide führte zu niedrigeren Plasmaspiegeln von Alanin und Glutamin als die Infusion der freien Aminosäuren. Dies läßt sich möglicherweise mit der Hydrolyse-Geschwindigkeit des Dipeptids erklären: 20 Minuten nach Infusions-Beginn lag der Spiegel intakten Alanylglutamins bei 120 $\mu\text{mol/l}$. Aus der Tatsache, daß die Dipeptid-Konzentrationen im arteriellen Blut deutlich höher sind als im venösen, kann geschlossen werden, daß das Dipeptid während der Passage durch den Hindquarter-Bereich gespalten wird.

4.9.4.2. Substratbilanz

Die mittleren arteriovenösen Differenzen und die Substratbilanzen im Hindquarterbereich sind in den Tab. 4.9.1., 2. dargestellt. Der Plasmafluß wurde durch die Substratinfusionen nicht nennenswert beeinflusst (s. Tab. 4.9.3.).

In den Vor- und Nachphasen wurde Alanin sowie Glutamin aus dem Hindquarterbereich freigesetzt. Sowohl die Zufuhr des Dipeptids als auch die der freien Substrate verminderten signifikant den Ausfluß der Aminosäuren aus dem Muskelgewebe.

Eine positive Alanin-Bilanz, d.h. eine Aufnahme in die Mus-

kulatur, wird durch Gabe des Dipeptids in einem etwas geringeren Ausmaß erzielt, als durch die freien Aminosäuren. Entsprechend sind die freien Substrate auch bezüglich der Glutamin-Bilanz etwas effektiver: die Infusion von Alanin und Glutamin führte zur Glutamin-Aufnahme. Alanin-Glutamin verminderte zwar die Abgabe von Glutamin im Vergleich zur Vorphase, eine muskuläre Glutamin-Aufnahme konnte jedoch nicht erreicht werden.

Tab. 4.9.2. Einfluß von freiem Alanin und Glutamin auf arter. Plasmakonzentr. ($\mu\text{mol/l}$), AV-Differenzen ($\mu\text{mol/l}$), Netto-Bilanz ($\mu\text{mol/kg.min}$) von Alanin, Glutamin, Glutamat -MW (SEM)

AS	Parameter	Vorphase [#]	ALA + GLN ⁰	Nachphase [#]
ALA	Arterie	726 (58)	1675 (86) **	771 (36)
	A-V-Diff.	- 77 (13)	+ 65 (28) **	- 120 (30)
	Bilanz	- 0,77 (0,25)	+ 0,50 (0,26) **	- 1,15 (0,3)
GLN	Arterie	448 (48)	1463 (130)	465 (30)
	A-V-Diff.	-175 (25)	+ 52 (32) **	- 197 (32)
	Bilanz	- 1,50 (0,35)	+ 0,47 (0,23) **	- 1,80 (0,5)
GLU	Arterie	15,5 (1,5)	21,5 (2,4)	13,5 (1,6)
	A-V-Diff.	+ 1,2 (0,6)	+ 3,1 (0,9)	+ 1,9 (1,4)
	Bilanz	+ 0,01 (0,001)	+ 0,03 (0,001)	+ 0,02 (0,001)

* : $p < 0,05$ vs. Vor- und Nachphase, ** : $p < 0,01$ vs. Vor- und Nachphase

[#] : Mittelwerte von Einzelmessungen ($n = 5$)

⁰ : Mittelwerte der Mittel zu den Zeitpunkten 20, 40, 60 Minuten nach Beginn der Infusionsperiode

Die Aufnahme von Glutamat war während der experimentellen Phase leicht, jedoch nicht signifikant erhöht.

Tab.4.9.3. Plasmafluß (ml/kg/Min) im Hindquarter-Bereich vor, während und nach Aminosäuren-, bzw. Peptid - Infusion - MW (SD)

Periode	ALA + GLN	ALA-GLN
Vorphase	8,4 (0,7)	8,8 (0,8)
Experim. Phase	7,8 (1,2)	7,4 (1,0)
Nachphase	8,0 (0,8)	7,8 (1,0)

Die arteriellen Plasmakonzentrationen der restlichen Aminosäuren sind in Tab. 4.9.4. gemeinsam mit den A-V-Differenzen der Vor- und experimentellen Phase während Dipeptid-Infusion aufgeführt. Zwischen den beiden Perioden waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Auf eine Darstellung der kompletten Aminosäurenmuster der Gruppe mit Infusion der freien Aminosäuren wurde deshalb verzichtet.

Tab.4.9.4. Arterielle Plasma-Konzent. und A-V-Diff. der AS
im Hindquartier-Bereich - MW (SEM).
Vergleich zwischen Vor- und ALA-GLN-Infusion-Phase

AS ($\mu\text{mol/l}$)	Arterielle Konzentration		A - V - Differenz	
	Vorphase	Infusionsphase	Vorphase	Infusionsphase
P-SER	4,9 (0,5)	4,6 (0,3)	+ 0,3 (0,4)	0,0 (0,3)
TAU	126,9 (36,4)	147,2 (57,7)	- 5,7 (10,9)	+ 2,3 (5,7)
ASP	4,1 (0,5)	4,9 (1,2)	- 0,1 (0,7)	+ 0,1 (0,5)
THR	122,7 (17,8)	138,4 (22,1)	-13,9 (3,7)	-13,1 (2,3)
SER	92,4 (3,9)	110,7 (6,1)	-15,6 (2,3)	-17,0 (2,3)
ASN	29,5 (5,2)	39,7 (5,5)	- 2,0 (2,0)	- 5,9 (4,0)
PRO	106,7 (10,5)	101,3 (9,6)	-17,1 (7,3)	- 8,0 (4,9)
GLY	125,5 (9,7)	122,8 (9,5)	-25,6 (4,1)	-20,5 (3,5)
CIT	41,1 (3,7)	46,9 (5,9)	- 1,4 (1,5)	0,0 (1,1)
AAB	16,4 (1,4)	16,7 (0,9)	- 1,6 (0,5)	- 1,3 (0,6)
VAL	131,0 (7,6)	140,4 (10,0)	- 2,8 (3,9)	- 2,3 (3,3)
CYS-CYS	55,2 (7,0)	53,4 (6,1)	- 5,3 (2,8)	- 2,2 (2,5)
MET	36,8 (2,1)	36,7 (1,8)	- 5,9 (2,7)	- 3,6 (1,0)
CYSTA	2,5 (0,4)	1,9 (0,2)	0,0 (0,2)	- 0,2 (0,1)
ILE	46,0 (3,8)	47,1 (5,8)	- 0,4 (1,8)	- 0,7 (1,2)
LEU	99,8 (7,7)	98,6 (9,3)	- 2,3 (2,6)	- 0,5 (2,0)
TYR	25,3 (2,6)	24,9 (3,0)	- 6,3 (0,9)	- 4,5 (0,6)
PHE	8,2 (3,5)	48,3 (4,3)	- 5,8 (1,6)	- 4,4 (1,7)
ORN	22,5 (3,4)	16,9 (1,8)	- 2,2 (3,4)	- 0,1 (0,7)
LYS	117,1 (5,1)	106,3 (2,2)	-16,1 (4,3)	-16,5 (3,8)
1M-HIS	12,9 (1,7)	13,7 (2,1)	0,0 (3,8)	- 1,0 (1,0)
HIS	64,8 (7,5)	63,4 (7,3)	- 7,0 (1,9)	- 4,8 (1,9)
3M-HIS	9,1 (0,9)	8,0 (1,0)	- 0,4 (0,3)	- 0,8 (0,6)
TRY	48,1 (6,4)	39,0 (7,8)	- 0,8 (6,2)	- 1,6 (2,7)
CARN	17,4 (3,6)	21,6 (5,2)	- 8,4 (5,6)	- 4,0 (3,2)
ARG	68,7 (4,8)	65,5 (5,6)	-10,7 (3,9)	-11,8 (3,1)

4.10. Einfluß Glutamin-haltiger Nährsubstrate auf das Wachstum von Tumorzellen

4.10.1. Einleitung

Die tierexperimentellen Untersuchungen mit Alanyl-Glutamin haben gezeigt, daß stabile Glutamin-Dipeptide die gleiche ernährungsphysiologische Wirksamkeit haben wie freies Glutamin.

Vor einer therapeutischen Verwendung mußte geprüft werden, in welchem Ausmaß diese Substanzen das Zellwachstum stimulieren können.

Untersuchungen zur Zellproliferation waren gerade bezüglich des Einsatzes von Glutamin-Dipeptiden in der Onkologie notwendig, u.z. aus folgenden Gründen :

- Glutamin wird als vorrangiges Energiesubstrat neoplastischer Zellen angesehen (Eigenbrodt, Kovacevic, Zielke).
- Glutamin-freie Dipeptide sollen die Proliferation von Tumorzellen stärker stimulieren als dies die entsprechenden freien Aminosäuren vermögen (Ito).
- Glutamin-haltige Dipeptide werden in bestimmten Organen möglicherweise besser konzentriert als ungebundenes Glutamin (Furukawa).

Zellkulturen werden zunehmend als präklinische In-vitro-Testsysteme zur Überprüfung der biologischen Wirksamkeit potentieller Pharmaka verwandt (Carney). Im vorliegenden Kapitel wird ihre Verwendung zur Testung der biologischen Aktivität von Nähr-Substraten beschrieben.

Die proliferative Wirkung glutaminhaltiger Dipeptide gegenüber menschlichen Tumorzellen wurde mithilfe der ^3H -Thymidin-Inkorporation sowie eines neuen colorimetrischen Proliferationstestes (MTT-Test) untersucht.

Zusätzlich wurde der Aminosäuren-Stoffwechsel mehrerer Zell-Linien bei Inkubation mit verschiedenen Glutamin- Verbindungen charakterisiert.

4.10.2. Material und Methoden

4.10.2.1. Verwendete Zell-Linien

Aufgrund der speziellen Fragestellung wurden menschlichen Tumorzell-Linien verwendet, welche in Dauerkultur gehalten werden können. Art und Herkunft der Zellen sind in der American Type Culture Collection (Hay) ausführlich beschrieben.

Kulturen in Suspension bzw. in Teiladhärenz :

K - 562 (ATCC CCL 243) ist eine multipotente myelopoetische Zell-Linie, welche von einer Patientin mit terminaler Blastenkrise einer chronisch myeloischen Leukämie gewonnen wurde. Sie wächst vorwiegend in Suspension, zu einem geringen Grad teiladhärent. Die Abtrennung von der Unterlage erfolgt durch Abspülen mit der Nährlösung.

KATO III (ATCC HTB 103) ist eine menschliche Magenkarzinom-Zell-Linie, welche primär teiladhärent wächst. Zur Abtrennung von der Unterlage sind Zellschaber (Costar Disposable Cellscrapper No. 3010; Fa. Costar, Cambridge, Mass.) erforderlich.

Adhärenzte Zell-Linien :

CCL 227 (ATCC CCL 227) stammt von einer Lymphknotenmetastase eines menschlichen Adenokarzinoms des Colons ab. Die Zellen wachsen voll adhärent. Die Dispensierung in Einzel- Zellsuspensionen erfolgt mittels Trypsin-EDTA-PBS-Lösung (s.u.). MCF 7 (ATCC HTB 22) wurde aus dem Pleuraexsudat einer Patientin mit Adenokarzinom der Brust gewonnen. Wachstum und Behandlung: wie unter CCL 227 angegeben.

T 47 D (ATCC HTB 133) stammt von einem infiltrierenden ductalen Mammakarzinom ab. Kultivierung: wie bei CCL 227.

Panc 1 (ATCC CRL 1469) wurde von einem epitheloidzelligen Karzinom des Pankreasganges gewonnen. Das 2-3-tägliche Ablösen aus der Stammkultur-Flasche (s.u.) erfolgt mittels Trypsin- EDTA- PBS-Lösung, wobei hierdurch keine Einzelsuspension erreicht werden kann. Zur Aufteilung in Einzelzellen werden die adhärent wachsenden Zellen nach Absaugen des Nährmediums maximal 15 Minuten lang mit Papainase-PBS-Lösung (s.u.) behandelt.

Stammkulturen wurden in Zellkultur-Flaschen mit einem Volumen von 650 ml (Oberfläche = 150 cm²) gehalten (Tissue Culture Flasks, Costar No. 3150). Die Kultivierung wurde in einem automatischen CO₂-Inkubator bei einer Atmosphäre mit 5% CO₂ und einer Temperatur von 37°C durchgeführt.

Als Basismedium diente RPMI 1640 (Fa. Flow, Meckenheim), welches 2 mmol L-Glutamin (Fa. Sigma; St.Louis, MO,USA), 50 ug/ml Gentamycin (Sigma), sowie 10% Hitze-inaktiviertes fötales Kälberserum (FCS / Fa. Gibco, Paisley, Schottland) enthielt. Zur Hitze-Inaktivierung wurde FCS über eine halbe Stunde in einem Wasserbad von 56°C gehalten. Der Aminosäuren-Gehalt (ohne Glutamin) war vom Hersteller mit 4,55 mmol/l angegeben, der Glucosegehalt mit 11 mmol/l.

Die Passage der Kulturen erfolgte zwei- bis dreimal pro Woche, sodaß ein nicht konfluentes, bzw. nahezu logarithmisches Wachstum erzielt werden konnte.

Adhärenente Zellen wurden von ihrer Unterlage im allgemeinen

mittels Trypsin-EDTA-PBS-Lösung gelöst. Verwendet wurde hierzu eine Lösung von 0,2% Trypsin (Sigma No. T 8253 - Bovine Pancreas Trypsin III) und 0,5% EDTA in PBS = Phosphate Buffered Salt-Solution (Paul, S.92). Die Inaktivierung der Trypsin-Wirkung erfolgt nach ca. 15 Min. durch Zugabe von serumhaltigem Medium.

Zur Ablösung von Panc 1 wurden die Zellen - nach Absaugen der Nährlösung - mit Papainase-Lösung (Sigma No. P3125: EC 3.4.22.2. von Papaya latex Typ 3, suspendiert in 0,05 mmol Natrium-acetat-Lösung mit 0,01% Thymol), welche 1:100 mit PBS verdünnt war, behandelt. Bei einer Einwirkzeit unter 15 Minuten lag die Viabilität (Paul, S.350) bei 85-90 %. Papainase läßt sich durch Serum nicht inaktivieren, vielmehr erfolgt die Abtrennung durch Zentrifugation.

4.10.2.2. Untersuchte Nährsubstrate

Als Basismedium für diese Untersuchungen diente RPMI 1640 (Zusammensetzung: Tab.4.10.5.) ohne GLN, dem 10% Glutaminfrei dialysiertes FCS zugemischt worden war. Die Dialyse erfolgte in Dialyse-Schläuchen (Fa.Sigma) über 24 Std. bei 4°C gegen PBS im Verhältnis 1:10 (Medium : PBS). Die Dialyseflüssigkeit wurde einmalig - 8 Stunden nach Beginn - gewechselt. Der Erfolg der Dialyse wurde mittels HPLC- Aminosäuren-Analyse überprüft.

Das Basismedium wurde versetzt mit jeweils 2 mmol L-Glutamin (Sigma), N-Acetyl-Glutamin (ACE-GLN), N-Alanyl-L-Glutamin (ALA-GLN), N-Glycyl-L-Glutamin (GLY-GLN), bzw. mit den entsprechenden Kombinationen der freien Aminosäuren. Die Dipeptide waren von Pfrimmer + Co, Pharm. Werke Erlangen zur Verfügung gestellt worden.

Folgende Medien wurden als Kontrollen verwandt:

RPMI 1640 + Glutamin + nicht-dialysiertes FCS, RPMI 1640 + dialysiertes FCS ohne Glutamin, RPMI + dialysiertes FCS + Hitze-sterilisierte Glutamin-Verbindungen.

Die für Zellkulturen verwendeten Medien wurden durch Filtration sterilisiert (steriles 0,22 µm-Filter der Fa. Millipore; Molsheim, Frankreich).

Die Hitzesterilisation der Testsubstanzen erfolgte im Dampfautoklaven mit 300 kPa, 140°C über 20 Min. Die Stabilität der GLN-Verbindungen wurde mit Hilfe der HPLC-Aminosäuren-Analyse überprüft.

4.10.2.3. Nachweis der Zellproliferation (Thymidin-Inkorporation, MTT-Test)

Bestimmung der Zellzahl

100 µl der zu untersuchenden Suspension wurden in genau 10 ml Cellpack PK30L (Fa. Toa Medical Electronics, Hamburg) suspendiert, im Sysmex-Cell-Counter (Toa) blasenfrei aufgenommen und gemessen. Alle Experimente wurden in 5 Parallel-Versuchen durchgeführt.

Bestimmung der ³H-Thymidin-Einbau-Rate

Die zu untersuchenden Zellsuspensionen wurden in flache Mikrotiterplatten ausgesät (96-well-tissue-culture-clusters No. 3596, Fa. Costar). Jeder Napf enthielt 0,1 ml einer Suspension von 0,2 Mill. Zellen / ml. Nach der entsprechenden Inkubationszeit (0, 4, 24, 48, 72 Std.) wurden jeweils 0,01 ml einer Lösung von ³H-Methylthymidin (spezifische Aktivität 6,7 Ci / mmol, Konzentration 1 mCi / ml; Fa. Dupont; Boston,

Mass-USA) in RPMI 1640 (1:10, vol:vol) hinzugefügt. Nach einer Reaktionszeit von 30 Min. (unter Inkubationsbedingungen) wurden die Zellen dreimal mit PBS gewaschen und mit Hilfe eines Erntegerätes (Cell Harvester Fa. Skatron; Lier, Norwegen) auf GF-31- Filterpapier (Fa. Schleicher & Schüll; Dassel) aufgenommen. Adhärenz wachsende Zellen wurden mit Trypsin-Lösung von der Unterlage gelöst. Nach vollständigem Trocknen wurden die Filter in 5 ml Szintillationsflüssigkeit (Aquasol 2 - Dupont, Fa. NEN; Boston, Mass-USA) gelöst. Die Radioaktivität wurde in einem Flüssigkeits- Szintillationsmesser (LS 8000, Fa. Beckman) gemessen. Die Ergebnisse werden als "counts per minute" (CPM) dargestellt.

Proliferationsmessung mittels des MTT-Testes

Alternative neue Methoden zur Bestimmung der Zellproliferation stellen colorimetrische Testsysteme dar. Hierbei wird die Fähigkeit kultivierter Zellen ausgenutzt, aus speziellen chemischen Verbindungen farbige Reaktionsprodukte zu bilden, deren Konzentration proportional zur Anzahl der vitalen Zellen im Kulturmedium ist. In der vorliegenden Arbeit wird erstmals der Einsatz des MTT-Testes (Mosmann) in der Modifikation nach Denizot (Denizot) zur Charakterisierung von Nährstoffeffekten beschrieben. Grundlage des Testes ist die zelluläre Reduktion des Tetrazolium-Salzes Methyl-thiazolyl-(2)-tetrazolium bromid (MTT): 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium-bromid (Beyer). Durch den Einfluß der mitochondrialen Dehydrogenase vitaler Zellen entsteht aus dem löslichen gelben MTT in Gegenwart von Kobalt(II)-Ionen ein wasserunlöslicher blauschwarzer Kobalt- Formazan-Komplex, dessen Konzentration nach Auflösen in Isopropanol spektrophotometrisch gemessen werden kann. Zur Durchführung des Testes wurde eine Stammlösung von MTT (Fa. Chemicon; El Segundo, CA-USA) hergestellt (5 mg/ml in

Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung), steril filtriert (0,22 µm-Filter) und bei 4°C unter Lichtschutz für längstens 2 Wochen aufbewahrt. Vor weiterem Gebrauch erfolgte eine erneute Sterilfiltration, um evtl. entstandenen Formazan-Farbstoff zu entfernen, sowie die Verdünnung auf eine Konzentration von 1 mg/ml mit RPMI 1640. Die Zellsuspensionen wurden, wie oben beschrieben, in Mikrotiter-Platten ausgesät. Nach der Inkubationszeit wurden 0,01 ml MTT-Lösung in jeden Napf pipettiert. Nach exakt eingehaltener Reaktionszeit bei einer Temperatur von 37°C (3 Stunden bei K 562, 2 Stunden bei CCL 227) lag der Formazan-Farbstoff in Form von schwarzblauen Kristallen am Napfboden vor, die zur spektrophotometrischen Analyse gelöst werden müssen.

Zu diesem Zweck wurden in jeden Napf 0,1 ml eines Isopropanol: 0,08-N HCl-Gemisches (1:1) gegeben. Hierdurch wird außerdem das Phenolrot des Mediums RPMI 1640 von der roten Di-Anion-Form in das gelbgefärbte, die Analyse nicht störende Mono-Anion überführt.

Abb.4.10.1. Standard-Kurve MTT-Test für K 652 - Zellen (Farbstoff-Exposition: 3 Std.)

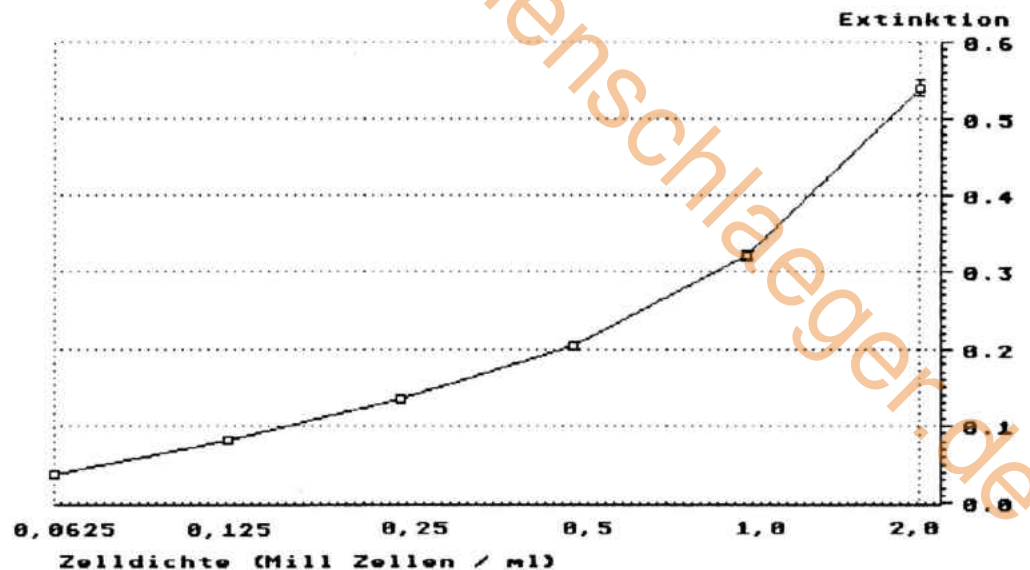
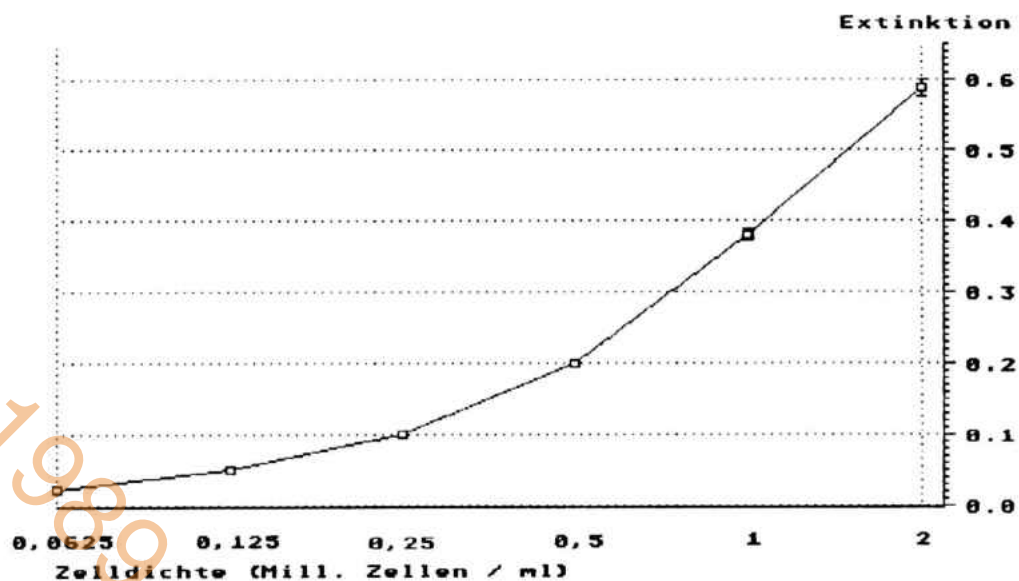


Abb.4.10.2. Standard-Kurve MTT-Test für CCL 227 - Zellen
(Farbstoff-Exposition: 2 Std.)



Innerhalb einer Stunde wurde die Absorption des blauviolett gelösten Formazan-Farbstoffes in einem ELISA-Platten-Photometer bei einer Wellenlänge von 570 nm (Referenz-Wellenlänge 620 nm) gemessen (Micro-plate-reader MPR-A 4, Fa. Eurogenetics; Tessenderlo; Belgien). Die Umrechnung von Extinktion in Zellzahl erfolgte anhand von Eichkurven (s. Abb. 4.10.1.,2.).

Zur Berechnung der statistisch signifikanten Unterschiede wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

4.10.2.4. Aminosäuregehalt der Kulturmedien

Die Analyse des Aminosäuregehaltes der Nährmedien erfolgte nach Filtration des Mediums, bzw. des Zellüberstandes durch Mikrofilter (0,22 μm ; Fa. Millipore, Molsheim-Frankreich)

mittels HPLC (s. Kap. 3.3.). Alle Untersuchungen wurden in 3 Parallelansätzen durchgeführt. Zur Charakterisierung des Einflusses von Zellen auf die Aminosäuren-Zusammensetzung auf die Inkubationslösung wurden die Nährmedien mit und ohne Zellen in gleicher Weise inkubiert. Die Zell-induzierten Veränderungen des Aminosäuren-Pattern werden in Prozent der zellfreien bebrüteten Medien angegeben.

4.10.3. Ergebnisse

4.10.3.1. Zellproliferation

Mit Ausnahme von T 47 D (Mamma-Karzinom) hängt das Wachstum der untersuchten Zell-Linien von ausreichender Versorgung mit Glutamin ab. Die Zellproliferation ist bei Inkubation in Glutamin-freiem oder infolge Hitzesterilisation Glutamin-verarmten Medien deutlich reduziert.

Eine im Vergleich zu freiem L-Glutamin erhöhte Proliferationsrate der Tumorzellen war für keines der getesteten Di-peptide nachweisbar.

Vielmehr ist das Zellwachstum der Leukämie-Zelle K 562 bei Verwendung von Acetyl-Glutamin und Glycyl-Glutamin etwas schlechter als bei Inkubation ALA-GLN bzw. freiem GLN (s. Tab. 4.10.2.-4.). Dieser Unterschied zeigt sich übereinstimmend bei halbstündiger ^3H -Exposition und im MTT-Test, er ist nicht bei 24-stündiger ^3H -Thymidin-Exposition zu erzielen.

Ein vergleichbarer Einfluß auf das Wachstum der gastro-intestinalen Tumorzellen liegt ebenfalls nicht vor.

Aus der Tatsache, daß sich die unterschiedliche Bioverfüg-

barkeit der einzelnen GLN-Dipeptide bei halbstündiger ^3H -Exposition, nicht dagegen bei 24 stündiger Inkubation mit markiertem Thymidin nachweisen ließ, kann gefolgert werden, daß die letztgenannte Methode zur Beantwortung der diskutierten Fragestellungen unterlegen ist.

Tab.4.10.1. ^3H -Einbau (CPM /1000 Zellen, MW/SD) bei K 562-, Kato III-, Panc 1-, T 47 D-Zellen mit sterilfiltr. GLN-Verbindungen.
Inkubat. Zeit: 24h, ^3H -Expos. Zeit: 24h.

GLN-Verbind.	Zell-Linien			
	K 562	Kato III	Panc 1	T 47 D
ohne GLN	2306** (135)	3111** (290)	745** (64)	2899 (618)
GLN	6737 (557)	5118 (407)	2221 (142)	3047 (319)
ACE-GLN	6298 (680)	4958 (498)	2004 (167)	3157 (369)
ALA-GLN	6457 (604)	5117 (468)	2293 (205)	3101 (319)
GLY-GLN	6720 (455)	4878 (490)	2117 (185)	3140 (366)

** : p < 0.0001 vs GLN-haltige Medien

Tab.4.10.2. ^3H -Einbau (CPM /1000 Zellen, MW/SD) bei CCL227-, K562-, Panc1-Zellen mit sterilfiltrierten GLN - Verbindungen.
Inkubat. Zeit: 24h, ^3H -Expos. Zeit: 0,5h.

GLN-Verbind.	Zell-Linien		
	CCL 227	K 562	Panc 1
ohne GLN	103** (6)	262** (15)	125** (11)
GLN	549 (50)	509 (50)	298 (32)
ACE-GLN	514 (52)	424 * (46)	332 (29)
ALA-GLN	533 (20)	495 (49)	314 (27)
GLY-GLN	529 (25)	439 * (50)	291 (25)
ALA + GLN	557 (76)	498 (53)	305 (22)
GLY + GLN	519 (57)	482 (47)	295 (31)

* : p < 0,05 vs ALA-GLN
** : p < 0,0001 vs GLN-haltige Medien

Die Ergebnisse des MTT-Testes stimmen dagegen mit denen der halbstündigen ^3H -Behandlung überein. Diese Methode stellt durch den Verzicht auf die Verwendung radioaktiver Substanz eine Alternative zu den bekannten Möglichkeiten zur Bestimmung der Zellproliferation dar.

Zusätzlich zu den in den Tabellen dargestellten Versuchen wurden Inkubationen mit zytostatisch wirkenden Substanzen durchgeführt. Die Zugabe von 0,1 mmol/l Hydroxyharnstoff bzw. 50 U/l Glutaminase zu Glutamin-freiem Medium störte den MTT-Test bei Verwendung von K562 und CCL 227 nicht.

Tab.4.10.3. Proliferation von K562-Zellen mit sterilfiltrierten bzw. hitzesterilisierten GLN - Verbindungen (^3H -Einbau, Inkubat. Zeit: 24h und 48h, ^3H -Expos. Zeit: 0,5h).

GLN-Verbind.	Sterilisations-Verfahren	Prolif. (% RPMI ohne GLN)	
		24 h	48 h
GLN	Filter	196	483
	Hitze	103 **	115 **
ACE-GLN	Filter	162 *	400 *
	Hitze	167 *	408 *
ALA-GLN	Filter	189	499
	Hitze	190	472
GLY-GLN	Filter	168 *	405 *
	Hitze	164 *	396 *

* : $p < 0,05$ vs. ALA-GLN **: $p < 0,0001$ vs. Dipeptide

Die Proliferationsraten der beiden Zelltypen waren identisch mit denen in GLN-freier Nährlösung ohne die Wirkstoffe. Nach einer Inkubationszeit von 24 (72) Stunden lag die Zellzahl von CCL 227 in den Medien ohne Glutamin - unbeeinflusst von

den Zytostatika - bei 0,38 (0,63) Mill Zellen /ml; mit sterilfiltriertem Glutamin bzw. Dipeptiden war die Extinktion auf das jeweils Zweieinhalb-Fache erhöht (SD: 24 Std. < 15%, 72 Std. < 10%).

Tab.4.10.4. Proliferation von K562-Zellen mit sterilfiltrierten und hitzesterilisierten GLN - Verbindungen (MTT-Test, Inkubat. Zeit: 24h 48h, 72h).

GLN-Verbind.	Steril.-Verfahren	Zellzahl (Mill./ml, MW/SD)			
		3 h	24 h	48 h	72 h
ohne GLN	Filter	0,21 (0,02)	0,25** (0,03)	0,38** (0,04)	0,51** (0,05)
	Hitze	0,20 (0,02)	0,24** (0,03)	0,37** (0,03)	0,53** (0,06)
GLN	Filter	0,20 (0,01)	0,39 (0,05)	0,68 (0,06)	1,10 (0,09)
	Hitze	0,22 (0,02)	0,28** (0,03)	0,40** (0,04)	0,62** (0,04)
ACE-GLN	Filter	0,19 (0,02)	0,33* (0,04)	0,59* (0,07)	0,84* (0,07)
	Hitze	0,21 (0,02)	0,35 (0,04)	0,58 (0,04)	0,82* (0,08)
ALA-GLN	Filter	0,20 (0,02)	0,39 (0,04)	0,62 (0,06)	1,12 (0,08)
	Hitze	0,20 (0,02)	0,40 (0,05)	0,64 (0,07)	1,08 (0,09)
GLY-GLN	Filter	0,19 (0,02)	0,34* (0,03)	0,57* (0,07)	0,81* (0,08)
	Hitze	0,21 (0,01)	0,35* (0,04)	0,60* (0,05)	0,83* (0,07)
ALA + GLN	Filter	0,22 (0,02)	0,39 (0,04)	0,63 (0,07)	0,99 (0,10)
GLY + GLN	Filter	0,19 (0,02)	0,40 (0,05)	0,65 (0,08)	1,02 (0,09)

* : p<0,05vs. ALA-GLN ;**: p < 0,0001 vs. filtr. GLN-haltige Medien

Die unterschiedliche Proliferation der GLN-abhängig wachsenden Zellen bei Inkubation mit sterilfiltrierten bzw. autoklavierten GLN-Verbindungen beweist die Hitzestabilität der Dipeptide im Gegensatz zu freiem Glutamin. Die höhere Konzentration der Bindungspartner Alanin oder Glycin in den Dipeptid-haltigen Medien hat keinen Einfluß auf das Zellwachstum.

Dies zeigt der Vergleich mit Nähr-Lösungen, welchen die freien Aminosäuren Alanin und Glycin zusätzlich zu Glutamin in gleicher Konzentration zugefügt wurden (Tab.4.10.2.,4.).

4.10.3.2. Aminosäuregehalt von Kulturmedien

Aminosäuren in zellfreien Medien

Die Zusammensetzung von Zellüberständen wird durch verschiedene Einflüsse modifiziert. Neben der Rezeptur der Nährlösung sind dies die Stabilität ihrer Komponenten, Inkubations-Zeit und -Temperatur, sowie die zelluläre Aufnahme bzw. Abgabe der Substrate. Es ist deshalb notwendig, die durch die Inkubationsbedingungen hervorgerufenen Veränderungen in zellfreien Medien zu definieren.

Entsprechend der in Tab. 4.10.5. dargestellten Resultate treten unter den gewählten Untersuchungsbedingungen bei einer zellfreien Inkubationszeit von 4 Tagen relevante Konzentrationserhöhungen nur bei Alanin (+30%) und Ornithin (+28%) auf.

In Übereinstimmung mit anderen Mitteilungen (Patterson) verringerte sich der Glutamin-Gehalt mit einem Verlust von 15% deutlich. Die Ergebnisse der Zellüberstände wurden deshalb nicht mit der Ausgangskonzentration der Medien vergli-

chen, sondern mit unter identischen Bedingungen inkubierten Nährlösungen.

Die veränderten Aminosäuren-Spiegel der mit nicht dialysiertem FCS zubereiteten Nährlösung sind auf die hierin enthaltenen Aminosäuren zurückzuführen, da die Dialyse nur bis zur Entfernung von Glutamin durchgeführt wurde.

Tab.4.10.5. Aminosäuren-Gehalt (mmol/l) des Basis-Mediums (RPMI 1640) mit 2 mmol/l L-Glutamin: Hersteller-Angabe (ohne FCS). Analyse (RPMI + dialys.FCS, + nicht dialys.FCS) vor Inkubation(Tg.0), nicht dial.FCS nach 4 Tagen Inkubation. Unveränderte Konz. sind nicht dargestellt.

AS	Herst. Angabe	D.FCS Tg.0	N.D.FCS Tg.0	N.D.FCS Tg.4	AS	Herst. Angabe	D.FCS Tg.0	N.D.FCS Tg.0	N.D.FCS Tg.4
TAU	0	0	0,02		CYS.	0,2	0,3		
ASP	0,15				MET	0,1	0,08		
THRE	0,17		0,19		ILE	0,38			
SER	0,28			0,29	LEU	0,38			
ASN	0,15			0,14	TYR	0,11	0,08		
GLU	0,14		0,21		PHE	0,09			
GLN	2,0			1,7	ORN	0	0,04	0,11	0,14
PRO	0,18				LYS	0,25	0,22		
GLY	0,14		0,19		HIS	0,1	0,08		
ALA	0		0,07	0,1	TRP	0,02			
CIT	0		0,01		ARG	1,15	0,98		0,85
VAL	0,17		0,19						

Aminosäuren in Überständen konfluierend wachsender Zellen

Das Ausmaß der zell-induzierten Konzentrations-Zunahme bzw. Abgabe variiert je nach Art der untersuchten Zell-Linie (Tab. 4.10.5.).

Die Inkubation über 5 Tage führte zur Konfluenz der adhärent wachsenden Zell-Linien mit Anstieg der Zellzahlen von 0,4 Mill/ ml auf 3,3 (CCL 227); 2,4 (K 562); 1,8 (MCF 7); 2,4

(Panc 1); 1,7 (T 47 D).

Übereinstimmend vermindert sich die Gesamt-Menge der Aminosäuren auf ca. 47%, wobei die Mehrzahl der Substrate verbraucht wird.

Ausnahmen sind Glutamat (160-380% des Vergleichsmediums), Prolin (128-355), Alanin (236-533) und Ornithin (93-214), welche in allen Zellüberständen vermehrt (unverändert bei MCF) nachweisbar waren.

Die Aminosäuren mit dem höchsten Verlust (über 80%) sind: Serin, Valin (Ausnahme: Panc1: 75%), Methionin (T47D: 75%), Lysin (Panc1: 70%).

Die Stoffwechsel-Unterschiede der verschiedenen Tumorzellen führen bei einigen Substraten zu ganz unterschiedlicher Verwertung.

Die gastrointestinalen Tumoren CCL 227 und Panc 1 verbrauchen im Gegensatz zu den anderen Zell-Linien weder Aspartat noch Taurin, letztgenanntes wird von Panc 1 sogar gebildet. Darüber hinaus weist der Überstand von Panc 1, aber auch der der Leukämie-Zelle K 562, einen unveränderten Gehalt an Glycin auf, während diese Aminosäure von den übrigen Zellen in zum Teil beträchtlichem Maße verbraucht wird.

Ein vergleichbarer Trend zeigt sich bei dem ursprünglich nur in Spuren (0,009 mmol/l) vorkommendem Citrullin. Diese Verbindung ist am Ende der Inkubationszeit nur bei K 562 und Panc 1 in einer Konzentration von 0,01 bzw. 0,1 mmol/l nachweisbar.

Interessant sind die Ergebnisse der Mammakarzinom-Zellen MCF 7 und T 47 D, da hier möglicherweise vergleichbare organspezifische Stoffwechseleinflüsse vorliegen.

Diese Zellen sind die einzigen, bei denen Glutamin am Schluß des Versuches noch in signifikanter Konzentration (0,4 bzw. 0,6 mmol/l) nachweisbar war. Weiterhin produzieren sie die geringste Menge an Glutamat (Anstieg auf 160/170%), jedoch wesentlich mehr Alanin als die übrigen untersuchten Zell-Linien (564/382%). Sie weisen außerdem einen identi-

schen Verbrauch von Lysin und Tyrosin auf.

Die Glutamin-/Glutamat - Konzentrationen stimmen mit der nachgewiesenen weitgehenden Unabhängigkeit des T 47 D - Zellwachstums von Glutamin überein.

Tab.4.10.6. Veränderung des Aminosäuren-Gehaltes in Kulturmedien von CCL227, K562, MCF7, Panc1, T47D nach einer Inkubationszeit von 5 Tagen (Zellaussaat: 0,4 Mill/ml). AS-Gehalt in % der Medien (RPMI+GLN+nicht dialys. FCS) ohne Zellen (%o.Z.)

AS (%o.Z.)	CCL 227	K 562	MCF 7	Panc 1	T 47 D
TAU	100	50	25	150	0
ASP	93	73	13	113	54
THRE	16	21	21	42	26
SER	3	3	3	3	3
ASN	36	36	157	43	43
GLU	295	257	157	381	171
GLN	0	6	38	0	24
PRO	183	183	355	238	128
GLY	53	105	63	105	5
ALA	355	236	564	318	382
CIT	0	110	0	11 11	0
VAL	5	11	11	26	5
CYS-CYS	17	66	47	23	73
MET	13	13	13	13	25
ILE	16	34	5	32	21
LEU	11	27	8	30	14
TYR	13	25	50	38	50
PHE	10	20	60	40	20
ORN	171	214	93	142	164
LYS	5	9	18	32	18
HIS	50	50	75	63	50
TRP	0	0	0	0	0
ARG	26	42	0	1	51
Gesamt-AS	38	46	47	48	47

Aminosäuren im Überstand logarithmisch wachsender Zellen

Studien von Kruse und Mitarbeitern weisen darauf hin, daß sich die Aminosäuren-Utilisation kultivierter Zellen in Abhängigkeit von Zelldichte und Proliferationsgeschwindigkeit

ändert.

Es wurden aus diesem Grunde die Aminosäuren- Konzentrationen im Überstand logarithmisch wachsender Zellen mit und ohne Zugabe von Glutamin untersucht, wobei die Zelleinsaat mit 0,2 Mill Zellen/ml halb so dicht gewählt wurde wie in der oben beschriebenen Testserie. Zugleich wurde dialysiertes FCS verwendet, um den Einfluß nicht identifizierter Inhaltsstoffe des nicht dialysierten FCS auszuschließen.

Die Ergebnisse sind in Tab. 4.10.7. als Prozent der zellfreien Medien dargestellt. Alanin und Ornithin waren in den Vergleichsmedien nicht vorhanden (ebenso teilweise Glutamin), ihre Angabe erfolgt deshalb in mmol/l.

Bei der gewählten Ausgangskonzentration von 0,2 Mill/ml lag die Zellzahl am 4. Tag (K 652) im selben Bereich wie bei der doppelt so hohen Konzentration zum Erzielen des konfluierenden Wachstums.

Demnach waren die Zellen bei den in Tab. 4.10.6. angegebenen Versuchen bereits in stationärem Wachstum.

Dies erklärt die z.T. deutlichen Konzentrationsunterschiede in beiden Versuchen. Entsprechend der Angaben von Patterson werden bestimmte Aminosäuren in der Proliferationsphase verbraucht, unter ungünstigen Wachstumsbedingungen jedoch von den Zellen freigegeben.

Bei den vorliegenden Versuchen war dies der Fall für Prolin bei CCL 227 und K 562, sowie Aspartat bei CCL 227.

Die Aminosäuren- Konzentrationen der Überstände waren zunächst deutlich erniedrigt, nach 2 Tagen war die Ausgangskonzentration von Prolin wieder erreicht, und nach 5 Tagen waren erhöhte (für ASP normalisierte) Spiegel zu messen. Den gegenteiligen Verlauf zeigt Asparagin: hier kam es bei den gleichen Zellen zunächst zur Produktion und anschließend zum Verbrauch.

Tab.4.10.7. Veränderung des Aminosäuren-Gehaltes in Kulturmedien von CCL227, K562, T 47 D nach 1,2 und 4 (K562) Tagen (Zellaussaat: 0,2 Mill/ml). AS-Gehalt in % der Medien (RPMI+dial.FCS; mit,ohne GLN). GLN,ALA,ORN in mmol/l.

AS (%o.Z.) (ALA,ORN:mmol/l)	CCL 227		K 562			T 47 D
	24 h	48 h	24 h	48 h	4 d	24 h
ASP	86	60	80	80	80	80
SER	79	71	79	50	3	75
ASN	200	200	220	180	33	100
GLU:						
Med.o.GLN	100	86	100	100	260	100
Med.m.GLN	120	185	120	185	260	100
GLN (mmol/l):						
Med.o.GLN	0	0	0	0	0,11	0
Med.m.GLN	1,7	1,3	1,4	1,2	0,11	1,9
PRO	55	83	67	111	183	100
GLY	100	100	100	143	140	71
ALA (mmol/l):						
Med.o.GLN	0,005	0,01	0,001	0,01	0,29	0,014
Med.m.GLN	0,05	0,1	0,02	0,08	0,29	0,04
VAL	100	100	88	65	11	65
ILE	100	100	84	65	35	63
LEU	100	100	79	66	26	71
ORN (mmol/l)	0,05	0,1	0,17	0,3	0,33	0,1
ARG	75	60	70	43	30	52

Die Glutamin-Konzentration hatte sich im K 562- Überstand nach fünftägiger Inkubations in Nährlösung mit und ohne GLN auf 0,11 mmol/l angeglichen.

Im Gegensatz zum konstanten Glycin-Spiegel bei der Verwendung nicht dialysierten Serums für K 562 stieg der Spiegel mit dialysiertem FCS kontinuierlich an. Entsprechende Unterschiede fanden sich bei anderen Aminosäuren oder Zellen nicht.

Die Untersuchungen zeigen weiterhin, daß der ausgeprägte

Substrat-Verlust, welcher bei konfluierend wachsenden Zellen gesehen wurde (Tab.4.10.6.), während der logarithmischen Proliferations-Phase in diesem Ausmaß noch nicht nachweisbar ist.

Beim Vergleich der Überstände von Zellen, welche mit und ohne GLN inkubiert worden waren, fanden sich unterschiedliche Konzentrationen nur von Alanin, Glutamin und Glutamat.

Offensichtlich infolge der Bioverfügbarkeit der Glutamin-Verbindungen kam es zu unterschiedlichen Glutamat-Spiegeln bei K 562-Zellen mit einer Inkubationszeit von 2 Tagen: die Substrate mit dem besten Zellwachstum (GLN, ALA-GLN) führten zu den höheren Glutamat-Spiegeln:

- Medium ohne GLN: 0,14 mmol GLU / l;
- Medium mit freiem GLN: 0,23,
- mit Acet-GLN: 0,20,
- mit ALA-GLN: 0,24,
- mit GLY-GLN: 0,21 mmol GLU / l.

Aus dem Einsatz von GLY-GLN resultierte ein erhöhter Glycin-Gehalt in K 562-Überstand von 150 % bzw. 314% nach 24/48 Std., sowie ein geringerer Abfall des Serins (93/57%).

ALA-GLN führte zum Anstieg des Alanins im K 562-Überstand auf 0,3 mmol/l nach 48 Std. und zu einem auf 214% erhöhten Glycin-Spiegel.

5. Diskussion

5.1. Diagnostische Routine - Methoden der Ernährungsmedizin

Die Einführung einer standardisierten Methode zur Quantifizierung des Ernährungszustandes Mitte der siebziger Jahre (Bistrrian, Blackburn) war Voraussetzung dafür, daß die Häufigkeit der Mangelernährung im stationären Bereich (Tab. 5.1.1.) erkannt werden konnte.

Tab. 5.1.1. Prävalenz der Malnutrition hospitalisierter Patienten
(verändert nach Guarneri, Roth 1985c)

Autor	Land	Patienten	Häufigkeit der Mangelernährung (%)
Bistrrian, 1976	USA	Allgem.-Chirurgische	50
Bistrrian 1976	USA	Allgem.-Internistische	44
Hill 1977	England	Allgem.-Chirurgische	25 - 40
Hill 1977	England	Entzündl. Darmerkrankg.	30 - 50
Warnold 1978	Schweden	Gefäß-Chirurgische	37
Willcutts 1978	USA	Allgem.-Chirurgische	65
Bessert-Stute1979	BR Deutschl.	Allgem.-Chirurgische	18
Gofferje 1979	BR Deutschl.	Allgem.-Internistische	51
Weinsier 1979	USA	Allgem.-Internistische	48
DeWys 1980	USA	Intern. Tumor (vor Zytost.)	31 - 87
Asplund 1981	Schweden	Allg.-Intern./Psychiatr.	30
Albiin 1982	Schweden	Allgem.-Internistische	22
Jensen 1982	Dänemark	Abdomin.-Chirurgische	28
Jensen 1982	Dänemark	Orthopädische	9
Roth 1982	Österreich	Chir. Tumor (präoper.)	55
Symreng 1983	Schweden	Abomin.-Chirurgische	25
Brodén 1984	Schweden	Allgem.-Chirurgische	17 - 47
Ollenschläger1984	BR Deutschl.	Allgem.-Internistische	20
Ollenschläger1984	BR Deutschl.	Intern. Tumor	70

Trotzdem ist es bisher noch nicht gelungen, eine differenzierte Ernährungsdiagnostik als Teil der klinischen Basisuntersuchung überall zu etablieren.

Dies liegt u.a. daran, daß zwar eine Vielzahl von Ernährungs-Indikatoren im Rahmen klinischer Studien gebräuchlich sind (Tab.5.1.2.), deren Erhebung und Interpretation in der klinischen Routine jedoch mit z.T. erheblichen Problemen verbunden ist (Guarneri, McLaren).

Ernährungs-Parameter für die klinische Routine müssen folgenden Ansprüchen genügen:

- korrekte und reproduzierbare Information über den globalen Ernährungsstatus, sowie über inadäquate Nährstoff-Versorgung (Defizit, Überangebot, Störung der Verstoffwech-selung);
- einfache und standardisierte Bestimmungsmethode;
- hohe Spezifität und Sensitivität;
- Instrument zur Therapieüberwachung;
- prognostische Relevanz.

Da zahlreiche pathologische Zustände den Substratstoffwech-sel ernährungsunabhängig stören, ist bis jetzt keine ein-zelne biochemische Kenngröße bekannt, die diese Anforderun-gen erfüllt. Vielmehr muß der Ernährungsstatus des Kranken mit Hilfe verschiedener Indikatoren eingeschätzt werden, deren Sensitivität und Spezifität bezüglich der Diagnose Malnutrition teilweise nur unzureichend charakterisiert sind. Darüber hinaus werden Ernährungsparameter häufig nicht unter solch standardisierten Bedingungen erhoben, wie dies für eine korrekte Interpretation notwendig wäre.

Tab.5.1.2. Diagnostische Parameter zur Erhebung
des Ernährungszustandes (verändert nach Roth 1985c)

Parameter	Durchführbarkeit, Probleme in der klinischen Routine
Anthropometrie	
- Optimales Körpergewicht	R
- Verlauf des Körpergewichtes	R
- Tricepshautfaldendicke	R, E
- Oberarmmuskelumfang	R, E
- Impedanzmessung	A, B, E (experimentell)
- Na / K - Verhältnis	A, S
Bilanzen	
- Stickstoff-Bilanz	A, K
- Harnstoff-Produktionsrate	K
- Kreatinin-Index	K
- 3-Methylhistidin-Umsatz	K, A, B
Plasmaprotein-Konzentrationen	
- Albumin	B, R
- Cholinesterase	B, R
- Präalbumin	A, B
- Transferrin	B
Aminosäuren-Konzentrationen	
- Plasma-Aminosäuren	A, B
- Muskel-Aminosäuren	A, B, E, S
Hautteste	
	R, B
Abk.:	
A	- großer apparativer und personeller Aufwand
B	- signifikante Beeinflussung der Ergebnisse durch ernährungsunabhängige Effekte
E	- Erfahrung (Reproduzierbarkeit hängt von standardisierten Untersuchungsmethoden ab)
K	- Komplettes Sammeln des Probenmaterials ist unerlässlich
R	- leicht durchführbare Routineuntersuchung
S	- schwierig (großer Untersuchungsaufwand)

5.1.1. Anthropometrische Parameter

Die einfachste Untersuchungsmethode, die Gewichtsmessung, versagt gerade beim kritisch Kranken häufig, da Schwankungen des Hydratationszustandes, z.B. als Folge der Malnutrition

(Moore, Symreng1985) oder im Rahmen von Infusionstherapie (Fan), Veränderungen der Körperzellmasse überlagern können. Darüber hinaus läßt die alleinige Beobachtung des Körpergewichtes keine korrekte Einschätzung des labilen Proteinbestandes zu, der immer wieder mit der Prognose schwerkranker Patienten in Verbindung gebracht wird (Bozzetti 1985, Hickman, Mullen). Die Plasmakonzentrationen von Enzymen und Funktionsproteinen, welche substratabhängig in der Leber synthetisiert werden (Feldmann), sind bei unzureichender Nährstoff-Zufuhr auch beim Übergewichtigen vermindert (Shetty).

Im Gegensatz zu der engen Korrelation zwischen Gewicht und Adipositas-bedingter Prognose läßt die einmalige Bestimmung des Körpergewichtes ohne Beobachtung des Gewichtsverlaufes keine Aussage über das Vorliegen einer Mangelernährung zu (Heymsfield 1987), insbesondere wegen der hohen Adipositas-Prävalenz unserer Bevölkerung.

Hingegen ist die prognostische Relevanz des Gewichtsverlustes umfassend belegt (Studley, Warnold). Für die Mehrzahl der onkologischen Prozesse gilt, daß die Überlebenszeit direkt mit dem Ausmaß des Gewichtsverlustes vor Beginn einer Tumortherapie korreliert (DeWys1980, Hickman). Einige Autoren konnten eine inverse Beziehung zwischen Gewichtsverlust und Therapierbarkeit des Tumorpatienten nachweisen (Rickard1983, Roth 1982a, Seltzer).

Die eigenen Resultate beweisen die klinische Bedeutung der Erhebung des Gewichtsverlaufes für die Einschätzung des Ernährungsstatus beim internistischen Tumorpatienten.

Es bestehen signifikante Korrelationen zur Menge der aufgenommenen Nährstoffe (Kap.4.4.-4.6.), zum Verlauf von Plasma - Albumin, - Cholinesterase und - Transferrin (Kap. 4.1.), sowie zum subjektiven Befinden ("Erschöpfung", Kap. 4.6.) onkologischer Patienten.

Voraussetzung für eine korrekte Interpretation des Gewichtsverlaufes ist die standardisierte Messung:

- durch Verwendung geeichter Waagen,
- in vergleichbarer Kleidung (Unterbekleidung, ohne Schuhe),
- zu identischer Tageszeit,
- unter Beachtung des Wässerungs-Zustandes.

Bei Nachweis eines Körpergewichtes unter 90% des Normalgewichtes (Ausnahme: konstitutionell bedingtes Gewicht), Angabe eines ungewollten Gewichtsverlustes von mehr als 5% innerhalb von 3 Monaten oder Vorliegen eines kontinuierlichen Gewichtsverlustes unter stationären Bedingungen ist der Patient mangelernährt.

Als weitere anthropometrische Kenngrößen werden Triceps-Hautfalte und Oberarm-Muskelumfang als Maß für Körperfett bzw. Muskelmasse empfohlen. Wegen schlechter Standardisierbarkeit, mangelnder Sensitivität gegenüber geringfügigen Veränderungen der Körper-Kompartimente (Heymsfield1987) und fehlender prognostischer Bedeutung (Brenner) sind sie als Screening-Methoden ungeeignet und nur bei ausgeprägter Malnutrition aussagekräftig (Nixon). Dies wird durch die fehlenden Beziehungen zu Gewichtsverlauf und Nährstoffaufnahme von Patienten mit Akuter Leukämie (Kap. 4.6.) unterstrichen.

5.1.2. Quantifizierung der Nahrungsaufnahme

Unzureichende spontane Nahrungsaufnahme ist eine vorrangige, wenn nicht die bestimmende Ursache für die Entwicklung von Mangelernährung beim Tumorpatienten, wie die eigenen Ergeb-

nisse an Kranken mit hämatologischen Prozessen vor und während onkologischer Chemotherapie zeigen (Kap. 4.4.-4.6.).

Meguid und Meguid (1985) konnten nachweisen, daß die Zeitdauer der verminderten Nahrungszufuhr (Inadequate oral nutrient intake period "IONIP": tägliche Energieaufnahme < 60% des berechneten Energiebedarfs) in der präoperativen Phase direkt mit Gewichtsverlust und der Häufigkeit postoperativer Komplikationen korreliert.

Für die Betreuung stationärer Patienten ist von Bedeutung, daß die spontane Nahrungsaufnahme häufig alleine durch den Krankenhaus-Aufenthalt vermindert wird, u.z. noch bevor aggressive Therapieformen angewandt werden (Bessert-Stute, Rich).

Insbesondere bei Patienten, die sich einer den Appetit beeinträchtigenden Therapie unterziehen müssen, gehört die kontinuierliche Dokumentation der Nahrungsaufnahme zum integralen Bestandteil der Ernährungsdiagnostik. Einer drohenden Malnutrition kann nur auf diese Weise rechtzeitig begegnet werden.

Außerdem ist die regelmäßige Selbstkontrolle der Nahrungsaufnahme eine Motivationshilfe für den Patienten. Es gelingt häufig bei Malnutrition allein durch diese Maßnahme, die spontane Nahrungszufuhr zu steigern, sofern dem Kranken die Notwendigkeit einer adäquaten Ernährung in angemessener Form vermittelt wurde ("Patienten-Schulung").

Für die richtige Einschätzung der Daten ist es unabdingbar, die Nährstoffaufnahme über einen ausreichend langen Zeitraum zu quantifizieren. Die Höhe der Nahrungszufuhr eines einzelnen Tages läßt wegen der großen intraindividuellen Tag-für-Tag-Schwankungen keine vernünftige Interpretation zu. Die Resultate von G.H.Beaton weisen darauf hin, daß ein Erhebungszeitraum von mehr als 6 Tagen notwendig ist, um das

Ernährungsverhalten ausreichend genau erfassen zu können: in seinen Studien lagen die Konfidenzintervalle für die Protein- Aufnahme bei einer 7-Tage-Beobachtung unter 25% (14 Tage: 17%), verglichen mit 63% bei einem einzigen Tag (3 Tage: 36%). Die von uns bei Patienten mit Akuter Leukämie nachgewiesenen Korrelationen zwischen Nährstoffzufuhr, Ernährungszustand und Befinden (Perioden von je 7 Tagen) bestätigen diese Auffassung.

Hingegen ist die mengenmäßige Erfassung der Nahrungsaufnahme durch Abwiegen der Kost offensichtlich nicht unbedingt nötig. Die Korrelation zwischen abgewogener Nahrung und Angabe der verzehrten Kost (in Haushaltsmaßen: "1 Glas Milch") ist bei geschulten Patienten und unter Verwendung von Nährstoff-Tabellen (Souci) für die Differenzierung zwischen inadäquater und angemessener Ernährung hinreichend (Adelson).

Dies galt für die untersuchten Tumorpatienten gerade bezüglich der Zusammensetzung der spontanen Nahrungsaufnahme. Bis auf eine geringe Bevorzugung von Fett gegenüber Kohlenhydrat als Energiesubstrat der zytostatisch behandelten Patienten unterschied sich die Kost- Zusammensetzung der anderen Untersuchungsgruppen (mangelernährte Tumor- und Nicht-Tumor-Patienten) nicht wesentlich von derjenigen der Normalbevölkerung (Kap.4.5.).

Zur Daten- Erfassung und -Auswertung der Nährstoff-Aufnahme bietet sich die Verwendung standardisierter Erhebungsbögen (Hoover, Krall, Pao) und Computerprogramme (Raab, Wheeler) an.

5.1.3. Bilanz-Untersuchungen von Protein-Metaboliten

5.1.3.1. Stickstoff-Bilanz

Die Bilanz zwischen Nährstoff- Aufnahme, -Einbau in den Organismus und -Verlust determiniert den Ernährungszustand.

Die Hauptmenge des täglichen Substratverlustes erfolgt durch Ausscheidung von Elektrolyten und Wasser, sowie von Metaboliten des Proteinstoffwechsels über Urin und Fäzes.

Für die Berechnung von Nährstoff-Bilanzen des Gesunden können obligatorische Verlustzahlen verwendet werden (Diem, Roth 1985c). Hingegen ist dies bei zahlreichen pathologischen Zuständen nicht möglich, da vielfach ein unkalkulierbar verstärkter Proteinabbau infolge von katabolen Umstellungen des Intermediärstoffwechsels (Schultis) auftritt. Demnach müssen Substrat-Verluste beim kritisch Kranken mengenmäßig erfaßt werden, um Ernährungstatus und Substratbedarf korrekt einschätzen zu können .

Dies gilt nicht für die fäkale Stickstoff-Ausscheidung zytostatisch behandelter Patienten, wenn keine Diarrhoen vorliegen, wie in Kap. 4.4. dargestellt wurde. Wir konnten erstmalig zeigen, daß es bei Verwendung der gebräuchlichsten onkologischen Therapie- Schemata nicht zu einem verstärkten Stickstoff- Verlust über die Fäzes kommt, welcher eine Stuhl- Analyse dieser Patienten notwendig machen würde.

Voraussetzung für die korrekte Erstellung der Stickstoff-Bilanz (Kap. 3.5.) ist das quantitative Sammeln des Urins. Für die klinische Routine kommt erschwerend hinzu, daß die Proteinzufuhr quantifiziert werden muß und das analytische Verfahren nicht überall verfügbar ist.

Die Methode ist deshalb nicht generell verwendbar, obwohl mit ihrer Hilfe der Ernährungs- Status des Tumorpatienten gut charakterisiert werden kann (Kap.4.4.).

Alternative Verfahren sind die Bestimmung der Harnstoff-Produktionsrate (Roth 1987), sowie des Kreatinin- Längen-Index "CHI" (Blackburn). Beide Methoden wurden bisher während onkologischer Chemotherapie noch nicht auf ihre Zuverlässigkeit überprüft. Die hepatotoxischen Effekte einiger Zytostatika (Perry) schränken die Verwendung der Harnstoff-Produktionsrate ein.

5.1.3.2. Kreatinin-Längen-Index (CHI)

Der Vergleich des CHI vor und nach Beendigung eines Chemotherapie-Zyklus läßt einen direkten Rückschluß darauf zu, ob der Ernährungszustand durch diese Maßnahme in Mitleiden-schaft gezogen wurde:

In den eigenen Untersuchungen (s. Kap. 4.4.) hatten nur Pa-tienten ohne Gewichtsverlust einen unveränderten Index. Ein erniedrigter CHI wurde ausschließlich in Fällen mit stark negativer Stickstoff-Bilanz gemessen, jedoch lagen keine direkten quantitativen Beziehungen vor. Die Identifizierung einer Katabolie als Begleiterscheinung einer aggressiven Tumorthherapie ist also mit Hilfe beider Kenngrößen möglich. Sie können diagnostische Hilfen sein, wenn der Gewichtsver-lauf verfälscht wird, z.B. durch Zufuhr hoher Flüssig-keitsvolumina.

Während der Anwendung von Zytostatika ist die Erhebung des CHI für die Interpretation des Ernährungszustandes nicht sinnvoll, da es zu ausgeprägten Schwankungen der Kreatinin-Ausscheidung kommt, welche nicht mit Gewichtsverlauf und Nährstoff-Aufnahme korrelieren. Die Gründe hierfür sind un-klar; als Ursache könnte ein akut einsetzender Proteinkata-bolismus der Muskulatur diskutiert werden. Unsere Ergebnisse

bestätigen die von Shenkin und Mitarbeitern an chirurgischen Patienten erhobenen Befunde über die mangelnde Reliabilität des Kreatinin-Längen-Index im Rahmen des Streß - Stoffwechsels.

5.1.4. Kurzlebige Plasmaproteine

5.1.4.1. Spezifität von Plasmaproteinen für die Ernährungsdiagnostik

In den vergangenen Jahren ist eine nahezu unüberschaubare Anzahl von Arbeiten publiziert worden, in denen der Ernährungszustand und die Effektivität von Regimen zur künstlichen Ernährung anhand der Plasmakonzentrationen von Proteinen mit kurzer Halbwertszeit interpretiert wurden (z.B. Albiin, Apelgren, Bistrián, Blackburn, Bozzetti, Coody, Dempsey 1988, Gofferje, Weinsier; s. auch Tab. 5.1.3).

Hierbei wurden vorrangig Albumin, Transferrin und Präalbumin verwendet; zum einen wegen der weit verbreiteten Verfügbarkeit der beiden erstgenannten Parameter als Bestandteil der Routine-Analytik, zum anderen wegen der Korrelationen zu kurzfristigen Veränderungen des Ernährungszustandes (Schmoz). Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Plasmaspiegel dieser Kenngrößen von verschiedenen ernährungsunabhängigen Faktoren beeinflußt werden.

So kommt es im Postaggressionsstoffwechsel, z.B. nach operativem Trauma (Shenkin), bei Infektion (Merritt 1985) und nach Herzinfarkt (Ollenschläger 1981) unabhängig vom Ernährungszustand zum Abfall von Albumin, Präalbumin und Transferrin zugunsten einer vermehrten Synthese von Akute-Phase Proteinen (Werner, Minchin Clarke).

Vergleichbare Veränderungen wurden bei progredientem Tumorstadium beschrieben (Koch, Mider, Peden, Steinfeld, Milano). Die vorgelegten eigenen Ergebnisse (Kap. 4.2.) zeigen, daß auch bei hämatologischen Neoplasien mit und ohne zytostatische Behandlung häufig mit einem Anstieg der Akute-Phase-Proteine zu rechnen ist.

Es liegt also auch bei einem Teil dieser Patienten eine Stoffwechsellage im Sinne des Postaggressionssyndroms vor (s. Kap. 5.1.5.).

Als auslösende Faktoren sind neben den Abwehrreaktionen des tumortragenden Organismus die unspezifische zellschädigende Wirkung der Zytostatika, sowie Therapiekomplikationen (Mucositis, Sepsis) anzunehmen.

Das unspezifische Verhalten der kurzlebigen Plasmaproteine (Lundholm 1980, Raines) macht die Interpretation des Ernährungszustandes mit ihrer Hilfe von standardisierten Untersuchungsbedingungen abhängig, die in der klinischen Praxis häufig nicht gegeben sind. Z.B. fanden wir uneinheitliche Veränderungen der Plasmaspiegel nach Applikation einer bestimmten Zytostatika-Kombination bei identischen Patienten an verschiedenen Tagen.

Dies erklärt die z.T. widersprüchlichen Ergebnisse zur Verwendbarkeit der Funktionsproteine (s. Tab. 5.1.3.).

5.1.4.2. Ernährungsabhängige Plasmaproteine für die Routine-Diagnostik

Präalbumin wird als die sensitivste Kenngröße angesehen. Das Protein reagiert aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit schneller auf Änderungen der Nährstoff-Verfügbarkeit als Albumin. Es wird offensichtlich auch weniger durch ernährungs-unabhängige Faktoren beeinflusst als Transferrin.

Tab.5.1.3. Publiizierte Korrelationen zwischen Plasmaproteinen und Veränderungen des Ernährungszustand (E: Einzelbestimmungen, sonst Verlaufsbeobachtungen)

Proteine/Korrel.			Diagnose	Besonderheiten	Autor
ALB	TRA	PRÄ			
a) Chirurgische Patienten					
		+	Unfall-Chir.	Sonde	Bastow
s	s	+	Allg.Chir.	Inf.	Church
+	-		Chir. TU	präop.	Dionigi
	+	+	Allg.Chir.	Inf., Sonde	Fletcher
s, sE			Allg.Chir.		Forse
-	+	+	Allg.Chir.	präop., Inf.	Müller
	+E		Allg.Chir.	Inf.	Roza
-	-		Allg.Chir.	akut postop., Inf.	Shenkin
-E	-E	s, sE	Allg.Chir.	postop., Inf	Young
b) Intern., pädiatr. Patienten					
-E	+E		Anorexia nerv.		Bentdal
	-	+	Intern.TU	Inf.	Bourry
+	+		Intern. TU		Harvey
-E			Päd. TU		Merritt
-E	-E		Intern.TU		Nixon
-	-	+	Akute Leukämie	KM-Transplant.	Reed
-	s	+	Adipositas	Reduktionsdiät	Shetty
-	+	+	Allg.Intern.	Inf., Sonde	Tuten
-			Akute Leukämie	KM-Transplant.	Weisdorf
Abk:					
+ - enge Korrelation					
s - schwache Korrelation					
- - keine Korrelation					
E - Einzelbestimmungen der Plasmaproteine					
Inf.- Analyse während Infusionstherapie					
Sonde - Analyse während Sondenernährung					

Die Verwendbarkeit von Präalbumin für die Routine-Diagnostik ist jedoch eingeschränkt, da seine Bestimmung nicht in allen Laboratorien möglich ist.

Albumin ist bei Unterernährung signifikant erniedrigt, seine lange Halbwertszeit von 20 Tagen macht es jedoch zur Überwachung kurzfristiger Substratveränderungen ungeeignet.

Die eigenen Ergebnisse an hämatologischen Patienten (Kap. 4.1.) stehen hierzu nicht im Gegensatz, da der Beobachtungszeitraum deutlich länger gewählt war als in Studien, welche keinen Effekt einer Verschlechterung des Ernährungszustandes auf die Plasmaspiegel nachweisen konnten.

Durch die strikten Einschlußkriterien (keine Infusionstherapie, intakte Leberfunktion, keine renalen oder intestinalen Verluste) wurde ein Großteil der bekannten ernährungsunabhängigen Einflüsse ausgeschlossen. Dies erklärt die mit 70% der Fälle gute Übereinstimmung zwischen Gewichtsverlust und pathologisch erniedrigter Albumin-Konzentration am Ende der Beobachtungsphase in unserem Kollektiv.

Der Anteil der richtig positiven Ergebnisse (Albumin-Erniedrigung bei Gewichtsverlust) stieg auf über 80%, wenn man diejenigen Patienten mitberücksichtigte, deren Plasmakonzentrationen zwar im Normbereich, jedoch um mehr als 10% niedriger als zu Beginn der Beobachtung lagen.

Insgesamt veränderte sich der Anteil von Beobachtungen mit pathologisch erniedrigten Albuminspiegeln ($< 3,35 \text{ g/l}$) bei Gewichtsverlust von 25% auf 75%, bei Zunahme von 43% auf 9%.

Den gleichen Trend zeigte Transferrin (Norm $> 200 \text{ mg/dl}$): 40% auf 85%, bzw. 43% auf 13%. Der prozentuale Konzentrationsabfall ist mit ca. 17% der Ausgangskonzentration über 4 Wochen Gewichtsverlust identisch.

Das wesentliche Problem bei der Verwendung von Transferrin liegt im hohen Anteil an falsch positiven bzw. negativen Ergebnissen (Roza), wie sich auch bei den eigenen Untersuchungen herausstellte. Die pathologischen Plasmaspiegel bei normalem Ernährungszustand waren mit 22% ca. fünfmal häufiger als bei Albumin, während die falsch negativen Ergebnisse mit 29% gleich hoch waren.

Die Zuverlässigkeit der Plasmaproteine bessert sich deutlich, wenn man anstelle der von Blackburn ursprünglich vorgeschlagenen Einstufung in "nicht / moderat / stark mangelernährt" anhand der absoluten Plasmaspiegel den Konzentrationsverlauf der Proteine berücksichtigt:

In der vorliegenden Studie kam es jedoch bei nahezu 95% der Beobachtungsphasen mit Gewichtsverlust zum Konzentrationsabfall von Albumin und / oder Transferrin.

Eine Alternative zu Albumin und Transferrin stellt die Verlaufsbeobachtung der Serum-Cholinesterase dar. Das Enzym hat mit ca. 24 Std. die kürzeste Halbwertszeit, ist Bestandteil der klinischen Routinebestimmungen und reagiert prompt auf Veränderungen des Ernährungsstatus (Bozzetti).

Aktivitätsänderungen infolge des Streßstoffwechsels sind nicht bekannt. Die eigenen Ergebnisse sprechen eher dagegen, da Patienten mit malignen Erkrankungen und solche mit Sepsis häufig die typischen Stoffwechsellumstellungen des Postaggressionssyndroms aufweisen.

Aufgrund der breiten Streuung des Referenzbereiches der Cholinesterase-Aktivität ist die Einschätzung des Ernährungszustandes anhand von Einzelwerten ohne Verlaufskontrolle nur eingeschränkt möglich. Dies gilt allerdings auch für die anderen untersuchten Plasmaproteine. Als Screening-Methode zum Nachweis einer latenten Malnutrition eignen sie sich nur bei kombinierter Bestimmung mehrerer Proteine (Albumin + Transferrin /Cholinesterase).

Unsere Ergebnisse zeigen erstmalig die Korrelationen zwischen den Verläufen von Cholinesterase, Transferrin und Körpergewicht. Sie bestätigen bereits erhobene Befunde über die enge Beziehung zwischen den absoluten Konzentrationen von Albumin und Cholinesterase (Bulakh, Stefeneli). Auf erniedrigte Cholinesterase-Aktivitäten bei kritisch Kranken ist vereinzelt hingewiesen worden (Cantoni, Gault, Khan,

Strauss). Die Daten von Cantoni weisen auf eine hohe prognostische Wertigkeit bezüglich der Mortalität hin. Keine dieser Arbeiten stellte Beziehungen zum Ernährungszustand der untersuchten Patienten auf.

Das Enzym zeigte in unserer Analyse von allen Proteinen die engste Korrelation zum Gewichtsverlauf. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die Cholinesterase dem Präalbumin als zuverlässiger Ernährungsindikator gleichwertig ist. Die große Streubreite des Referenzbereiches läßt jedoch nur seine Verwendung als Verlaufsparemeter - unter Berücksichtigung der bekannten Einflüsse hepatischer Erkrankungen, von Alkohol und Kontrazeptiva auf das Enzym (Nomura, Lepage) - sinnvoll erscheinen.

Die Ergebnisse zur Verwendung der Plasmaproteine Albumin, Transferrin und Cholinesterase als Ernährungsindikatoren bei Tumorpateinten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Unter den beschriebenen standardisierten Untersuchungsbedingungen zeigen die Konzentrationsänderungen der Parameter eine enge Korrelation zum Verlauf des Körpergewichtes, wobei Cholinesterase die engste Beziehung aufwies.
2. Die Einschätzung des Ernährungszustandes anhand der bekannten Referenzbereiche der Plasmaproteine führt wesentlich häufiger zu Fehldiagnosen als bei Berücksichtigung der Konzentrationsverläufe. Bei einem Abfall von 10% der Ausgangswerte und mehr muß eine behandlungsbedürftige Beeinträchtigung des Ernährungszustandes angenommen werden.
3. Die Diagnose Mangelernährung kann weder anhand des Körpergewichtes ohne Beobachtung des Gewichtsverlaufes ausgeschlossen werden, noch aufgrund der Plasmaspiegel eines einzigen labilen Proteines.

4. Vielmehr eignet sich die gleichzeitige Bestimmung von Albumin und Transferrin zur Screening-Untersuchung. Sie wies in über 80% korrekt auf das Vorliegen einer Mangelernährung hin; die zusätzliche Analyse der Cholinesterase verbesserte die Zuverlässigkeit auf über 90%.

5. Zur Verlaufkontrolle des Ernährungszustandes reicht in der klinischen Praxis die Analyse von Albumin gemeinsam mit Cholinesterase oder Transferrin aus. Die Konzentrationsänderungen korrelierten in 95% der Fälle mit dem Gewichtsverlauf.

Copyright 1989 - 2023 ollenschlaeger.de

5.2. Aminosäuren als Ernährungsindikatoren

5.2.1. Veränderungen des plasmatischen Aminosäuren-Musters bei onkologischen Erkrankungen

Die freien Aminosäuren im Plasma sind wiederholt zur Charakterisierung des Ernährungszustandes und des Proteinmetabolismus beim kritisch Kranken empfohlen worden.

Sie dienen vor allem zur Überwachung der künstlichen Ernährungstherapie bei Erkrankungen, welche durch Imbalancen der Aminosäuren-Zusammensetzung von Plasma und Organen gekennzeichnet sind (Askanazi, Böhles, Druml, Egberts, Fischer, Schuster).

Außerdem läßt sich mit ihrer Hilfe nachweisen, ob bei einem mangelernährten Patienten eine isolierte Protein- Malnutrition oder ein generalisierter Protein- Energie- Mangel vorliegt (Abumrad).

Protein-Energie-Defizit führt zur Minderung der Plasmakonzentrationen essentieller Aminosäuren, vor allem von Valin, Leucin, Isoleucin, Cystin, Phenylalanin. Von den nicht-essentiellen sind Alanin, Tyrosin, Arginin, Citrullin erniedrigt, während Glycin und Serin ansteigen (Swenseid, Munro). Isolierter Proteinmangel induziert einen deutlichen Anstieg der Alanin-Konzentration im Plasma (Adibi 1968).

Die klinische Bedeutung der Aminosäuren-Bestimmung in Plasma und Geweben ist in letzter Zeit durch Studien unterstrichen worden, die auf eine Verbindung zwischen Aminosäuren-Imbalanzen bei kritisch Kranken und ihre Prognose hinweisen (Roth 1982b).

Besondere Relevanz soll dabei dem Glutaminstoffwechsel zukommen, der mit Regulation der muskulären Proteinsynthese (Rennie), Aktivität des Immunsystems (Kafkewitz) und funktioneller Integrität der Darmmucosa (Fox) in Zusammenhang gebracht wurde.

Tab.5.2.1. Imbalanzen der Plasma-Aminosäuren bei Tumorpatienten im Vergleich zu Fasten, Protein-Kalorien-Malnutrition (MN) und Sepsis (Sep) - (H:erhöhte Spiegel;T:erniedrigte /im Vergleich zu Gesunden) MN-Daten: Holm,Sep: Roth 1987

AS	Malignome		Fasten		MN	Sep
	erhöht (H)	erniedrigt (T)	60h	5 Wch		
TAU		LE,GI				
ASP	V					
THRE		AL, MK, VM, BK, GIm, ÖS	T	H	T	T
SER	EM	CL, BK, ML, VM	T	H		T
GLU	PK, MK, BK, ML, V, GIm, ÖS, EM		T			
GLN	GI	GIm, V, ÖS, EM				T
PRO		AL, BK, ML, GIm, ÖS				T
GLY		VM, BK, GIm, V	T	H	H	T
ALA	V	AL, VM, BK, , ÖS	T	T		T
VAL	V, GI*, ÖS	V, BK, ML, GIm, VM, EM	T	H	T	T
CYS	MK	V, EM	T	T	T	
MET	GI	AL, BK, GIm, V, VM, EM	T		T	H
ILE	V, GI, ÖS	V, VM, EM	H	T	T	T
LEU	GI*, ÖS	V, VM	H	T	T	
TYR	V, ALL, MK, GI*, EM		T		T	
PHE	V, V, ALL, GI, EM				T	H
ORN	LE, GIm, EM,	BK, ML	T	T	T	
LYS	V, GI*	V, ÖS, VM, EM			T	T
HIS		MK, AL, BK, ML, GIm, ÖS, V, VM, EM		T	T	T
ARG	GI, ÖS	GIm, VM	T	T	T	T

Abkürzung	Prozess	Autor
AL	Akute Leukämie	Rudman
ALL	Ak. lymph. Leuk.	Zakaria
BK	Bronchial-Karzinom	Knauff
CL	Chronische Leuk.	Lee
GI	Gastrointest. TU	Fürst 1979
GIm	GI-TU mit Metastasen	Fürst 1979
GI*	Std. I, II-III: Norm, IV: niedr.	Müller 1981
GI*	Std. I-III: Norm, IV: hoch	Müller 1981
LE	Leukämie (versch.)	Lee
		McMenamy
MK	Mamma-Karzinom	Roth 1984
ML	Malignes Lymphom	Knauff
ÖS	Ösophagus-Karzinom	Burt 1982
PK	Pankreas-Karzinom	Castro-Bello
V	Verschiedene	Clarke
		Haug
		Kokolis
VM	Verschiedene - mangelernährt	Bennegard
		Fürst 1979
EM	Eigene Ergebnisse - mangelernährt	

Beim Tumorpatienten wird die Interpretation der Plasma-Aminosäurespiegel dadurch erschwert, daß es in unterschiedlichem Ausmaß zu Abweichungen von den Referenzbereichen Gesunder kommt, s. Tab. 5.2.1. (Übersicht bei Holm).

Die eigenen Ergebnisse stimmen mit den publizierten Daten darin überein, daß es - unabhängig vom Ernährungszustand der Patienten - zu typischen Veränderungen der Aminosäure-Zusammensetzung im Blut von Tumorpatienten kommt (Kap. 4.2.). Regelhaft erhöht sind Phenylalanin, Tyrosin, Glutamat und Aspartat, erniedrigt Taurin, Threonin, Glutamin, Prolin, Glycin, Histidin.

Für die übrigen Verbindungen liegen uneinheitliche Ergebnisse vor. Die Interpretation der Daten wird dadurch erschwert, daß in fast allen Studien bezüglich Tumorart, Stadium der Erkrankung, Tumorthherapie und Ernährungszustand sehr heterogene Kollektive untersucht wurden.

Aufgrund einer faktorenanalytischen Beschreibung der Beziehungen zwischen den einzelnen Aminosäuren vermutet Holm, daß die glukogenen Aminosäuren Alanin, Threonin, Serin und Glyzin beim Tumorpatienten im allgemeinen kovariieren.

Die eigenen Daten stützen diese These nicht; allerdings ist die Stimulation der Glukogenese des tumortragenden Organismus offensichtlich nicht obligat (Heber, Holroyde, Levin, Lundholm, Waterhouse).

Die bekannten gleichgerichteten Veränderungen der verzweigt-kettigen Aminosäuren waren auch bei der eigenen Studie zu sehen. Obwohl die absolute Konzentration von Leucin in Übereinstimmung mit anderen Autoren (s. Tab.5.2.1.) nicht erniedrigt war, bestand eine enge Korrelation zwischen den relativen Konzentrationen von Valin und Leucin.

Eine schlüssige Erklärung für den Abfall der verzweigt-kettigen Aminosäuren beim Tumorpatienten gibt es z.Zt. nicht,

da er sowohl bei gutem, als auch bei schlechtem Ernährungszustand nachgewiesen wurde und darüber hinaus nicht regelmäßig auftritt. Die Annahme, daß die partielle Insulinresistenz einzelner Tumorpatienten der wesentliche Faktor sei (Heber 1982, Lundholm 1981), erscheint nicht gerechtfertigt zu sein (Holm).

Der Vergleich mit den für Mangelernährung oder Sepsis typischen Veränderungen der Aminosäuren-Konzentrationen zeigt, daß die bei Tumorpatienten gefundenen Pattern kein typisches Malignom-Muster darstellen, sondern durch eine Kombination von Malnutritions- und Streß-Einflüssen zustande kommen.

Diese Vorstellung wird durch die durchweg negativen Korrelationen zwischen Akute-Phase-Proteinen und der Aminosäuren-Summe (Tab. 4.2.6.) gestützt.

Daß die Beziehungen wesentlich schwächer ausgeprägt sind, als die inverse Korrelation zwischen Präalbumin und den Akute-Phase-Proteinen, steht hierzu nicht im Widerspruch. Bekanntlich hängen die Konzentrationsschwankungen der kurzlebigen Plasmaproteine bei Stoffwechselstreß zeitlich und quantitativ eng voneinander ab (Ollenschläger 1981).

Dies ist bezüglich der quantitativen Beziehungen zwischen Akute-Phase-Proteinen und Aminosäuren nicht der Fall, wie wir in einer Untersuchung über die Veränderungen von C-reaktivem Protein (CRP) und Aminosäuren nach Zytostase-Therapie zeigen konnten (Jansen).

Bei Patienten mit erhöhten Phenylalanin-Spiegeln lag gleichzeitig CRP über den Referenzbereichen, das Ausmaß der Konzentrationsanstiege war jedoch nicht miteinander verbunden. Erwähnenswert ist, daß diese Streßindikatoren primär bei Patienten mit prognostisch ungünstigem Krankheitsverlauf erhöht waren.

Im Gegensatz zu publizierten Resultaten (Brennan, Burt, Zakaria, Zenz) fanden wir keine typischen Veränderungen nach zytostatischer Therapie, insbesondere keinen regelmäßigen Anstieg von Phenylalanin. Es ist allerdings auch nicht zu erwarten, daß die verschiedenen onkologischen Therapieschemata bei ganz differenten Wirkungsmechanismen einen einheitlichen Effekt auf den Aminosäuren-Stoffwechsel haben.

Zusammenfassend sind die Plasmakonzentrationen der freien Aminosäuren für eine korrekte Einschätzung des Ernährungszustand von Tumorpatienten nicht geeignet.

Copyright 1989 - 2023 ollenschlaeger.de

5.2.2. Postaggressionsstoffwechsel bei Tumorpatienten: Einfluß auf den Aminosäuren-Stoffwechsel

Ein Postaggressionsstoffwechsel (Schultis) bildet sich immer dann aus, wenn der Organismus einer Aggression entgegenwirken muß.

Diese stereotype Umstellung des Intermediärstoffwechsels nach Traumata, Myokardinfarkt, bei Sepsis, ist unter verschiedenen Bezeichnungen bekannt geworden (Schultis 1982), z.B. als Akute-Phase-Reaktion, vegetative Gesamtumschaltung (Hoff 1932), Adaptations-Syndrom (Selye 1935), Notfallreaktion (Cannon 1939), Postaggressions-Syndrom (Leriche 1954).

Charakteristische Befunde sind u.a. die Mobilisierung freier Aminosäuren aus der Muskulatur, negative Stickstoffbilanz, verstärkte Gluconeogenese, vermehrte hepatische Synthese von Akute-Phase-Proteinen bei gleichzeitig verminderter Produktion von Transportproteinen, stimulierte Lipolyse, Leukozytose, Fieber, Anorexie (Askanazi, Kern, Ollenschläger 1981, Shenkin, Starnes).

Als Ursache wurden ursprünglich endokrine Einflüsse (Anstieg der Catecholamine, Glucocorticoide) in Stressituationen verantwortlich gemacht (Moore 1957). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, daß die Umstellungen des Proteinmetabolismus hormonunabhängig zustande kommen (Wannemacher), u.z. gleichzeitig mit der Sekretion eines humoralen Mediators aus phagozytierenden Granulozyten, genannt LEM (Leucocytic Endogenous Mediator).

In letzter Zeit sind die für die Stoffwechselumstellungen der Akute-Phase-Reaktion verantwortlichen Mediatoren klarer definiert worden. Demnach handelt es sich dabei um die Zytokine Interleukin 1 (IL1), Tumor-Nekrose-Faktor-alpha / Cachektin (TNF) und evtl. Interleukin 6 / Interferon β_2 (IL 6) (Baracos, Beutler, Klasing, Starnes, Warren 1987/88).

Tab. 5.2.2. Stoffwechsel-Änderungen, welche durch den Einfluß von Zytokinen erklärt werden (nach Klasing, Warren 1988)

Parameter	Reaktion	Verantwortliche Zytokine
<u>Gesamt-Organismus</u>		
Spontane Nahrungsaufnahme	H	IL-1, TNF
Grundumsatz	S	IL-1, TNF
Körpertemperatur	S	IL-1, TNF, IF _γ
<u>Glucose-Stoffwechsel</u>		
Glucose-Oxidation	S	IL-1, TNF
Gluconeogenese	S	IL-1, TNF
<u>Fett-Stoffwechsel</u>		
Lipoproteinlipase-Aktivität	H	IL-1, TNF, IF _γ
Fettsäurensynthese (Adipocyt)	H	TNF, IF _γ
Lipolyse (Adipocyt)	S	
Hepatische Triglycerid-Synthese	S	TNF
Hepatische Cholesterin-Synthese	S	TNF
<u>Protein-Stoffwechsel</u>		
Hepatische Aminosäuren-Aufnahme	S	TNF
Synth. von Akute-Phase-Prot. (Leber)	S	IL-1, TNF, IL-6
Abbau von Muskel-Protein	S	IL-1
<u>Mineral-Stoffwechsel</u>		
Metallothionein-Synthese (Leber)	S	IL-1
Coeruloplasmin-Synthese (Leber)	S	IL-1, TNF
Hypoferrämie	S	IL-1, TNF
<u>Hormon-Freisetzung</u>		
Corticosteroid-Freisetzung	S	IL-1, IL-6
Thyroxin-Freisetzung	H	IL-1
Glucagon-Freisetzung	S	IL-1, TNF
Insulin-Freisetzung	S	IL-1
Abk.: H - Hemmung S - Stimulation IF _γ : Interferon gamma IL: Interleukin TNF: Tumor-Nekrose-Faktor alpha		

Die molekularen Mechanismen sind z.Zt. nur in Ansätzen bekannt (Torti). Der aktuelle Wissensstand über Stoffwechsel-Änderungen, die durch den Einfluß von Zytokinen erklärt werden, ist in Tab. 5.2.2. zusammengefaßt.

Aus den eigenen und publizierten Daten über erhöhte Plasmakonzentrationen der Akute-Phase-Proteine bei onkologischen Erkrankungen kann geschlossen werden, daß die Anwesenheit eines malignen Tumors oft zu den Stoffwechselumstellungen des Postaggressionssyndroms führt.

Interessanterweise wurden hohe TNF- Spiegel besonders häufig bei Tumorarten nachgewiesen, für die Anorexie und Kachexie typische klinische Zeichen sind, z.B. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Ovarialkarzinom (Balkwill).

Dies stützt die These, daß Anorexie und Kachexie onkologischer Patienten keine tumorspezifischen Erscheinungen sind.

Viel eher ist anzunehmen, daß es sich um die Auswirkungen eines entgleisten Postaggressionssyndroms handelt. Vermutlich induziert ein maligner Tumor die Zytokinproduktion als Teil der immunologischen Reaktion des Wirtsorganismus (Kern). Bei progredienter Erkrankung wird die Immunabwehr ineffektiv, die Zytokin-Synthese persistiert hingegen und führt zu den o.a. Umstellungen des Intermediär- Stoffwechsels. Es mehren sich z.Zt. die Hinweise, daß diese Hypothese die übereinstimmenden metabolischen Veränderungen bei Tumorleiden, Infektionen und Trauma (Fong, Pomposelli) erklären könnte.

Die bisher in ihrer Ursache nicht geklärten Aminosäuren-Imbalancen im Plasma von Tumorpatienten weisen - wie oben diskutiert - in mancher Hinsicht Parallelen zu den Veränderungen auf, welche für die Akute-Phase-Reaktion typisch sind.

Durch den therapeutischen Einsatz von rekombinantem humanem TNF konnte der Frage nachgegangen werden, ob es beim Menschen nach TNF- Applikation zu den entsprechenden Verschiebungen im Aminosäuren- Muster kommt (Kap. 4.2.).

Zur Zeit sind nur zwei Publikationen aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, zur selben Fragestellung bekannt (Warren 1987, Starnes), deren Ergebnisse mit den eigenen Daten z.T. völlig übereinstimmen.

In allen Fällen kam es nach Gabe von huTNF in Dosierungen zwischen $0,3-1,5 \times 10^6$ huTNF/m² KOF (Köln) und $4-8 \times 10^6$ U (New York) zum Abfall der Plasma-Aminosäurensuppe von Ausgangswerten um 2,4 / 2,7 mmol/l (NY/K) auf 1,6/1,7 mmol/l. Diese Entwicklung ist unabhängig von der Art der Erkrankung, der Form der TNF- Applikation (subcutan, intratumoral, Kurzinfusion oder Dauer- Infusion) und der Höhe der Flüssigkeitszufuhr. Die in Köln untersuchten Patienten erhielten unterschiedliche Flüssigkeits- Volumina infundiert, die z.T. zur Hämodilution führten - kenntlich am Abfall der Albumin-Spiegel und des Hämatokrits innerhalb von 24 Std.

Die Interpretation der Aminosäuren-Imbalanzen nach TNF-Gabe erfolgte aus diesem Grunde anhand der relativen Aminosäuren-Konzentrationen - bezogen auf die Gesamtsumme -, wie von Grünert vorgeschlagen.

Statistisch signifikante Abweichungen von den relativen AS-Konzentrationen vor Therapiebeginn fanden sich für Taurin, Glutamat, Cystin, Phenylalanin (relative Konz. erhöht); Threonin, Serin, Methionin, Isoleucin, Leucin (rel. Konz. erniedrigt). Arginin und Ornithin verhielten sich invers: Anstieg (Abfall) von ORN (ARG) bis zur 2.-4. Stunde; danach Abfall (Anstieg) unter (über) die Ausgangsrelationen.

Die ausgeprägtesten Veränderungen wurden im allgemeinen zwischen der 2. und 4 Std. nach Therapiebeginn, d.h. zum Zeitpunkt der maximalen Aminosäuren-Depression gemessen. Im Anschluß daran kam es meistens zu einer Rückbildung der Imbalanzen bis zur 24. Std.

In einem Fall wurde eine TNF- Dauerinfusion über 19 Stunden verabreicht, hier persistierten die Veränderungen über das Ende der Beobachtungszeit hinaus.

Die metabolischen Effekte von TNF verlaufen parallel zu den klinischen Nebenwirkungen: Fieber und Blutdruckdysregulation sind zur Zeit der maximalen Stoffwechsel- Imbalancen am stärksten ausgeprägt und halten am längsten bei Dauerinfusion an.

In Übereinstimmung mit Starnes und Warren stiegen die Cortisol- Spiegel der Patienten gegenläufig zum physiologischen Tagesrhythmus von 8-12 ug/ml morgens auf 18-32 ug/ml zur Mittagszeit an, die Blutkonzentrationen von Insulin und C-Peptid sowie Glucose veränderten sich nicht. Zusätzliche übereinstimmende Befunde waren erniedrigte Zink- und Eisenspiegel mit langsamer Rückbildung der Eisen- als der Zink-Depression.

Die den beobachteten Veränderungen der Aminosäuren-Muster zugrunde liegenden Mechanismen sind weitgehend unklar. Die akute energetische Verstoffwechselung im Rahmen des beschriebenen Hypermetabolismus nach TNF-Applikation (Starnes) könnte ein Grund sein.

Parallel dazu kommt es zu deutlicher Stimulation der Ganzkörper- Proteinsynthese, welche u.a. wohl die vermehrte hepatische Proteinproduktion charakterisiert. Der stereotype Abfall der Plasma-Aminosäuren ist kann teilweise durch eine akut einsetzende Substrat- Aufnahme durch die Leber erklärt werden (Warren88), welche u.a. zugunsten der Synthese von CRP erfolgen wird (Warren87).

Obwohl nach TNF-Gabe ein Dosis-abhängiger Aminosäuren-Efflux aus der Muskulatur entsteht (insbesondere von Glutamin und Alanin), konnte ein statistisch signifikanter Anstieg des Ganzkörper- Proteinkatabolismus nicht nachgewiesen werden.

In welche Organe außer der Leber die Aminosäuren abfließen, bedarf weiterer Klärung; so ist z.B. an einen erhöhten Ver-

brauch durch das aktivierte Immunsystem zu denken.

Bisher noch nicht beschrieben wurden die Imbalancen des relativen Aminosäurenmusters nach TNF-Gabe, welche erstaunlich gut mit den bei Tumor-Patienten, bzw. im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion beschriebenen Veränderungen übereinstimmen. Die Ergebnisse könnten darauf hinweisen, daß diese bislang nicht zu erklärenden Konzentrationsänderungen durch chronische Zytokin-Effekte unterhalten werden.

Taurin ist dabei die einzige Verbindung mit abweichendem Verhalten. Sie stellt nach Glutamin den größten Teil der freien Muskel-Aminosäuren und wird vermutlich in entsprechend hohem Maße nach TNF-Applikation freigesetzt. Im Gegensatz zu den übrigen Aminosäuren wird Taurin weder energetisch noch anabol bei der Proteinsynthese metabolisiert (Hayes, Sturman), sodaß der massive relative Anstieg der Plasmaspiegel (der sogar einer leichten absoluten Konzentrationserhöhung entspricht) durch den fehlenden Verbrauch zu erklären wäre.

Die Ergebnisse zum Einfluß der TNF-Therapie bei Tumorpatienten lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. TNF bewirkt beim Menschen akute Veränderungen des relativen plasmatischen Aminosäuren-Musters, die den bei verschiedenen Tumoren, sowie im Postaggressionszustand nach Trauma oder bei Sepsis beschriebenen Befunden gleichen.
2. Bei Verabreichung therapeutisch wirksamer Dosierungen kommt es außerdem zum stereotypen Abfall der Aminosäuren-Gesamtkonzentration, der von stimulierter Ganzkörper-Proteinsynthese, Produktion hepatischer Akute-Phase-Proteine und Hypermetabolismus begleitet wird.

3. Die metabolischen Veränderungen verlaufen quantitativ und zeitlich parallel zu den bekannten klinischen und laborchemischen Nebenwirkungen von TNF.

4. Welchen Anteil hormonelle Umstellungen nach TNF (Hypercortisolismus, möglicherweise erhöhte Catecholamin-Aktivität) an den Imbalanzen haben, ist zur Zeit noch nicht geklärt.

5. Diese Befunde unterstreichen noch einmal, daß Veränderungen der Aminosäuren-Konzentrationen bei onkologischen Patienten nicht den Ernährungszustand, sondern eher die Folgen der Abwehrreaktion des Organismus widerspiegeln.

Copyright 1989 - 2023 ollenschlaeger.de

5.2.3. Plasma- Glutamat - ein Tumormarker ?

Übereinstimmung besteht in der Literatur darin, daß die Plasma- Konzentrationen von Glutamat bei onkologischen Patienten - unabhängig vom Ernährungsstatus - sehr oft über dem Referenzbereich liegen.

Gleichzeitig findet man häufig erniedrigte Glutamin- Spiegel, wie auch aus den eigenen Untersuchungen hervorgeht.

Diese Veränderungen werden u.a. mit der Stellung des Glutamins als ein vorrangiges Nährsubstrat von Tumoren erklärt (Holm), allerdings sind die Überlegungen hierüber widersprüchlich (Kallinowski).

Die Bedeutung von Glutamin liegt in seiner Metabolisierung für anabole Prozesse und als Energiesubstrat. Die Aminosäure ist essentieller Bestandteil von Aminotransferase- Prozessen, sie ist nötig für die Synthese von Carbamylphosphat (Pyrimidin-Synthese) und 5-Phosphoribosylamin (Purin- Biosynthese) (Crawford, McKeehan).

Glutamin ist außerdem direkter oder indirekter Vorläufer anderer Aminosäuren, d.h. von Alanin, Arginin, Asparagin, Glycin, Histidin, Prolin und Serin (Zetterberg). Untersuchungen an Zellkulturen haben ergeben, daß Glutamin bei Glucose-Mangel einziges Nährsubstrat werden kann (Zielke). In dieser Situation wird Glucose ausschließlich anabol verwertet, u.a. zur Produktion von Ribose und Triosephosphaten, während Glutamin über die sog. Glutaminolyse oxidativ zu Pyruvat, bzw. Lactat umgesetzt wird (McKeehan).

Es ist nicht auszuschließen, daß diese Form der Metabolisierung auch bei progredienten Tumoren in vivo von Bedeutung wird, wenn der Tumor nicht ausreichend mit Glucose versorgt wird.

Als weiterer Faktor, der zur Vergrößerung des Glutamat-Pools führen könnte, wird der vermehrte Aminosäuren- Katabolismus - insbesondere von Arginin, Ornithin, Prolin, Histidin - als Folge des Postaggressionsstoffwechsels diskutiert (Meister). Diese These wird durch den relativen Anstieg der Glutamat-Konzentration nach Applikation von TNF gestützt.

Der unspezifische Anstieg von Glutaminsäure im Streßstoffwechsel ist u.E. die Erklärung dafür, daß chirurgische Patienten mit benignen Erkrankungen, sowie HIV- positive Patienten ebenfalls erhöhte Glutamat- Spiegel aufwiesen (Kap. 4.3.).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, daß der Anstieg des Glutamat-Spiegels im Plasma von Tumorpationen weder spezifisch für die Erkrankung, noch stadienabhängig auftritt.

Die Aminosäure ist somit als Tumormarker nicht zu verwenden.

5.2.4. Das intrazelluläre Aminosäuren - Muster: Analytik von Aminosäuren in der Darmmucosa

Im Gegensatz zu den Plasma- Aminosäuren wird der intrazellulären AS- Konzentrationen der Muskulatur eine deutlich höhere Korrelation zum Ernährungszustand des kritisch Kranken Patienten zugemessen. Der Plasmapool ist raschen kinetischen Änderungen unterworfen, während die Muskulatur das Proteinreservoir des Körpers darstellt (Christensen). So ist z.B. die Konzentration freier Aminosäuren in der Muskulatur fünfundsiebzehnfach höher als im Plasma (Roth 1987).

Der Proteingehalt bleibt im Hungerzustand gesunder Probanden in der Muskulatur länger erhalten als in viszeralen Organen (VR Young). Anders ist die Situation im Postaggressions-Stoffwechsel: die Muskulatur setzt Aminosäuren frei, welche den viszeralen Organen zugeführt werden. Es entsteht ein für die Katabolie charakteristisches intrazelluläres Aminosäuren-Muster (Askanazi, Milewski, Roth, Vinnars), anhand dessen Beeinflussbarkeit sich die Effizienz einer Ernährungstherapie überprüfen läßt.

Da die Bestimmung der Muskel-Aminosäuren eine Muskel- Biopsie voraussetzt, eignet sich die Methode nicht für die Routine.

Ein überall angewandtes Verfahren zur problemlosen Gewinnung vitalen Gewebes stellt die endoskopische Biopsie der gastrointestinalen Mucosa dar. Morphologie und Funktion der Darmmucosa, sowie ihre Resistenz gegenüber zellschädigenden Agenzien, werden deutlich vom Ernährungszustand und der Verfügbarkeit spezieller Nährsubstrate - vor allem von Glutamin - beeinflußt (Barry, Feldman, Fox, Hwang, Souba).

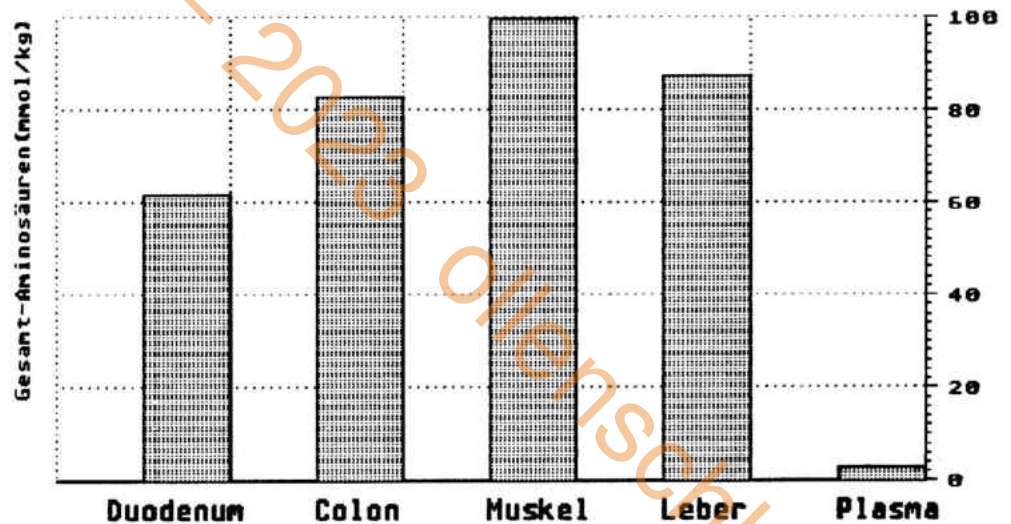
Die Entwicklung des in Kapitel 4.8. angegebenen Vorgehens ermöglicht es jetzt, den Einfluß bestimmter Ernährungsformen

auf den Aminosäurenstoffwechsel und die Verwertbarkeit von Nährstoffen, insbesondere von Glutamin, direkt in der intestinalen Mucosa zu überprüfen.

Bisher wurde eine Methodik zur Analyse der Mucosa- Aminosäuren beim Menschen noch nicht beschrieben - mit Ausnahme einer einzigen Studie:

Adibi und Mercer publizierten 1973 die Konzentrationen von insgesamt 13 Aminosäuren der jejunalen Mucosa, welche von 4 Probanden mit einer Crosby-Kapsel entnommen worden waren.

Abb. 5.2.1. Gesamt-Konzentration der freien Aminosäuren in Duodenum, Colon, Muskulatur, Leber, Plasma (mmol/ kg Trockengewicht bzw. l Plasma). Muskel- und Leber-Daten aus Roth 1987.



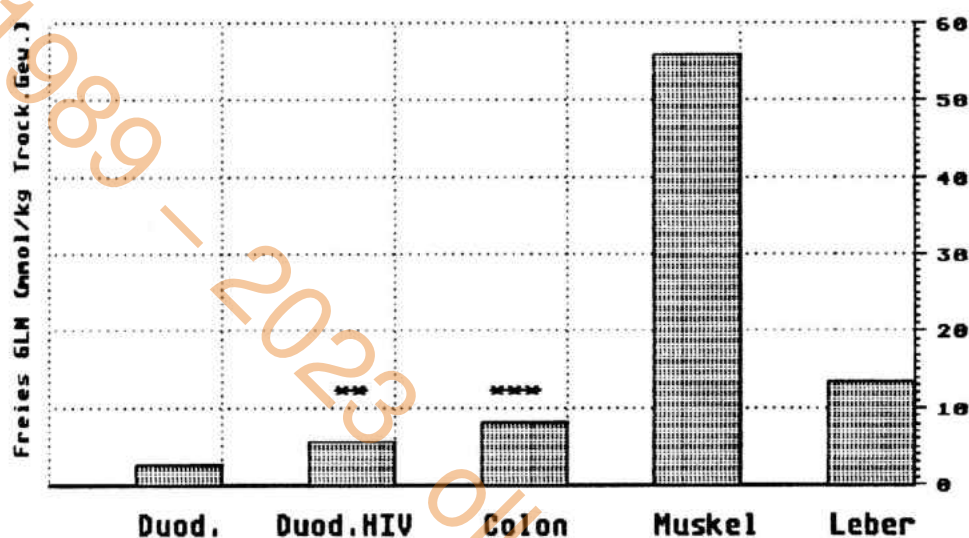
Unsere Resultate über die Konzentrationen von 17 freien Aminosäuren in Dünndarm und Colon zeigen, daß deutliche Unterschiede gegenüber Muskel, Leber und Plasma hinsichtlich der Aminosäuren- Zusammensetzung bestehen (s. Tab. 4.8.3., Abb. 5.2.1.).

Entsprechend seiner Funktion als Transport- Medium vitaler Substrate hat das Plasma einen zweimal / dreimal höheren

relativen Gehalt an essentiellen Aminosäuren als der Darm / die Muskulatur (s. Tab.4.8.4.).

Die Rangfolge der relativen Aminosäuren-Konzentrationen im Darm stimmt mit den von Adibi für das Jejunum angegebenen Daten (Adibi 1973) überein (Tab.4.8.4.,5.), auch die Größenordnung der absoluten Spiegel ist vergleichbar.

Abb. 5.2.2. Freies Glutamin in Duodenum (Kontrolle und HIV+ Pat.), Colon, Muskulatur, Leber (mmol/ kg Trockengewicht). Muskel- und Leber-Daten aus Roth 1987.



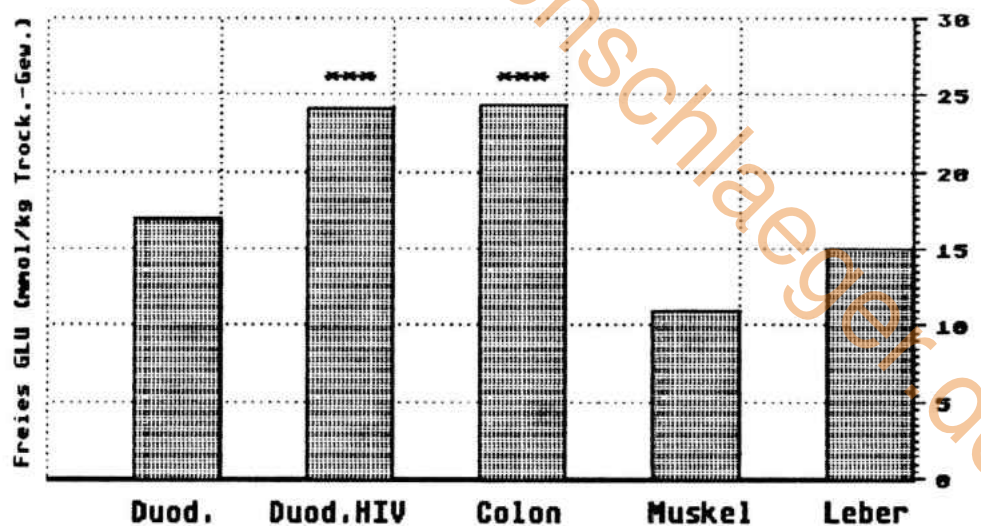
Die größten Abweichungen existieren zwischen dem Glutamin-/ Glutamat- und Aspartat- Gehalt der beschriebenen Organe. Wie die hohe Aufnahmerate von Glutamin durch den Dünndarm vermuten läßt (Cassano), ist die Aminosäure das vorrangige Nährsubstrat der Dünndarm-Mucosa bei Mensch, Primaten und Nagetieren.

Unsere Ergebnisse bestätigen die aus dem Dünndarm der Ratte (Windmueller 1974) und dem menschlichen Jejunum (Adibi 1973) gewonnenen Befunde, daß die niedrigste Glutamin- Konzentrationen aller untersuchten Organe am Ort des wahrscheinlich größten Bedarfs, d.h. in der Dünndarm-Mucosa, gemessen werden (Abb. 5.2.2.).

Unter physiologischen Bedingungen hängen die intestinalen Glutamin- Spiegel von der Glutaminase- Aktivität des Gewebes ab. Die spezifische Aktivität ist vergleichbar in Duodenum, Jejunum und Ileum, jedoch deutlich niedriger in Magen, Coecum und Colon der Ratte (Windmüller 1984). Die Aminosäure scheint somit als Nährsubstrat für den Dickdarm von geringerer Bedeutung zu sein. Die höheren Glutamin- Spiegel des Colons unterstützen diese Vorstellung.

Zukünftige Untersuchungen müssen zeigen, ob die Bioverfügbarkeit von Glutamin zugunsten des Verbrauchs in der Darmmucosa unter bestimmten Umständen gestört ist. Zu denken wäre hierbei an systemische Glutamin- Mangelzustände, z.B. in Folge von zytostatischer Therapie (Kap. 4.7.), bei gestörtem muskulären Glutamin-Stoffwechsel (Roth 1982 b), oder nach langfristiger ausschließlich parenteraler Ernährung mit Glutamin-freien Aminosäuren- Lösungen.

Abb. 5.2.3. Freies Glutamat in Duodenum (Kontrolle und HIV+ Pat.), Colon, Muskulatur, Leber (mmol/ kg Trockengewicht). Muskel- und Leber-Daten aus Roth 1987.



Nach Glutamin, sind es Glutamat und Aspartat, deren intestinale Spiegel sich am stärksten von denen in Muskel, Leber und Plasma unterscheiden (Tab.4.8.3., Abb. 5.2.3.).

Diese beiden Verbindungen machen zusammen ca. 50% aller freien Aminosäuren in der Darmmucosa aus, verglichen mit 13 % bzw. 1,8% in Muskel und Plasma.

Die Ähnlichkeit der Glutamat- und Aspartat- Spiegel des Darmes - insbesondere des Duodenums - mit denen der Leber bestätigt die Angaben von Kovacevic (1983) über eine vergleichbare enzymatische Ausstattung beider Organe in Bezug auf das Glutamat-dehydrogenase / Aspartat- aminotransferase - System.

Die bei HIV-positiven Patienten erhobenen Befunde lassen wegen der geringen Fallzahl und breiten Streuung der Werte noch keine endgültige Wertung zu.

Bemerkenswert ist jedoch die Übereinstimmung der Glutamat-Imbalanzen in der Mucosa mit den in Kap.4.3. angegebenen erhöhten Plasma - Spiegeln von HIV- positiven Patienten in vergleichbaren Krankheitsstadien.

Die Ursachen für diese Veränderungen sind bis jetzt rein hypothetisch. Außer den im vorigen Kapitel genannten Stoffwechselfvorgängen, ist aufgrund der vorliegenden Befunde auch eine Störung des intestinalen Glutamat - Stoffwechsels nicht auszuschließen:

Obwohl Glutaminsäure die in allen Proteinen am häufigsten anzutreffende Aminosäure ist (Giacometti), steigen die Plasma- Spiegel nach einer Protein- reichen Mahlzeit üblicherweise nur leicht an (Adibi 1973), da mehrere Mechanismen den Organismus vor den toxischen Wirkungen zu hoher Glutamat- Spiegel (Kingsland, Levey) schützen:

- Glutamat wird wesentlich langsamer als die übrigen Aminosäuren resorbiert (Adibi 1967).
- Nach einer Protein- reichen Mahlzeit wird die Aminosäure in Jejunum intrazellulär angereichert (Adibi 1973).
- Glutamat wird nur in sehr geringen Mengen vom Jejunum an das Blut abgegeben (Windmueller 1982), u.a. als Folge der Metabolisierung zu Alanin und Ammoniak (Verbindungen, welche sehr schnell von der Leber verstoffwechselt werden) und zu Citrullin (Watford).

Es stellt sich somit die Frage, ob die erhöhten Glutamat-Spiegel von Patienten mit Tumoren, Infektionen, Postaggressionssyndrom evtl. durch Störungen dieser protektiven Systeme hervorgerufen werden.

Auf der anderen Seite könnten die erhöhten Glutamin- Spiegel in Mucosa-Biopsaten von HIV-positiven Kranken auf eine Beeinträchtigung der intestinalen Verwertung dieses Substrates hindeuten. Ob dies der Fall ist, müssen weitere Analysen zeigen.

5.3. Pathogenetische Faktoren der Mangelernährung infolge onkologischer Therapie

Generell unterscheidet man drei pathogenetische Faktoren der Malnutrition voneinander,

u.z. inadäquate (n) Nährsubstrat-

- Zufuhr,
- Verlust,
- Stoffwechsel.

Alle Faktoren können beim kritisch Kranken isoliert oder in Kombination auftreten. Bisher lagen keine Informationen darüber vor, welche Einflußgröße in Rahmen der onkologischen Chemotherapie für die Entwicklung der Mangelernährung von vorrangiger Bedeutung ist.

5.3.1. Anorexie

Die heute verfügbaren onkologischen Chemotherapeutika beeinträchtigen nicht nur die Proliferation des malignen Gewebes, sondern - in unterschiedlichem Ausmaß - auch die Funktionen des tumortragenden Organismus.

Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sind typische, für den Ernährungszustand ungünstige Nebenwirkungen, insbesondere bei kombinierter Anwendung verschiedener Pharmaka.

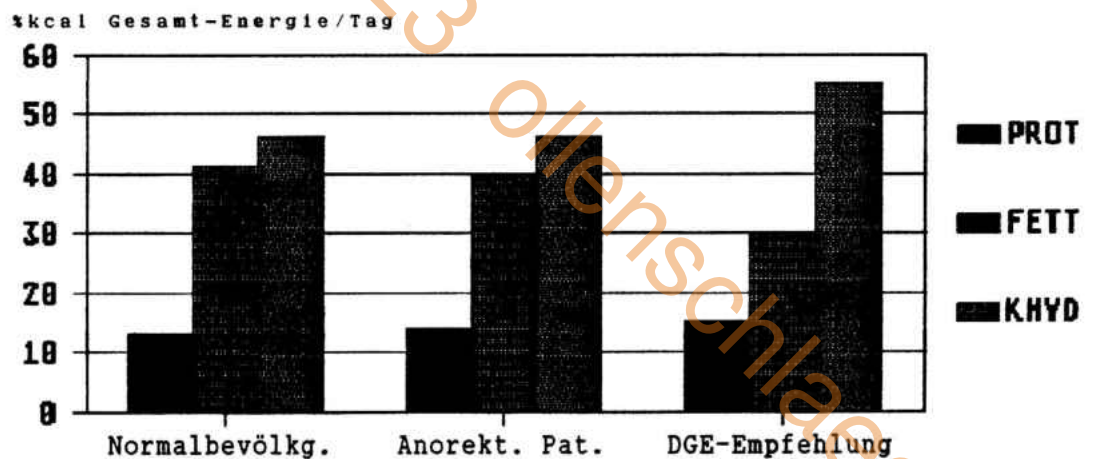
Die oben beschriebenen Studien zeigen eindeutig, daß der Ernährungszustand der von uns untersuchten internistischen Tumorpatienten ausschließlich mit dem Ernährungsverhalten korrelierte (Kap. 4.4.-4.6.).

Ausschließlich diejenigen Patienten, welche während der Tu-

morthherapie in der Lage waren, in etwa so viel an Nahrung zu sich zu nehmen wie gesunde Probanden, konnten ihr Gewicht halten. Die täglich aufgenommene Nährstoffmenge betrug dabei im Mittel 37 kcal und 1,2 g Eiweiß pro kg Körpergewicht, während bei Gewichtsverlust weniger als die Hälfte aufgenommen wurde (Kap.4.4.).

Die Ergebnisse bestätigen somit die an pädiatrischen und chirurgischen Kollektiven erhobenen Daten, daß die Therapie-induzierte Mangelernährung des Tumorpatienten ein Problem der unzureichenden Nahrungsaufnahme und nicht so sehr von Störungen der Substratverwertung ist (deVries, Merritt, Meguid 1986, Reed, Weisdorf).

Abb. 5.3.1. Nährstoff-Zusammensetzung (kcal% Tages-Energie/ Median) anorektischer Pat. mit onkolog. und benignen Erkrankungen (Mitte) im Vergleich zur Normalbevölkerung (links) und Ernährungsempfehlungen (rechts).



Im Gegensatz zu den Angaben von deWys 1977/1982 fanden wir keine Unterschiede in der Kostpräferenz von anorektischen Tumor- und Nicht-Tumor-Patienten (Kap. 4.5.3.3.). Demnach beruhte der Gewichtsverlust nicht auf einer isolierten Abneigung gegenüber bestimmten Nährstoffen (z.B. Protein).

Vielmehr wurden bei Reduktion der täglichen Gesamt- Energie- Aufnahme die Anteile von Protein, Kohlenhydraten und Fett an der Kost in der gewohnten Weise beibehalten (Abb.5.3.1).

Die Zusammensetzung der Nahrung weicht somit bei den von uns untersuchten Patienten in gleicher Weise von den Ernährungsempfehlungen ab wie die der Normalbevölkerung (Dtsche. Ges.f.Ernährung 1985/1988).

Bei den zytostatisch behandelten Kranken mit Anorexie fanden sich ebenfalls keine Differenzen zwischen den Phasen mit und ohne Chemotherapie.

Von den Patienten ohne Anorexie wählten diejenigen, welche trotz aggressiver Tumortherapie ihr Gewicht steigern konnten, vorrangig Fett als Energiesubstrat. Guternährte Patienten mit benignen Erkrankungen oder mit Malignomen ohne Zytostase deckten ihren Energiebedarf hingegen eher mit Kohlenhydraten.

Diese unterschiedlichen Nährstoff-Präferenzen kommen möglicherweise durch die Zytostatika-induzierte Beeinträchtigung der Kohlenhydratresorption zustande (Böhmer, Chen, Hartwich). Zur Vermeidung der daraus resultierenden subjektiven Beschwerden (Meteorismus, abdominelle Schmerzen) verändern die Kranken ihr Eßverhalten, wie dies auch in typischer Weise von Gastrektomierten bekannt ist (Raab).

Eine Voraussage darüber, ob und in welchem Ausmaß es bei Anwendung von Zytostatika zu klinisch relevanter Anorexie und beeinträchtigter spontaner oraler Ernährung kommt, ist nur begrenzt möglich.

Die prospektiv über die gesamte Dauer der Tumortherapie untersuchten Leukämie-Patienten reduzierten im Verlauf der Induktionsphase nahezu obligatorisch die Nahrungsaufnahme. Im Gegensatz dazu war das Ernährungsverhalten nach Abschluß dieser ersten Behandlungsphase weitgehend von individuellen Faktoren abhängig.

Unsere ursprüngliche Arbeitshypothese, nach der vor allem Fieber für die Entwicklung von Anorexie von Bedeutung sei, wurde durch unsere Studie widerlegt. Die Anzahl von Tagen mit einer Körpertemperatur über 38,5°C während der Induktionstherapie war in den Gruppen mit und ohne Gewichtsverlust nicht verschieden. Weiterhin erwies sich die Vorstellung als falsch, daß die Art der Chemotherapie eine Voraussage über das Auftreten und die Intensität von Anorexie zulassen könnte. Patienten, welche sowohl nach dem LAM-6-Schema, als auch nach dem Ulmer Protokoll behandelt wurden, reduzierten unabhängig von der Therapie ihre spontane Nahrungsaufnahme.

Anorexie ist eine typische Begleitscheinung onkologischer Erkrankungen, vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (Bozzetti 1989). Anorexie kann aber auch bei jeder schweren nicht-maligen Erkrankung auftreten, sowie als Nebenwirkung von Pharmakotherapie, Radiatio und operativen Eingriffen. Über die Pathomechanismen, die zur Anorexie führen können, ist ausführlich und widersprüchlich diskutiert worden (Übersicht bei McAnena, Ollenschläger 1986). Die aktuellen Studien mit Zytokinen lassen daran denken, daß diesen Mediatoren eine besondere Bedeutung für das Auslösen und die Unterhaltung von Appetitlosigkeit zukommt.

Jedoch stützen die dargestellten Untersuchungen an Patienten mit Akuter Leukämie die Vorstellung, daß Appetitlosigkeit trotz Anwesenheit eines anorexigenen Agens nicht obligat entsteht.

Interessanterweise erbrachte in der Leukämie-Studie die Faktorenanalyse der Patienten-Selbsteinschätzung keinen Hinweis auf eine enge Beziehung zwischen psychischer Verfassung und Appetitlosigkeit. Anorexie war ausschließlich mit solchen Patienten-Angaben korreliert, welche für Medikamenten-Nebenwirkung, bzw. für allgemeine Schwäche charakteristisch waren.

Üblicherweise wird von der Erkrankungs- und Therapie- induzierten Anorexie (DeWys 1977, Morrison) eine sogenannte erlernte (konditionierte) Appetitlosigkeit unterschieden (Albiin, Bernstein, Holland).

Die diskutierten Resultate geben Grund zu der Annahme, daß auch das Auftreten und die Persistenz der erstgenannten Anorexie-Formen vorrangig durch persönliche Faktoren eines Patienten bedingt sind, so z.B. durch die individuellen Fähigkeiten der Krankheitsbewältigung.

Die fehlenden engen Beziehungen zwischen Übelkeit bzw. Erbrechen und Nahrungsaufnahme bestätigen die von Bernstein geäußerte Vorstellung, daß diese akuten Nebenwirkungen der Tumortherapie zwar das Entstehen einer langanhaltenden Anorexie begünstigen können, jedoch keine obligaten Stimuli sind.

5.3.2. Nährstoff-Verwertung

Wiederholt ist darauf hingewiesen worden, daß verschiedene zytostatisch wirkende Substanzen die Nährstoffverwertung, vor allem die intestinale Resorption, ungünstig beeinflussen können (Übersicht bei Ollenschläger 1986).

Die in Kap. 4.4. angegebenen Zahlen zur fäkalen Stickstoff-Ausscheidung während onkologischer Chemotherapie widersprechen der Vorstellung, daß es sich dabei in Bezug auf die Protein-Verwertung um einen klinisch relevanten Effekt handelt.

Wider Erwarten fand sich während der Tumortherapie eine im Vergleich zu Gesunden verminderte Stickstoff- Ausscheidung über die Fäzes - ohne eine direkte Beziehung zu Verlusten über den Urin, bzw. zum Stuhlgewicht.

Üblicherweise korrelieren Stickstoff- Gehalt und Gewicht eng miteinander (Bingham), da etwa 60 Prozent des Stickstoffs vom bakteriellen Anteil der Fäzes herrühren. Darmsterilisation wird somit den fäkalen Stickstoffverlust reduzieren. Der restliche Stickstoff-Anteil stammt aus abgeschilfterter Mucosa und Nahrungsresten.

Der Einfluß zytostatisch wirkender Pharmaka auf die Mucosazellen ist uneinheitlich. Zum Teil kann es zu deutlicher Zellschädigung kommen, die oft von ausgeprägten Diarrhoen begleitet wird. Daneben findet man aber auch Mucosa-Atrophie mit verminderter Abgabe von Stickstoff in Form desquamierter Zellen (Ecknauer).

Zusammenfassend ist bei Verwendung der angegebenen Therapieschemata und fehlenden Diarrhoen keine klinisch bedeutsame Beeinträchtigung der intestinalen Proteinverwertung zu erwarten. Ebenso keine relevante Störungen der Kohlenhydrat- oder Fettresorption, da diese mit typischen klinischen Symptomen (Meteorismus, Diarrhoen, Fettstühle) einhergehen.

Die deutlich erniedrigten Kreatinin- Längen - Indices der infolge zytostatischer Behandlung katabolen Patienten weist auf einen massiven Verlust an Muskelmasse hin, der durch das Ausmaß der Gewichtsveränderung nur unzureichend wiedergegeben wird.

5.3.3. Störungen des Substratstoffwechsels

Die Stickstoffverluste der mangelernährten Tumorpatienten waren in unserer Untersuchung z.T. wesentlich höher als bei

Gesunden mit vergleichbar niedriger Nährstoff-Aufnahme (Cal-loway). Sie liegen in der selben Größenordnung von Patienten mit schweren Traumata (Bistran). Es hat den Anschein, als würden die Mechanismen, welche im Hungerstoffwechsel zur Einsparung von Protein führen, durch die Tumortherapeutika unwirksam werden (Herrmann).

Mehrfach wurde darauf hingewiesen, daß das Ausmaß der Tumor-assoziierten Mangelernährung bei vielen Patienten nicht ausschließlich durch die verminderte Nahrungsaufnahme erklärt werden kann (DeWys 1982). So ist in den letzten Jahren kontrovers diskutiert worden, ob die Anwesenheit eines Malignoms zur Erhöhung des Grundumsatzes im Wirtsorganismus führt (Brennan 1984, Burt, Chlebowski, Heber, Holroyde, Jeevadam, Knox, Lindmark, Lundholm 1981, Warnold).

Lundholm und Mitarbeiter (1985) konnten zeigen, daß der Grundumsatz von Tumorpatienten mit Gewichtsverlust deutlich höher war als bei mangelernährten Patienten mit benignen Erkrankungen (ca. 580 gegenüber 450 kcal / mol Kalium). Verschiedene Stoffwechselfvorgänge wurden hierfür verantwortlich gemacht:

Während die Umsatz- und Synthese-Raten des Muskeleiweiß im tumortragenden Wirt häufig vermindert sind, nimmt man an, daß immunreaktive Zellen und viszerale Organe einen erhöhten Energieumsatz haben. Weiterhin können die stimulierte Proteinsynthese der Leber (Koch), Zellerneuerung nach aggressiver Therapie oder der Substratumsatz des Malignoms zu vermehrtem Nährstoffbedarf führen.

In einigen Untersuchungen wurde ein erhöhter Glucose-Turnover bei Tumorpatienten nachgewiesen, wodurch ca. 50% des erhöhten Energiebedarfs (entsprechend einem Gewichtsverlust von 0,5 bis 1 kg pro Monat) erklärt werden konnten (Lundholm 1985). Mehrere Autoren gaben an, daß die Glucose-Aufnahme in die Muskulatur vermindert sei, bei stimuliertem Einfluß in Leber, Immunsystem und Tumor (Goodgame, Lundholm 1985, Paidas, VanEys). Experimentelle und klinische Studien lassen an eine

Stimulation der Ganzkörper-Fett-Oxidation bei Tumorpatienten denken (Brennan1984, Fearon, Lundholm1985). Der Postaggressionsstoffwechsel des Kranken führt zu einem vermehrten Aminosäuren- Fluß von der Muskulatur in die Leber (Kap. 4.2.).

Zusammengefaßt wird die Mangelernährung des Tumorpatienten vor allem durch die unzureichende spontane Nahrungsaufnahme infolge Anorexie ausgelöst. Daneben besteht bei zahlreichen Tumorpatienten ein erhöhter Energie-Umsatz, der sich - im Gegensatz zu nicht-onkologischen Erkrankungen - durch den chronischen Hungerzustand nicht vermindert.

Ziel dieser Stoffwechselumstellung ist es, die Abwehrmechanismen gegenüber dem Malignom, d.h. hepatische Proteinsynthese und Immunabwehr, ausreichend mit Baustoffen und Energie zu versorgen (Ekman, Lundholm 1985).

5.4. Ernährungstherapie onkologischer Patienten

5.4.1. Indikationen zur Ernährungstherapie

Es ist ausreichend belegt, daß die angemessene Versorgung mit Nährstoffen den Ernährungsstatus des Tumorpatienten verbessern kann (Bennegard, Burt1984, Dempsey1988, Müller1982). Dies läßt sich besonders gut anhand der publizierten prospektiv randomisierten Studien zur parenteralen Ernährung darstellen.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse von acht Untersuchungen bei insgesamt 403 chirurgischen Tumorpatienten (Paidas) zeigt, daß die Komplikationsraten der künstlich ernährten Kranken signifikant ($p < 0.005$) niedriger waren als die der Vergleichsgruppen. Hingegen bestand kein Unterschied in der Letalität.

Entsprechende Resultate wurden auch für strahlentherapeutisch behandelte Patienten angegeben: Alle Gruppen konnten eine Verbesserung der Ernährungssituation erzielen, jedoch keine Steigerung der Überlebensrate.

Die wesentlichen Befunde über totale parenterale Ernährung als supportive Maßnahme bei onkologischer Chemotherapie sind in Tab.5.4.1. zusammengefaßt.

Übereinstimmend wurde der Ernährungszustand durch standardisierte Nährstoffzufuhr positiv beeinflusst. Mit Ausnahme einer Untersuchung (Yamada), ergab sich für die künstlich ernährten Patienten kein Vorteil bezüglich der Lebenserwartung. Ebenso konnte die Zytostatika-Dosis nur vereinzelt gesteigert werden. Nur in wenigen Studien war die Phase der Myelosuppression in der Zielgruppe von kürzerer Dauer (Issello, Shamberger).

Tab.5.4.1. Ergebnisse randomisierter Studien zur Effizienz totaler parenteraler Ernährung (TPE) während onkologischer Chemotherapie (verändert nach Paidas)

Tumorart (Autor)	Pat. (n)	TPE-Dauer (Tage)	Überlebens- zeit (Wochen)		Bemerkungen (Vorteil/Nachteil von TPN-Gruppen)
			TPE	Kontr.	
Kleinzell.BC (Issello)	26	31	-		Partiell.Remiss. 24% höher bei TPE
Knochenmetast. (VanEys)	20	14	-		Letalität.n.s., Zyt.Dosis bei TPE 35% höher
Akute Leukämie (Coquin)	23	30-70	-		Gewichtszunahme
Nichtkleinz.BC	27	14-19	-		Remiss. n.s., Letal.n.s.
Mal.Lymphom (Popp, Levine)	36	14-16	n.s.		Zytost.Dosis n.s.
Kleinzell.BC (Valdivieso)	49	21	n.s.		Kompl.Remiss., Gewichtszun. bei TPE höher
Metast.Colon (Nixon)	45	24	11	44	Gewichtszunahme bei TPE
Hoden (Stad.III) (Samuels)	30	18-48	n.s.		Katheter-unabhängig.Fieber bei TPE häufiger
Kleinzell.BC (Serrou)	19	-	-		Gewicht n.s.
Adeno-BC (Jordan)	19	25	22	40	Katheter-unabhängig.Sepsis bei TPE häufiger
Metast.Sarkom	27	-	n.s.		Myelosuppr.n.s.
Met.Colorect. (Heim)	36	10	-		Remiss. bei Kontr. 30%, TPE 0; Karnofsky-Ind.n.s. Gewichtszunahme bei TPE
Met.Magen (Yamada)	34	18	-		3-Jahres-Überleben: 54% bei TPE, 0% bei Kontr. Zyt.Dos.bei TPE >200%Kontr.

Abk.: BC - Bronchial-Karzinom; n.s.- nicht signifikant

Die Unterschiede in den Remissions- und Überlebensraten (Jordan, Nixon 1981, Yamada) können zur Zeit nur mit der Effektivität der Tumorthherapie erklärt werden, nicht aber durch eine Beeinflussung des Ernährungszustandes.

Die Indikation zur künstlichen Ernährung besteht somit nur

bei solchen internistischen Tumor-Patienten, welche ihren Nährstoffbedarf auf normalem Wege nicht decken können. Dies ist der Fall bei unbeeinflussbarer Anorexie, anhaltender Beeinträchtigung von Kauen und Schlucken, nahrungsabhängigen Abdominalschmerzen, sowie bei ausgeprägten Resorptionsstörungen.

Kranke mit vorhandener oder drohender Mangelernährung sollten während eines Krankenhausaufenthaltes bezüglich ihres Ernährungszustandes regelmäßig untersucht werden (s. Tab. 5.4.2.) und konsequent durch eine Fachkraft diätetisch betreut werden (s. Kap. 5.6.).

Tab.5.4.2. Indikationen für eine systematische Ernährungstherapie internistischer Tumorpatienten
(nach Ollenschläger 1988 a, Paidas)

A. Vorhandene Mangelernährung

- Aktuelles Körpergewicht < 90 % OKG oder
- Ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten/< 5% in 1 Monat,
- Serum- Albumin, - Cholinesterase unter der Norm,
- Kontinuierlicher Abfall von Albumin, Cholinesterase,
- Kreatinin-Längen-Index < 80 % der Norm,
- Nachweis von isolierten Substrat-Defiziten
(Vitamine, Elektrolyte, Aminosäuren).

B. Drohende Mangelernährung

- Inadäquate spontane Nahrungsaufnahme
(< 60 % des berechneten Bedarfs für mehr als 1 Woche),
 - Andauernde Diarrhoen,
 - Onkologische Polychemotherapie,
 - Wiederholte Nüchternphasen zur Diagnostik,
 - Operationsvorbereitung.
-

Bei der Wahl der Ernährungsform sollte berücksichtigt werden, daß das subjektive Befinden des Patienten (die sog-

nannte "Lebensqualität") durch die Art der Ernährungstherapie nicht beeinträchtigt wird.

Insbesondere in der Endphase einer Tumorkrankheit, wenn kurative und palliative Behandlungen erfolglos geworden sind, darf das Leiden durch eine unlimitierte Nährstoffzufuhr (hochkalorische künstliche Ernährung) nicht unnötig verlängert werden. Hier muß ausschließlich das Befinden, nicht aber der Grad der Mangelernährung Maßstab für die Art der Ernährung sein.

5.4.2. Nährstoff-Bedarf onkologischer Patienten

Der Nährstoff-Bedarf des Krebspatienten wird durch den Ernährungszustand, die Art der Erkrankung und der tumorspezifischen Therapie, sowie den klinischen Zustand und die Prognose bestimmt.

Tab.5.4.3. Energiebedarf bei Eiweißkatabolie -unter Zufuhr von 1,5 g Protein/Aminosäuren pro kg KG und Tag. (Rutten)

Kataboliegrad	Nicht-Protein-Kalorien	
1 - normal	1,3	
2 - leicht bis mittel	1,5 - 1,75	x Grundumsatz
3 - stark erhöht	1,75 - 2,0	(GU)
GU (Männer)	= 66 + (13,7 x G) + (5,0 x L) - (6,8 x A)	
GU (Frauen)	= 655 + (9,6 x G) + (1,7 x L) - (4,7 x A)	

Abk.: G = Körpergewicht (kg)
L = Körperlänge (cm)
A = Alter (Jahre)

In den eigenen Untersuchungen war die Stickstoff- Bilanz zytostatisch behandelter Patienten bei täglicher Protein- Aufnahme von 0,8 bis 1,5 g/kg OKG ausgeglichen.

Der Energiebedarf lag im Mittel bei ca. 40 kcal/kg OKG mit einer Spannbreite von 30 bis 50 kcal (Kap. 4.4.).

Dies entspricht den von Rutten für katabole chirurgische Patienten berechneten Bedarfszahlen zur totalen parenteralen Ernährung, welche von Bozzetti (1979/1980) bei Tumorkranken bestätigt wurden (s.Tab.5.4.3.).

Das Ausmaß der Mangelernährung (Kataboliegrad) kann nach Bistran (1979) in folgender Weise ermittelt werden:

$$\text{Katabolie-Faktor} = \text{UHN} - (0,5 \times \text{Stickstoff-Zufuhr} + 3)$$

(UHN:g Harnstoff-Stickst. im 24-Std.-Urin; N-Zufuhr/24Std.).

Werte von - 5 bis 0 entsprechen dem Kataboliegrad 1;

1 bis 5 : Grad 2;

> 5 : Grad 3.

Die Nahrung sollte zu 15 bis 20 % aus Protein, zu 20 bis 30% aus Fett und 50 bis 60 % aus Kohlenhydraten bestehen.

Elektrolyte und Vitamine müssen entsprechend den bekannten Bedarfszahlen (Deutsch.Ges.f. Ernährung, Ollenschläger 1987b) appliziert werden.

5.5. Künstliche Ernährung in der Onkologie

5.5.1. Enterale Ernährung

Die orale Ernährung reicht häufig nicht aus, um den Ernährungszustand des Tumor-Patienten zu bewahren oder zu verbessern. Bei inadäquater spontaner Nahrungsaufnahme über einen längeren Zeitraum und / oder bei ausgeprägter Mangelernährung müssen deshalb künstliche Ernährungsformen angewendet werden.

In letzter Zeit hat sich zunehmend die gastroenterale Ernährung alternativ zur intravenösen Nahrungszufuhr durchgesetzt, da sie komplikationsärmer, physiologischer und kostengünstiger ist (Heberer). Für den Bereich der Onkologie liegen umfangreiche Daten zur Behandlung von chirurgischen, bestrahlten und präfinalen Patienten vor (Kolb, Sailer, Thiel).

Erfahrungen über Sondenernährung als supportive Maßnahme im Rahmen zytostatischer Therapie sind nur vereinzelt mitgeteilt worden (Keymling, deVries). Trotz der erfolgreichen Anwendung - u.a. auch bei leukämischen Patienten im Verlauf der Induktionsbehandlung (deVries) - hat sich die Methode bisher für diese Patientengruppe noch nicht durchsetzen können.

Vor allem bei Therapieschemata, welche häufig zu ausgeprägtem Erbrechen führen, wird von enteraler Ernährung abgesehen, da die Gefahr der Sondendislokation und Aspiration von Mageninhalt zu hoch erscheint. Auf die Platzierung einer Nahrungssonde mittels percutaner endoskopisch überwachter Gastrostomie wird während zytostatischer Therapie ebenfalls verzichtet, da die blinde Punktion des Bauchraumes in dieser Situation als zu risikoreich angesehen wird. Weitere Untersuchungen müssen klären, unter welchen Bedingungen die enterale Ernährung beim zytostatisch behandelten Patienten ri-

sikoarm einzusetzen ist.

Die parenterale Ernährung hat somit weiterhin einen hohen Stellenwert als supportive Maßnahme bei aggressiver Chemotherapie.

5.5.2. Parenterale Ernährung: Glutamin - ein essentielles Nährsubstrat ?

Die Zusammensetzung von Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung muß dem Bedarf des jeweiligen Indikationsgebietes entsprechen. Zahlreiche pathologische Zustände sind durch spezifische Umstellungen des Substratstoffwechsels gekennzeichnet, welche bei Auswahl und Dosierung von Nährstoffen zu berücksichtigen sind.

Im Bereich internistischer Erkrankungen ist vor allem an Störungen des Glucose- und Fettstoffwechsels zu denken, z.B. beim Nierenversagen, bei Erkrankungen von Leber und Pankreas, sowie bei schweren Infektionen (Schuster). Weiterhin sind Veränderungen des Proteinmetabolismus und der Aminosäurenverwertung für die Ernährungstherapie von besonderer Bedeutung. So sind nicht nur für den posttraumatischen Stoffwechsel chirurgischer Patienten sondern auch bei internistischen Patienten typische Imbalancen der Aminosäuren-Muster beschrieben worden, z.B. bei Leberinsuffizienz und Nierenversagen (Druml, Fischer).

Neuerdings wird zunehmend die Bedeutung der Glutamin-Versorgung für den kritisch Kranken diskutiert, da diese Aminosäure möglicherweise für die Regulation der Muskel-Proteinsynthese (Rennie, MacLehann, Jepson), die Funktion des Dünndarmes (Fox) und eventuell des Immunsystems (Kovacevic) von Relevanz ist.

5.5.2.1. Bedeutung von Glutamin für den Intermediärstoffwechsel

Glutamin ist die im Organismus am häufigsten vorkommende freie Aminosäure, ihr Anteil am Gesamt-Pool der freien Aminosäuren beträgt 60% (Bergström).

Dem Glutamin kommen die verschiedensten Aufgaben im Intermediär-Stoffwechsel zu. Der Stickstoff-Transport von den peripheren Geweben zu den viszeralen Organen erfolgt vorrangig über Glutamin (Marliss, Mühlbacher, Souba, Windmueller 1982). Im nüchternen Zustand (postabsorptive Phase) macht Glutamin gemeinsam mit Alanin mehr als 50% der von der Muskulatur freigegebenen gluconeogenetischen Aminosäuren aus (Felig, Ruderman).

Die Aminosäure wird vor allem von Pankreas und Dünndarmmucosa aufgenommen (Cassano), sie ist wesentlich an der Energie-Versorgung des Darmes beteiligt (Windmüller).

Die energetische Verwertung von Glutamin erfolgt nach Abbau zu alpha-Ketoglutarat durch vollständige Oxidation im Zitronensäure-Zyklus unter Bereitstellung von 30 Mol ATP pro Mol Glutamin. Die Aminosäure ist demnach in Bezug auf die energetische Ausnutzung der Glucose (36 Mol ATP) nahezu gleichwertig. Sie dient außerdem als Präcursor für die Synthese von Aminosäuren (Zetterberg), Purinen und Pyrimidinen (Crawford, McKeehan), Proteinen (Coles, Villa, Eliasson), u.a. auch von Akute-Phase-Proteinen (Crockson).

Eine ausreichende Glutamin-Versorgung ist deshalb vor allem für den Bau- und Energie-Stoffwechsel von Zellen mit hoher Teilungsrate essentiell, z.B. von Enterozyten, Lymphozyten (Brand), Retikulozyten und Tumorzellen (Kovacevic). Unter physiologischen Bedingungen wird der Glutamin-Spiegel im Plasma innerhalb einer geringen Spannbreite ohne signifikante Tages-Rhythmik reguliert (Scriver).

Hingegen kann Mangelernährung eine Ursache für das Entstehen eines Glutamin-Defizits darstellen.

Akuter Nahrungsmangel wird vom Organismus mit Muskelproteolyse, Aminosäuren-Fluß von der Muskulatur zur Leber, stimulierter hepatischer Gluconeogenese und vermehrter Produktion von Urin-Stickstoff beantwortet (Cahill). Der Körper verliert in dieser Situation etwa 10 Gramm Harnstoff-Stickstoff pro Tag, entsprechend ca. 75 Gramm Muskelprotein oder 320 Gramm Muskelmasse (Brennan 1977). Der Bedarf Glutamin-abhängiger Organe wird hierbei vermutlich dadurch gedeckt, daß die Leber von Verbrauch auf Synthese von Glutamin umschaltet (EM Miller).

Dauert der Hungerzustand an, kommt es beim ansonsten Gesunden zu Umstellungen des Intermediärstoffwechsels, durch die der Proteinkatabolismus reduziert wird. Diese Hungeradaptation ist gekennzeichnet durch verminderte hepatische Gluconeogenese, Reduktion der Glucoseverwertung des ZNS zugunsten von Ketonkörpern und Abfall der täglichen Stickstoff-Ausscheidung auf ca. 5 Gramm. Der Glutamin-Ausfluß aus der Muskulatur nimmt deutlich ab, außerdem sinkt die Plasmakonzentration (Marliss). Es wird angenommen, daß diese Plasma-Imbalanz auf einen weiterhin hohen Verbrauch der viszeralen Organe bei unzureichender Substrat-Bereitstellung hindeutet (Souba).

Im Eiweißkatabolismus (Postaggressionszustand), z.B. nach Operation, Trauma, Glucocorticoid-Applikation und bei Sepsis, versagt die Hungeradaptation und man findet eine deutliche Minderung der Glutamin-Spiegel, vorrangig in der Muskulatur (Askanazi, Mühlbacher, Roth 1982b/1985a,b, Vinnars). Das Ausmaß des intrazellulären Glutamin-Abfalls beträgt ca. 50% und scheint dabei praktisch unabhängig von der Schwere der Katabolie zu sein (Souba, Stehle). Gleichzeitig erhöht sich Ausfluß der Aminosäure aus der Muskulatur um das Drei- bis Vierfache, die Plasma-Spiegel sinken ab, und die Verbindung

wird vermehrt von den viszerale Organen, auch der Leber, aufgenommen (Souba).

5.5.2.2. Klinische Folgen des Glutamin-Mangels

Aufgrund der publizierten und eigenen Ergebnisse muß man davon ausgehen, daß bei Tumorpatienten neben der Sepsis auch die Behandlung mit E.Coli-Asparaginase die Ausbildung eines Glutamin-Mangelsyndroms fördert (Kien, Rudman).

Die Veränderungen der Glutaminspiegel im Plasma sind Ausdruck eines generellen Substratmangels infolge der Glutaminase-Wirkung von Crasnitin[®], der sich bei der Maus vor allem in Milz, Leber, Darm und Muskulatur manifestiert (Holcenberg). Das Defizit bleibt am längsten in Milz und Darm bestehen, während sich in der von Holcenberg veröffentlichten Arbeit die Glutamin-Konzentration in Leber und Muskulatur trotz Weiterführen der Glutaminase-Applikation nach einigen Tagen wieder erhöhte. Diese Umverteilungsvorgänge könnten eine Erklärung dafür sein, daß es bei manchen Patienten unter der Crasnitin[®]-Behandlung zum spontanen Wiederanstieg der Plasmaproteine nach initialer Hemmung der hepatischen Synthese kommt (Kap.4.7.)

Die Nebenwirkungen der Glutaminase-Asparaginase zeigen sich insbesondere in Funktionsstörungen von Pankreas, Leber, Darm und Immunsystem. Es handelt sich somit um Organe, die einerseits einen besonders hohen Glutamin-Bedarf haben (Baskerville, Durden, Kafkewitz, Weetman), deren Integrität andererseits gerade für den Tumorpatienten von vitaler Bedeutung sein kann.

In diesem Zusammenhang sind neueste Ergebnisse von Fox und Rombeau erwähnenswert. Den Autoren gelang im Tierexperiment

der Nachweis, daß durch Verabreichung einer mit Glutamin angereicherten Nahrung die Folgen einer Methotrexat-induzierten Enterocolitis für Morphologie und Funktion des Darmes günstig beeinflusst werden konnten. Körpergewicht sowie Gewicht, Protein- und DNS-Gehalt von Jejunum und Colon der mit Glutamin gefütterten Tiere waren signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe. Bessere Resultate wurden weiterhin für die Überlebenszeit und Mortalität angegeben. In der Studiengruppe traten signifikant weniger Sepsis-Fälle mit intestinalen Bakterien auf.

Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnisse, daß durch Glutamin-Applikation die Schädigung der Darmmucosa reduziert und dadurch die bakterielle Translokation aus dem Intestinum ins innere Milieu minimiert werden konnten.

Sollten sich diese Untersuchungen im Humanversuch bestätigen, wäre die ausreichende Verfügbarkeit von Glutamin für den Darm gerade in der Onkologie von hohem Stellenwert. Mehrfach wurde darauf hingewiesen, daß es beim immunsupprimierten Organismus zum Übertritt von Darmkeimen ins Blut aufgrund einer gestörten Darmbarriere kommen kann (Berg, Deitch, Tancrede). Da nahezu ein Viertel aller Tumorpatienten an schweren Infektionen mit Enterobakterien stirbt (Inagaki), könnte der Integrität der Darmmucosa eine hohe prognostische Bedeutung zukommen.

5.5.2.3. Glutamin als Bestandteil der künstlichen Ernährung

Aufgrund seiner zentralen Stellung im Stoffwechsel müßte beim kritisch Kranken die Versorgung mit Glutamin gewährleistet sein.

Dies ist im Gegensatz zur normalen Kost (Glutamin und Glutamat machen ca. 30% des Aminosäuren-Stickstoffs in Fleisch

aus) bei Verabreichung von Infusionslösungen zur künstlichen Ernährung bisher nicht der Fall. Glutamin ist aufgrund seiner Instabilität (Heller) in den heute verfügbaren Nährlösungen nicht enthalten; die Aminosäure hydrolysiert in gelöster Form zu Pyroglutamat und Ammoniak.

Seit der Synthese stabiler, wasserlöslicher Glutamin-haltiger Dipeptide (Stehle 1982) ist die Möglichkeit gegeben, parenteralen Nährlösungen Glutamin in Form dieser Verbindungen zuzusetzen.

Voraussetzung für die therapeutische Verwendung war der Nachweis einer dem freien Glutamin entsprechenden biologischen Wirkung. Für die Behandlung von onkologischen Patienten mußte darüber hinaus ausgeschlossen sein, daß Glutamin-haltige Dipeptide das Tumorwachstum stärker stimulieren als die freien Aminosäuren.

Die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen zeigen, daß die Infusion von Alanyl-Glutamin den Ausfluß von Glutamin aus der Muskulatur in einer katabolen Situation unterbinden kann. Die Stoffwechselwirkung des Dipeptids ist somit mit der des freien Glutamins vergleichbar, allerdings nicht identisch: Nach Infusion der freien Aminosäuren waren die Plasmaspiegel um ca. 20% höher als nach Applikation des Dipeptids. Dieser Befund läßt sich, im Gegensatz zu dem direkten Effekt auf den Glutamin-Efflux, nicht auf die klinische Situation übertragen. Das verwendete Dipeptid wird beim Menschen innerhalb kürzester Zeit hydrolysiert (Albers) und somit besser bioverfügbar als beim Hund.

Die Frage nach der Wachstums-stimulierenden Wirkung ist bei Nährsubstraten für onkologische Patienten verständlicherweise von besonderer Relevanz. Im Falle der Glutamin-Verbindungen mußte der Beantwortung besondere Sorgfalt gewidmet

werden. Wie bereits diskutiert, ist die Aminosäure möglicherweise nicht nur in vitro, sondern auch in vivo spezifisches Nährsubstrat von Tumoren. Außerdem liegen Daten darüber vor, daß die Proliferation von Tumorzellen bei Inkubation mit Glutamin-freien Dipeptiden stärker sein könnte als bei Kultivierung mit freien Aminosäuren (Ito).

Nach den Resultaten von Furukawa und Hara kommt es bei Injektion verschiedener Glutamin-Dipeptide in der Maus zu ganz unterschiedlicher Organanreicherung. Die Glutaminspiegel in der Niere waren bei Verwendung von gamma-L-Glutamyl-L-Glutamin um 40 % höher als bei Alanyl-Glutamin.

Aus diesem Grunde wurden die verschiedensten humanen Tumorzelllinien mit Glutamin-Dipeptiden unterschiedlicher Zusammensetzung getestet.

Zahlreiche Untersuchungen haben sich in der Vergangenheit mit der Substratverwertung kultivierter Tumorzellen beschäftigt (Bettger). Obwohl sich einige Zell-Eigenschaften in vitro mit steigender Zahl der Passagen ändern, bleiben z.B. Morphologie und Expression von Biomarkern konstant (Carney, Dietel). Dies betrifft auch die Abhängigkeit der Zellproliferation von der Nährstoff-Versorgung, wie am Beispiel von Glutamin bei neu etablierten und kontinuierlichen Kulturen nachgewiesen wurde (Dass, Dietel, Eliasson, Newsholme, Rapoport, Stanis, Sumbilla, Villa, Tannock, Viillard).

Aus diesem Grund war es möglich, Glutamin-abhängig wachsende Zellen in kontinuierlicher Kultur als Screening-Modell zu verwenden, um den Einfluß von Glutamin-Dipeptiden auf die Proliferation von menschlichen Tumorzellen zu überprüfen.

Es konnte ausgeschlossen werden, daß die Verbindungen eine das Wachstum der neoplastischen Zellen stärker stimulierende Wirkung als freies Glutamin haben. Im allgemeinen war die Zellproliferation bei Verwendung der Dipeptide etwas schlechter als bei der freien Aminosäure. Alanyl-Glutamin

zeigte die beste Bioverfügbarkeit, jedoch keine biologische Wirkung, welche die von Glutamin übersteigt. Auch die Aminosäuren-Analyse der Zellüberstände deutet auf keinen spezifischen Effekt der Dipeptide hin, welcher anders als durch Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zu erklären wäre.

Die geschilderten präklinischen Untersuchungen lassen die neuen Glutamin-haltigen Nährsubstrate für eine Anwendung am Tumorpatienten geeignet erscheinen. Die klinische Relevanz des Glutaminmangels und seine therapeutische Beeinflussbarkeit muß Gegenstand weiterer Studien sein.

Copyright 1989 - 2023 ollenschlaeger.de

5.6. Orale Ernährung während onkologischer Chemotherapie

5.6.1. Einleitung

Mehrere Faktoren schränken die generelle Verwendung künstlicher Ernährungsformen beim internistischen Tumorpatienten ein. Hierzu gehören die fehlende Verbesserung der Prognose, die Gefahr von Therapie-induzierten Komplikationen (z.B. Kathetersepsis) insbesondere beim immunsupprimierten Patienten, die häufig fehlende Akzeptanz der Ernährungs sonden (Padilla) durch den Kranken. Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß die Zusammensetzung der Nährlösungen möglicherweise inadäquat ist (Glutamin- Defizit in Infusionslösungen und chemisch definierten Diäten zur enteralen Ernährung). Hinzu kommt das Kosten- Nutzen- Verhältnis der künstlichen Ernährung (Eisenberg). Twomey und Patching errechneten 1983 die ausschließlich für eine totale parenterale Ernährung aufzuwendenden Kosten (inkl. geschätzter Kosten für die Behandlung ernährungsabhängiger Komplikationen) mit 500 Dollar pro Tag, Jengteg und Mitarbeiter 1987 mit 1000 Schweden-Kronen (ca. 300 DM).

Die zitierten Studien zur Effektivität künstlicher Ernährungsformen während der Verabreichung onkologischer Chemotherapeutika ließen den Schluß zu, daß Zytostatika per se nicht in der Lage sind Mangelernährung, zu induzieren. Eine Ausnahme stellt die Behandlung mit Asparaginase- Glutaminase dar, da sie direkt den Substratstoffwechsel beeinträchtigt. Die eigenen Ergebnisse über die direkten Beziehungen zwischen Ausmaß der Nährstoff-Aufnahme und Verlauf des Ernährungszustandes belegen, daß es bei konsequenter diätetischer Betreuung möglich ist, ein Großteil der Patienten auch im Verlauf einer nebenwirkungsreichen Polychemotherapie adäquat auf ausschließlich oralem Wege zu ernähren (Kap.4.4.-4.6.).

Der Tumorpatient sollte deshalb so lange wie möglich, d.h. solange es der klinische Zustand, der Ernährungsstatus und die Prognose zulassen, seine Nahrung auf normalem Wege zu sich nehmen.

Eine parenterale oder enterale Nährstoff-Zufuhr erscheint demnach für die beschriebene Patientengruppe nur in Ausnahmefällen indiziert zu sein (s.Kap.5.4.).

Im Gegensatz zur künstlichen Nährstoffzufuhr sind die Durchführbarkeit und der Nutzen einer systematischen oralen Ernährungstherapie in prospektiv randomisierten Studien mit einer einzigen Studie (Evans) bis jetzt nur unzureichend charakterisiert worden.

Dies liegt wohl zum Teil an der schwierigen Erhebung der Substratbilanz (zeitaufwendige und rechenintensive Analyse der Nährstoffaufnahme), dem Personalaufwand für die diätetische Betreuung, aber auch an der zu geringen Einschätzung der Bedeutung einer Diättherapie von ärztlicher Seite.

Im Gegensatz hat die Ernährung für den Tumor-Patienten einen hohen individuellen Stellenwert, wie den Untersuchungen von Lanham und Padilla zu entnehmen ist. Appetit und die Fähigkeit zu Essen sind demnach vorrangige Faktoren, welche das subjektive Befinden beeinflussen.

Aus diesem Grund führten wir die beschriebene prospektive Studie zum Einfluß einer ausschließlich oralen Ernährungstherapie von Patienten mit Akuten Leukämien während der gesamten Dauer der zytostatischen Behandlung durch (Kap.4.6.). Bei der Konzeption der Studie wurde berücksichtigt, daß bei den standardisiert ernährten Patienten weder ein Effekt auf die Patienten-Prognose, noch auf die Komplikationsraten zu erwarten waren. Die Zielsetzung bestand vielmehr in der Beantwortung der Frage, ob eine orale Ernährungstherapie überhaupt in der Lage ist, den Ernährungsstatus während der bekanntermaßen äußerst nebenwirkungsreichen Behandlung Akuter

Leukämien positiv zu beeinflussen. Weiterhin wurde versucht, Erkenntnisse über die Wechselwirkung zwischen subjektivem Befinden der Patienten in dieser Situation und ihrem Ernährungsverhalten zu gewinnen.

5.6.2. Praxis der oralen Ernährungstherapie

Die Ernährung auf ausschließlich oralem Wege kann bei Mangelernährten, insbesondere beim Tumorpatienten, nur dann erfolgreich sein, wenn mehrere Bedingungen erfüllt sind.

Eine wesentliche Voraussetzung ist, daß der Kranke über die Bedeutung der ausreichenden Nährstoffaufnahme für den Ernährungszustand und sein Wohlbefinden und die Möglichkeiten der gezielten Ernährung informiert wird. Anhand einer Studie an 498 Patienten mit Mamma-Karzinom oder Morbus Hodgkin konnten Pruyn und Mitarbeiter zeigen, daß die Akzeptanz einer bestimmten Diätform direkt von der Schulung des Patienten über deren Sinn abhing. Wie in Kap. 4.6. dargestellt, wurden aus diesem Grund die von uns betreuten Kranken und ihr nächster Angehöriger umfassend diätetisch geschult. Die Schulungsinhalte sind an anderer Stelle umfassend beschrieben (Grant).

Das spontane Ernährungsverhalten mangelernährter Patienten wird häufig nicht nur aufgrund von bewußter Appetitlosigkeit beeinträchtigt. Vielmehr können ebenso Wahrnehmungsstörungen bezüglich einer unzureichenden Nahrungsaufnahme vorliegen (Wooley). Wird diese Problematik dem Kranken bewußt gemacht, verbessert sich vielfach das Ernährungsverhalten (Pudell). Die regelmäßige Gewichtsmessung ist dabei wesentlicher Be-

standteil der Selbstkontrolle und wurde im Rahmen unserer Patientenschulung gerade für die ambulante Behandlungsphase empfohlen.

Besondere Relevanz kommt der Auswahl einer angemessenen Kost zu. Gerade während der Hospitalisierung ist es völlig unzureichend, eine Standardkost anzubieten. Es muß vielmehr die Möglichkeit bestehen, aus mehreren Speisevorschlägen auszuwählen (Wunschkost). Weiterhin muß gewährleistet sein, daß das Nahrungsangebot akut auftretende Änderungen der Kostakzeptanz - z. B. als Folge von Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Schmerzen - kurzfristig berücksichtigt.

Tab.5.6.1. Aufgaben der Ernährungsberaterin bzw. Diätassistentin im Rahmen der Betreuung von Tumorpatienten (verändert nach Metz)

-
- Informationen einholen und geben:
 - Patient: Erfragen von Ernährungsgewohnheiten, Erhebung von Ernährungsanamnesen, Erfragung von Intoleranzen, von Kostakzeptanz, von physischen und psychischen Problemen, welche das Ernährungsverhalten beeinflussen.
 - Arzt, Patientenzugewandene Information zur Durchführung der Diättherapie,
 - Pflegedienst: Abklärung organisatorischer Fragen zur Patienten-Verpflegung
 - Beratung von Patient und Angehörigen nach ärztlicher Verordnung
 - Patienten-Motivation
 - Erhebung von Ernährungsstatus und Nährstoff-Aufnahme
 - Erstellen von schriftlichen Informationen für Patienten
 - Individuelle Nährwertberechnung und Kostzusammenstellung
 - Detaillierte Anweisung zur Kostwahl
 - Erarbeitung von Demonstrationsmaterial
 - Teilnahme an Visiten
 - Qualitätsüberwachung der Krankenhaus-Kost
 - Ambulante Patienten-Betreuung und -Schulung im Rahmen einer Ernährungsambulanz
-

Damit alle Probleme des Tumorpatienten, welche das Ernährungsverhalten beeinflussen, während des stationären Aufenthaltes zeitlich und inhaltlich angemessen erfaßt und praktisch umgesetzt werden können, ist die tägliche Betreuung durch eine Ernährungsberaterin / Diätassistentin absolut notwendig.

Die Beteiligung dieser Fachkraft an der Patientenversorgung sollte obligatorisch sein, ihre Verantwortlichkeiten sind in Tab. 5.6.1. zusammengefaßt.

Durch den intensiven persönlichen Kontakt zum Kranken kommt ihr eine bedeutende Rolle bei der Motivation und psychologischen Stützung des Patienten zu. Dies sollte bei der Auswahl des Personals beachtet werden.

Die Erfolge der Intensivierten oralen Ernährungstherapie (Kap.4.6.) sind u.E. zu einem beträchtlichen Ausmaß auf diesen persönlichen Einfluß der Betreuer zurückzuführen.

Das Kostangebot und die Mahlzeitenfrequenzen sind auf die individuellen Präferenzen, Abneigungen und Ernährungsprobleme des hospitalisierten Tumorpatienten abzustimmen. Die küchentechnische Zubereitung und Würzung der Speisen muß unter Berücksichtigung der möglichen medikamenteninduzierten Kau- und Schluckstörungen erfolgen.

Gegebenenfalls ist es nötig, Lokalanästhetika oder systemisch wirkende Analgetika rechtzeitig vor Einnahme der Mahlzeiten zu verabreichen. Entsprechende Therapievorschläge sind den Ausführungen von Thiel (1987) zu entnehmen.

Häufig kann die Substratzufuhr mithilfe von hochkalorischer trinkbarer Fertignahrung (nährstoffdefinierte Diät) gesteigert werden.

Wir mußten jedoch feststellen, daß im allgemeinen höchstens fünfzehn Prozent des täglichen Energiebedarfs in dieser Form über einen längeren Zeitraum gedeckt werden können (Kap. 4.5.). Dies läßt sich damit erklären, daß Änderungen des

Geschmacksempfindens von Tumorpatienten bei Verwendung der industriell gefertigten Flüssignahrungen nicht ausreichend berücksichtigt werden können (Gallagher).

Von den Leukämie-Patienten wurden im Rahmen unserer prospektiven Ernährungsstudie deshalb vorrangig individuell bereitete energiereiche Mix-Getränke bevorzugt, welche auf Milch-Basis oder unter Verwendung nährstoff-definierter Diäten mit neutralem Geschmack bereitet worden waren (Kott-hoff 1985).

Über längere Zeit wurde als spezielles Problem der Ernährungsversorgung langfristig immunsupprimierten Patienten die Tatsache angesehen, daß mit der Nahrung potentiell pathogene Keime aufgenommen werden könnten.

Unserer Wissens ist ein Vorteil bakteriologisch dekontaminierter Nahrung gegenüber normaler Hospitalkost bezüglich der Patienten-Prognose durch prospektiv randomisierte Studien derzeit nicht belegt.

Ausführliche Empfehlungen zur speziellen Handhabung und Zubereitung von Speisen für neutropenische Patienten wurden von Somerville angegeben, eine generelle Dekontamination ist demnach nicht vorgesehen.

5.6.3. Effizienz einer ausschließlich oralen Ernährung während zytostatischer Behandlung

Die Resultate der Untersuchung zur Effizienz einer ausschließlich oralen Ernährungstherapie bestätigen, daß selbst Patienten während der aggressiven Polychemotherapie Akuter lymphatischer und nicht-lymphatischer Leukämien weitestgehend auf normalem Wege ernährt werden können.

Diese Schlußfolgerung erscheint aus zwei Gründen erlaubt zu sein: dem signifikant besseren Verlauf des Ernährungszustandes der diätetisch Betreuten, sowie dem fehlenden Einfluß der künstlichen und oralen Nährstoffzufuhr auf das Auftreten von Komplikationen und die Prognose von Tumorpatienten.

Die Interventionsgruppe profitierte während der im Mittel bei Akuter nicht-lymphatischer Leukämie 9 Wochen (ALL: 12) ununterbrochen andauernden ersten Hospitalisierungsphase deutlich von der diätetischen Betreuung.

Zwar verschlechterte sich bei allen Patienten in den ersten vier Wochen der Behandlung obligatorisch der Ernährungszustand mit einem mittleren Gewichtsverlust von insgesamt 7 (ALL) bis 10 % (AML), u.z. unabhängig von der Betreuung. Jedoch gelang bei 58% der Patienten in den vergleichbaren Interventionsgruppen und nur bei 23% der Kontrollgruppen eine weitgehende Normalisierung des Ernährungszustandes bis zum Ende der ersten Hospitalisierung.

Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, daß es den Kranken der Zielgruppe besser gelang als der Kontrollgruppe, nach Erreichen des maximalen Gewichtsverlustes ihre Nahrungsaufnahme wieder zu steigern, außerdem pro Woche mehr Nahrung zu sich zu nehmen (AML-Patienten, s.Tab.4.6.10.). Hierbei war die diätetische Betreuung vor allem für Patienten mit niedrigem und normalem Ausgangsgewicht von Vorteil; je mehr ein Kranker vor der Behandlung gewogen hatte, umso niedriger waren Mindest- und Endgewicht und umso seltener wurden Wochen mit Gewichtszunahme dokumentiert.

Da sich die Vergleichsgruppen weder hinsichtlich des Auftretens von somatischen Nebenwirkungen, insbesondere von septischen Phasen, noch der Prognose unterschieden, können wir diese Ergebnisse nur mit der erfolgreichen diätetischen Intervention erklären.

Es ist zu vermuten, daß die Unterschiede noch deutlicher ausgefallen wären, wenn den Kranken der Vergleichsgruppe anstelle der Wahlwunschkost die übliche Standardkost verabreicht worden wäre. Ein solcher Versuch verbot sich u.E. aus ethischen Gründen.

Die Weiterführung der Diätbetreuung war während der wiederholten kurzfristigen Hospitalisierungsperioden zur Verabreichung der Erhaltungstherapie nur für die Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie von Vorteil. Der Grund hierfür mag in der nebenwirkungsreicheren Tumortherapie dieser Gruppe liegen.

Unsere Befunde stützen die Ergebnisse von Evans bezüglich des günstigen Einflusses einer intensiven diätetischen Betreuung auf die Nährstoff-Aufnahme während zytostatischer Therapie.

Die eigene Studie weist darüber hinaus deutlich bessere Erfolge hinsichtlich des Ernährungszustandes auf, obwohl die verwendeten onkologischen Behandlungsregime bekanntlich wesentlich intensivere und anhaltendere Nebenwirkungen induzieren als die von Evans und Mitarbeiter angegebenen.

Wir erklären dies mit den unterschiedlichen Auswertungsmodalitäten. Als Zielgröße wurde in der zitierten Studie der Gewichtsverlauf vom Anfang der Behandlung bis zu einem einzigen Kontrolltermin nach ungefähr 4 bis 12 Wochen gewählt.

Mit unserer Methode wurde hingegen der wöchentliche Verlauf des Ernährungsstatus und damit die z.T. ausgeprägten Gewichtsschwankungen der Patienten erfaßt. Dadurch konnten die kurzfristigen Veränderungen von Ernährungsverhalten und Ernährungsstatus analysiert werden. Dieses Verfahren erscheint uns deswegen vorteilhafter, weil nur so die u.E. klinisch relevanten Aussagen über Interaktionen zwischen Ernährungs-

verhalten, Auftreten von Therapiekomplicationen und subjektivem Befinden möglich sind. Das Endgewicht nach Abschluß einer onkologischen Chemotherapie ist als ausschließliche Zielgröße wegen seiner geringen Bedeutung für die Patientenprognose von untergeordnetem Interesse.

Da die gewählten Behandlungsschemata zu den nebenwirkungsreichsten der internistischen Tumortherapie zählen, lassen die Ergebnisse u.E. eine allgemeine Schlußfolgerung in Bezug auf die Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen einer oralen Ernährung des Tumorpatienten zu.

Demnach erscheint die diätetische Betreuung des zytostatisch behandelten Patienten während der Hospitalisation grundsätzlich empfehlenswert.

Sie ist absolut indiziert bei mangelernährten Patienten und solchen, welche länger als eine Woche stationär behandelt werden. Diese Empfehlung gilt für die letztgenannten Gruppe unabhängig von der Art der Tumortherapie und dem ursprünglichen Ernährungszustand.

Eine Ernährungstherapie auf künstlichem Wege ist nur dann indiziert, wenn eine vital bedrohliche Mangelernährung vorhanden ist oder abzusehen ist, daß eine diätetische Betreuung nicht erfolgreich sein kann.

5.6.4. Ernährungsverhalten und subjektives Befinden

Obwohl allgemein anerkannt ist, daß Ernährungsverhalten und individuelles Befinden bei Gesunden und Kranken eng miteinander verknüpft sind, wurden diese Beziehungen im Rahmen kontrollierter Interventionsstudien bisher nicht charakterisiert.

Die Regulation des Appetits wird durch ein komplexes System ermöglicht, auf das zahlreiche endogene und exogene Faktoren einwirken (Sullivan). Neural, humoral und metabolisch übermittelte Informationen aus den Geschmacks- Geruchs- und Sehrezeptoren, dem Gastrointestinaltrakt, der Leber, dem Pool der Energiesubstrate, werden im Hypothalamus integriert und modifizieren dort die Aktivitäten des Sättigungs- und des Hungerzentrums (Morley).

Neben diesen somatischen Faktoren verändern soziale und psychische Einflüsse das Ernährungsverhalten (Padilla).

So vermindert sich bei depressiven oder ängstlichen Menschen oft das Interesse an einer ausreichenden Ernährung (Schmale). Andererseits kann schon der Anblick einer ansprechend zubereiteten Speise oder die Tageszeit einen größeren Einfluß auf das Eßverhalten haben als das Hungergefühl (Wooley).

Soziale Faktoren, welche das Ernährungsverhalten modifizieren, sind kulturelle Gewohnheiten, die finanziellen Möglichkeiten und Einflüsse der Umgebung. Z.B. konnten die Untersuchungen von Besser-Stute zeigen, daß schon die Hospitalisierung per se einen ungünstigen Effekt auf die spontane Nahrungsaufnahme ausübt.

Diese Probleme sind gerade für den Tumorpatienten von besonderer Relevanz, insbesondere dann, wenn er an einer Krankheit leidet, welche nur mit einer nebenwirkungsreichen Therapie zu behandeln ist, aber trotzdem eine schlechte

Prognose hat (Fayers, Greer). Wie bereits erwähnt, sind die Akuten Leukämien des Erwachsenenalters hierfür ein typisches Beispiel.

In den letzten Jahren ist in zahlreichen Arbeiten der Einfluß aggressiver Tumorthherapie auf das subjektive Wohlbefinden (die "Lebensqualität") diskutiert worden (deHaes 1985).

Die einzige bekannte, kontrolliert durchgeführte Studie, in der die Beziehungen zwischen Ernährungsverhalten, Ernährungsstatus und subjektivem Wohlbefinden an 108 Patienten mit verschiedenen Neoplasien und Behandlungsregimen untersucht wurden, publizierten Brunig und Mitarbeiter 1985. Die Autoren gaben keinerlei quantitative Beziehungen zwischen Ernährungsparametern und psychometrischen Kenngrößen an, sie wiesen jedoch auf eine direkte Korrelation zwischen subjektiven Beschwerden ("malaise") und unzureichender Nahrungsaufnahme hin. Eine Schlußfolgerung darüber, welcher Faktor den anderen bestimmt, subjektives Befinden das Ernährungsverhalten oder umgekehrt, erschien den Untersuchern nicht möglich.

5.6.4.1. Methodisches Vorgehen

Zu den schwierigsten Problemen bei der Charakterisierung des subjektiven Wohlbefindens gehört die Auswahl von Meßparametern, welche quantitativ analysiert werden können. Da das optimale Wohlbefinden für jeden Menschen individuell zu definieren ist, entzieht es sich im Gegensatz zu somatischen Kenngrößen einer direkten Meßbarkeit. Bestenfalls können gruppenbezogene Faktoren erfaßt werden.

Verschiedene Instrumente sind hierfür vorgeschlagen worden.

Eine Übersicht über ihre Verwendbarkeit, Validität und Reliabilität wurde kürzlich von van Knippenberg und deHaes (1988) gegeben.

Der Terminus "Lebensqualität" wird uneinheitlich benutzt und zum Teil global mit den Begriffen "Wohlbefinden" und "Überlebensqualität" gleichgesetzt. In der Mehrzahl der Fälle werden jedoch verschiedene Einzelaspekte (Faktoren, Domänen, Indikatoren oder Dimensionen) unterschieden, welche entweder voneinander unabhängig oder explizit miteinander korreliert sind.

In einigen Untersuchungen wurden mehrere charakteristische Aspekte des subjektiven Befindens onkologischer Patienten mittels Faktorenanalyse differenziert, welche die Bereiche "physische Funktion", "somatisches Unwohlsein", "geistiges (intellektuelles und psychisches) Befinden" und ökonomischen Status zum Inhalt haben (Ochs).

Im einzelnen handelt es dabei um Faktoren wie:

"physical well being and ability", "emotional state", "sociability", "family situation", "nausea" (Schipper);

"physical and social impairment", "common symptoms", "emotional disturbances and their effect on concentration and family relations", "alimentary disturbances", "hair loss and attractiveness" (Selby);

"psychological well-being", "physical well-being", "symptom control", "financial protection" (Padilla 1983);

"psychological distress", "fatigue", "gastro-intestinal complaints", "pain" (deHaes 1983);

"fatigue / malaise", "psychological distress", "well-being", "social support" (Aaronson).

Die Vielzahl verschiedener Aspekte erklärt sich dadurch, daß je nach Zielstellung unterschiedliche Items (Fragen) gewählt wurden, die die inhaltlich voneinander differierenden Faktoren bestimmen. Es erscheint deshalb fraglich, ob die Bildung eines einzigen Konstruktes - genannt "Lebensqualität" aus Dimensionen unterschiedlichen Inhaltes gerechtfertigt

ist (van Knippenberg).

Für die eigene Analyse im Rahmen der Ernährungsstudie bei Leukämie-Patienten wurden nur Fragen zu solchen Beschwerden ausgewählt, deren Einfluß auf die spontane Nahrungsaufnahme generell akzeptiert sind (Cushman, Holland, Padilla 1986) und die als Folge der verwendeten Therapieschemata üblicherweise auftreten können. Auf die Erfassung sozialer und ökonomischer Faktoren wurde verzichtet, u.z. unter der Annahme, daß diese Einflüsse während einer Verlaufsbeobachtung unter den Bedingungen der Hospitalisation für die Fragestellung von untergeordneter Bedeutung sind.

Die berechneten Faktoren (Kap.4.6.) erwiesen sich als voneinander unabhängig und stimmen nominell weitgehend mit den oben angeführten Aspekten überein:

"Erschöpfung" - fatigue, malaise, physical distress;

"Dysphorie" - psychological distress, emotional disturbance;

"Nebenwirkungen"- gastrointestinal complaints, alimentary disturbances, nausea.

Der Faktor "Schlafbedürfnis" wurde in den zitierten Arbeiten nicht erwähnt, jedoch gleicht er inhaltlich dem Konstrukt der "postoperative fatigue" (Christensen).

Die quantitative Beurteilung der einzelnen Items (Tab.4.6. 13.) erfolgte mit Hilfe einer linearen Analogskala (Aitken, Priestman). Der Gebrauch dieser Methode ist für den Patienten einfach, sie erlaubt eine ausreichende Diskrimination zwischen den Schweregraden der individuellen Beschwerden und hat eine hohe Reliabilität bei wiederholter Durchführung des Testes (Holmes, vanKnippenberg).

Die vorliegenden Analysen über Beziehungen zwischen Ernährungsverhalten und Befindlichkeit beruhen ausschließlich auf der Eigeneinschätzung der Patienten, da Fremdbeurteilungen das individuelle Befinden unzureichend erfassen (Slevin).

Dies zeigte sich auch in der eigenen Untersuchung: Die Quantifizierung des globalen Patientenbefindens durch die betreuende Diätassistentin anhand einer Analogskala korrelierte nur schwach mit der Beantwortung der Items durch den Kranken ($r < 0.5$, Einzelergebnisse sind nicht aufgeführt).

5.6.4.2. Beziehungen zwischen subjektivem Befinden und Ernährungsverhalten bzw. Ernährungsstatus

Die Ergebnisse bestätigen die wiederholt geäußerte Ansicht, daß die Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens mit inadäquater oraler Nahrungsaufnahme und der Entwicklung von Mangelernährung in enger Beziehung steht.

Hierbei fällt auf, daß das Ausmaß der Nährstoff-Zufuhr signifikant ausschließlich mit den als "Nebenwirkungen" definierten Beschwerden korreliert, wenn man die Daten der multiplen Regressionsanalyse zugrunde legt.

Hingegen steht der wöchentliche Gewichtsverlauf nur mit dem Faktor "Erschöpfung" in Zusammenhang.

Beziehungen zwischen psychischen Problemen ("Dysphorie") und Ernährungsparametern bestehen in Übereinstimmung mit der Ansicht von Holland (1977) nicht. Im Gegensatz zu den Befunden von Christensen (1982) und Holland fanden wir keine Interaktionen zwischen Schlafbedürfnis und Ernährungsverhalten.

Die Reduktion von Nahrungsaufnahme und Ernährungszustand korrelierte bei dem untersuchten Kollektiv mit solchen subjektiven Beschwerden, welche in typischer Weise bei onkologischen Patienten auftreten. Lanham und Digiannantonio wiesen in einer umfangreichen Studie nach, daß sich Tumorkranke von Patienten mit benignen internistischen Erkrankungen vorrangig bezüglich der Klagen über Schwäche und Appetitlo-

sigkeit unterschieden. Die Angabe von Schmerzen, Übelkeit und psychischer Belastung differierte zwischen den Vergleichsgruppen nur geringfügig oder überhaupt nicht.

Dies spricht dafür, daß der Tumorpatient die genannten Beschwerden, welche für den Laien oft mit dem Krebsleiden verbunden sind, ausreichend kontrollieren kann. Sie stehen in ihrer Bedeutung für das Ernährungsverhalten deutlich hinter dem Einfluß der Appetitlosigkeit (Tab.4.6.15.).

Von besonderer klinischer Relevanz ist u.E. die Erkenntnis, daß sich Ernährungsverhalten und damit eine Verschlechterung des Ernährungsstatus für den einzelnen Kranken nicht vorhersehen läßt. Wie bereits für die postoperative Phase bekannt, kommt es nach einem relativ standardisierten Trauma zu individuell unterschiedlicher Entwicklung von Schwäche und Gewichtsverlust (Christensen 1984).

Dies bestätigen die varianzanalytischen Untersuchungen zum Effekt unterschiedlicher Zytostatika-Regime auf das subjektive Befinden des einzelnen Patienten (Tab.4.6.18.-21). Demnach war die Wertung der Beschwerden unabhängig von der Art der Chemotherapie für ein Individuum immer gleich.

Nicht das Therapie-spezifische Ausmaß der Nebenwirkungen, sondern ausschließlich die persönliche Fähigkeit, mit den Beschwerden umzugehen, bedingt somit das Verhalten.

Welches ist nun der auslösende Faktor für die Entwicklung und den Verlauf der Mangelernährung (Brunig, Christensen, Holland) ?

Aus den Korrelations-Berechnungen lassen sich folgende Problem - Paare bilden:

- | | | |
|---------------------|---|------------------|
| 1. Nebenwirkungen | - | Kostakzeptanz |
| 2. Nebenwirkungen | - | Nahrungsaufnahme |
| 3. Nahrungsaufnahme | - | Gewichtsverlauf |
| 4. Gewichtsverlust | - | Erschöpfung. |

Diese Beziehungen lassen u.E. darauf schließen, daß das Ernährungsverhalten überwiegend durch die individuelle Belastung der studierten Patienten infolge der Krankheits- und / oder Therapie - induzierten Nebenwirkungen (vorrangig der Anorexie) bedingt war.

Hiervon abhängig traten Akzeptanz oder Ablehnung der angebotenen Kost auf, sowie ausreichende bzw. unzureichende spontane Ernährung.

Bei inadäquater Nahrungsaufnahme kommt es zum Gewichtsverlust, der in enger Beziehung zum subjektiven Gefühl von schlechtem Allgemeinbefinden, Hilflosigkeit und Schwäche steht. Diese Beschwerden wurden in unserer Untersuchung von den Leukämie-Kranken offensichtlich als diejenigen Aspekte angesehen, welche von den ihnen vorliegenden Items vor allem ihre individuelle "Lebensqualität" beeinflussen.

Für die Betreuung des zytostatisch behandelten Tumorpatienten würde aus dieser Betrachtungsweise resultieren, daß sich das Wohlbefinden deutlich durch solche Maßnahmen verbessern läßt, welche die Anorexie vermindern können.

Aufgrund des gewählten Studienansatzes blieben in der Analyse andere Faktoren, die das Befinden modifizieren können, unberücksichtigt. Es bedarf deshalb weiterer Untersuchungen, um die Interaktionen zwischen Ernährungsverhalten, Mangelernährung und subjektivem Befinden von Tumorpatienten abschließend bewerten zu können.

6. Schlußfolgerungen und Ausblick

Zur Einschätzung und Beurteilung der Verpflegung in Krankenhäusern aus der Sicht des Patienten wurde 1986 eine Befragung in 3000 Krankenhäusern bei je drei bis sechs Patienten durchgeführt. Demnach wurde die Verpflegung von den Befragten überwiegend positiv beurteilt (DGE 1988, S.344).

Dieses Ergebniss steht in deutlichem Widerspruch zur anfangs erwähnten Häufigkeit der Mangelernährung im stationären Bereich (s. S.1.). Eine Erklärung bietet einmal die Tatsache, daß die Verpflegung aus der Patientensicht gegenüber anderen Faktoren eines Krankenhausaufenthaltes eher von sekundärer Bedeutung sein könnte, zum anderen, daß die erwähnte Befragung bezüglich der Probleme des mangelernährten kritisch Kranken (Krebspatient, Intensiv-Patient) nicht repräsentativ war.

Darüber hinaus spricht die Höhe der Kosten für ernährungsabhängige Krankheiten (in der BRD 1980 etwa 42 Milliarden DM, das sind 27,14% der gesamten Krankheitskosten, nach den Angaben der DGE 1988) dafür, daß der ernährungsmedizinischen Versorgung entweder zu wenig Bedeutung geschenkt wird oder die entsprechenden ärztlichen Bemühungen ineffektiv bleiben.

Dies geht u.E. vor allem zu Lasten des vergleichsweise geringen Stellenwertes, welchen ernährungsmedizinische Fragen, insbesondere die Ernährungsdiagnostik und die Methoden der Ernährungstherapie, in der ärztlichen Ausbildung und der inneren Medizin haben.

1974 schrieb Charles E. Butterworth: "I suspect,...., that one of the largest pockets of unrecognized malnutrition exists...not in rural slums, or urban ghettos, but in private rooms an wards of big city hospitals....Many undesirable

practices concerning the nutritional care of hospitalized patients have their roots in long-standing neglect of nutrition in medical education and in health care delivery systems".

Der Autor faßte die hierfür verantwortlichen Fehler in der Patientenbetreuung folgendermaßen zusammen:

Mangelndes Wissen des Arztes über die prognostische Bedeutung des Ernährungszustandes; fehlende bzw. unregelmäßige Charakterisierung von Ernährungszustand, Nahrungsaufnahme und Nährstoff-Bedarf; inadäquate Nährstoff-Zufuhr bei Ernährungs- Risikopatienten; ungenügender Austausch von Informationen zwischen Arzt und Diätassistentin.

Diese Aussagen gelten u.E. mit Einschränkungen auch noch 1989, kenntlich z.B. an der Tatsache, daß in nur 41% unserer Krankenanstalten die Ernährungsbetreuung von einem Ernährungsmediziner ("ernährungsbeauftragter Arzt") koordiniert wird (68% in den Krankenhäusern der Maximalversorgung, der Grundversorgung 20%). Legt man diese Zahl zugrunde, erscheint der Verbreitungsgrad des Ernährungsmediziners hoch zu sein. Das Bild relativiert sich jedoch, betrachtet man die hauptsächlichen Tätigkeitsbereiche, die ihnen von den Krankenhäusern zugewiesen wurden: Nur 45% der Krankenhäuser überließen dem Ernährungsbeauftragten die ärztliche und organisatorische Leitung des diätetischen Dienstes. Als hauptsächliche Aufgaben wurden die Beratung der Verwaltung und die Überprüfung der Diäten angegeben. Eine noch geringere Relevanz hat die Qualitätssicherung. Lediglich in 3% der Kliniken war der Ernährungsbeauftragte mit allen Teilbereichen gleichzeitig betraut (Kist).

Der untergeordnete Stellenwert, den die praktische Ernährungsmedizin im klinischen Bereich einnimmt, wird auch durch die wissenschaftlichen Schwerpunkte von Institutionen der Ernährungsforschung verdeutlicht. Die Auswertung einer ent-

sprechenden Umfrage bei 229 Institutionen zeigte, daß die Beschäftigung mit Fragen von "Ernährung, Krankheit, Leistungsfähigkeit unter verschiedenen Lebensbedingungen", einschließlich "Ernährungszustand, Epidemiologie ernährungsabhängiger Krankheiten, Prävention und Therapie bzw. Diätetik" nur 34% der Aktivitäten ausmachte (DGE 1988).

Nach V. Pudel (DGE 1988) "liegen Ziele und gesundheitspolitische Bedeutung der Ernährungsforschung vor allem darin, Zusammenhänge zwischen Nahrung, Ernährungsweise und Gesundheit bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen und unter verschiedenen Lebensbedingungen weiter aufzuklären. Für das Erreichen dieser Ziele ist eine Verstärkung der Ernährungsforschung unabdingbare Voraussetzung. Um eine erfolgversprechende Weiterentwicklung zu gewährleisten, sollte daher neben einem Ausbau der Arbeitskapazitäten in Zukunft vor allem auf eine verbesserte Koordination und Schwerpunktbildung im interdisziplinären Bereich geachtet werden".

Die vorliegende Arbeit ist als ein Beitrag zu diesen Bemühungen anzusehen. Ihre Erstellung wurde ermöglicht durch die kollegiale Kooperation von Klinikern, Pflegepersonal, Diätassistentinnen und Naturwissenschaftlern.

Die Ergebnisse sollten Anlaß zu weiteren Untersuchungen über die Optimierung der Ernährungsbehandlung des kritisch Kranken sein.

So ist weiterhin ungeklärt, ob die therapeutische Zufuhr von Glutamin einen Einfluß auf die Integrität des menschlichen Darmes haben könnte, wie die verschiedenen Ausführungen zu diesem Thema vermuten lassen.

Der Nachweis, daß der Ernährungsstatus des internistischen Tumorpatienten durch die systematische Erhebung von Körpergewicht, Nährstoff-Aufnahme und einfach bestimmbar Laborparameter exakt zu diagnostizieren ist, ermöglicht die breite Verwendbarkeit der beschriebenen Methoden als Bestandteil der Routine-Diagnostik.

Wir konnten zeigen, daß die bekannten Konzentrationsänderungen der als Ernährungsindikatoren verwendeten Plasma-Aminosäuren und -Proteine nicht auf einen spezifischen Tumoreffekt zurückzuführen sind, sondern als Folge der unspezifischen Stoffwechseländerungen im Rahmen des Postaggressionssyndroms onkologischer Patienten anzusehen sind.

Die beschriebenen Studien belegen, daß die intestinale Proteinverwertung während der Verabreichung onkologischer Polychemotherapie weitgehend intakt ist. Die Nährstoffzufuhr auf oralem Wege ist somit in dieser Situation nahezu uneingeschränkt möglich.

Voraussetzung für eine erfolgversprechende Ernährungstherapie des mangelernährten Tumorpatienten ist die Charakterisierung des Ernährungsverhaltens. Die Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die Kostpräferenz internistischer Tumorpatienten im allgemeinen nicht von derjenigen der Normalbevölkerung abweicht. Eine speziell zusammengesetzte "Tumordiät" ist demnach nicht erforderlich.

Die Analysen des Nährstoff-Bedarfs zeigen, daß bei oraler Ernährung die Substratzufuhr des Tumorkranken in der selben Größenordnung erfolgen muß, wie sie für den katabolen Patienten mit einer benignen Erkrankung beschrieben ist, um den Ernährungszustand günstig zu beeinflussen.

Anhand einer prospektiv randomisierte Studie zur Effizienz einer "Intensivierten oralen Ernährungstherapie" konnte nachgewiesen werden, daß eine künstliche Ernährung während der zytostatischen Therapie Akuter Leukämien nur in Ausnahmefällen indiziert ist. Bei konsequenter diätetischer Betreuung ist die ausreichende Nährstoffzufuhr auf oralem Wege während dieser Behandlung möglich.

Mithilfe psychometrischer Erhebungen konnten die Interaktionen zwischen Ernährungsverhalten und "Lebensqualität" während onkologischer Polychemotherapie definiert werden. Es empfiehlt sich, die beschriebenen Abhängigkeiten von Ernährungsverhalten und subjektivem Befinden in weiteren Studien daraufhin zu untersuchen, welcher der beiden Faktoren vorrangig für die Entwicklung der Mangelernährung mitverantwortlich ist und somit intensiverer therapeutischer Bemühungen bedarf.

7. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Bakker W, Stewart AL, et al:
A multi-dimensional approach to the measurement of quality of life
in lung cancer clinical trials.
In: Aaronson NK, Beckmann J (Hrsg). Quality of life in cancer pa-
tients. EORTC Monograph series.
New York: Raven Press, 1987

Abumrad NN, Miller B:
The physiological and nutritional significance of plasma free
amino acid levels.
JPEN 1983; 7: 163-170

Adelson SF:
Some problems in collecting dietary data from individuals.
J Am Diet Assoc 1960; 36: 453-461

Adibi SA:
Influence of dietary deprivations on plasma concentrations of free
amino acid in man.
J Appl Physiol 1968; 25: 52-57

Adibi SA, Allen RE:
Impaired jejunal absorption rates of essential amino acids induced
by either dietary caloric or protein deprivation in man.
Gastroenterol 1970; 59: 404-413

Adibi SA, Mercer DW:
Protein digestion in human intestine as reflected in luminal,
mucosal, and plasma amino acid concentrations after meals.
J Clin Invest 1973; 52: 1586-1594

Ahnefeld FW, Schmitz JE:
Infusionstherapie - Ernährungstherapie.
Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer, 1986

Aitken RCB:
Measurements of feelings using visual analogue scales.
Proc R Soc Med 1969; 62: 989-993

Albers S, Wernerman J, Stehle P, Vinnars E, Fürst P:
Availability of amino acids supplied intravenously in healthy
man as synthetic dipeptides: kinetic evaluation of L-alanyl-
L-glutamine and glycyl-L-tyrosine.
Clin Scien 1988; 75: 463-468

Albiin N, Asplund K, Bjerner L:

Nutritional status of medical patients on emergency admission to hospital.

Acta Med Scand 1982; 212: 151-156

Alexanian R, Dreicer R:
Chemotherapy of multiple myeloma.
Cancer 1984; 53: 583-588

Allison JB:
Interpretation of nitrogen balance data.
Fed Proc 1951; 10: 676-682

Anderson N, Lokich JJ, Tullis JL:
L-asparaginase effect on antithrombin III levels.
Med Pediat Oncol 1979; 7: 335-340

Apelgren KN, Rombeau JL, Twomey L, Miller RA:
Comparison of nutritional indices and outcome in critically ill patients.
Crit Care Med 1982; 10: 305-307

Askanazi J, Fürst P, Michelson CB, et al:
Muscle and plasma amino acids after injury: hypocaloric glucose versus amino acid infusion.
Ann Surg 1980; 191: 465-472

Askanazi J, Carpentier YA, Michelson CB, et al:
Muscle and plasma amino acids following injury. Influence of intercurrent infection.
Ann Surg 1980; 192: 78-85

Aulick CH, Wilmore DW:
Increase of peripheral amino acid release following burn injury.
Surgery 1979; 85:556-560

Balkwill F, Osborne R, Burke F, et al:
Evidence for tumour necrosis factor /cachectin production in cancer.
Lancet 1987; ii: 1229-1231

Baracos V, Rodemann HP, Dinarello CA, Goldberg AL:
Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E₂ release by leukocytic pyrogen (interleukin-1). A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever.
N Engl J Med 1983; 308: 553-558

Barry RE:
Malignancy, weight loss, and the small intestinal mucosa.
Gut 1974; 15: 562-570

Baskerville A, Hambleton P, Benbough JE:
Pathological features of glutaminase toxicity.

Br J exp Path 1980; 61: 132-138

Bastow MD, Rawlings J, Allison SP:
Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck and
femur: a randomised controlled trial.
Br Med J 1983; 287: 1589-1592

Beaton GH:
Nutritional assessment of observed nutrient intake:
An interpretation of recent requirement reports.
In: Draper HH (Hrsg.). Advances in nutritional research, vol.7.
New York: Plenum Press, 1985: 101-127

Beaton JR, McGanity WJ, McHenry EW:
Plasma glutamic acid levels in malignancy.
Canad MAJ 1951; 65: 219-221

Beisel WR:
Metabolic and nutritional consequences of infection.
In: Draper HH (Hrsg.). Advances in nutritional research, vol.1.
New York: Plenum Press, 1977: 125-144

Bennegard K, Eden E, Ekman L, Schersten T, Lundholm K:
Metabolic response of whole body and peripheral tissues to enteral
nutrition in weight-losing cancer and non-cancer patients.
Gastroenterology 1983; 92-99

Bennegard K, Lindmark L, Eden E, Svaninger G, Lundholm K:
Flux of amino acids across the leg in weight-losing cancer pa-
tients.
Cancer Res 1984; 44: 386-393

Bennett JM, Katkovsky D, Daniel MT, et al:
Proposals for the classification of the acute leukemias.
French-American-British (FAB) Cooperative Group.
Br J Haematol 1976; 33: 451-458

Bennett JM, Katovsky D, Daniel MT, et al:
Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes.
Br J Haematol 1982; 51: 189-199

Bentdal OH, Froland SS, Askevold F, Bjoro K, Larsen S:
Nutritional assessment of anorexia nervosa patients - Analysis of
anthropometric and biochemical variables to evaluate patients
at risk.
Clin Nutr 1988; 7: 93-99

Berg RD:
Bacterial translocation from the gastrointestinal tracts of mice
receiving immunosuppressive chemotherapeutic agents.
Curr Microbiol 1983; 8: 285-292

Bergström J, Fürst P, Noree LO, Vinnars E:
Intracellular free amino acid concentration in human muscle.
J Appl Physiol 1974; 36: 693-697

Bernstein IL:
Learned taste aversions in children receiving chemotherapy.
Science 1978; 200: 1302-1303

Bernstein IL:
Tumor anorexia: a learned food aversion?
Science 1980; 209: 416-418

Bero T, Javor T:
The effect of cytostatics on the intestinal absorption of D-xylose
in patients with malignant lymphoma.
Act Med Hung 1983; 40: 247-250

Bessert-Stute I, Stute J:
The importance of pre- and postoperative nutritional status in
surgical patients.
Act Chir Scand 1979; Suppl 494: 222-225

Bettger WJ, Ham RG:
The nutrient requirement of cultured mammalian cells.
In: Draper HH (Hrsg.). Advances in nutritional research, vol. 4.
New York: Plenum Press, 1981: 249-286

Bettigole RE, Himelstein ES, Oettgen HF, Clifford GO:
Hypofibrinogenemia due to l-asparaginase: studies of fibrinogen
survival using autologous ¹³¹I-Fibrinogen.
Blood 1970; 35: 195-200

Beutler B, Greenwald D, Hulmes KD, et al:
Identity of tumor necrosis factor and the macrophage secreted
factor cachectin.
Nature 1985; 316: 552-554

Beyer H:
Lehrbuch der organischen Chemie, 15./16. Auflg.
Leipzig: S.Hirzel Verlag, 1968: 654

Bingham SA, Cummings JH:
Urine nitrogen as an independent validatory measurement of dietary
intake: a study of nitrogen balance in individuals consuming
their normal diet.
Am J Clin Nutr 1985; 42: 1276-1289

Bistrrian BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J:
Prevalence of malnutrition in general medical patients.
JAMA 1976; 235: 1567-1570

Bistrrian BR:

A simple technique to estimate severity of stress.
Surg Gynecol Obstetr 1979; 148: 675-678

Blackburn GL, Benotti PN, Bistrrian BR, et al:

Nutritional assessment and treatment of hospital malnutrition.
Infusionstherapie 1979; 6: 238-250

Böhmer R, Binder R, Rommel K, Dietrich M, Wolf G:

Jejunale Xylose- und Galaktoseabsorption der Ratte in Abhängigkeit
von der bakteriellen Darmflora und nach Zytostatikagabe.
Z Gastroenterol 1976; 1: 30-40

Bourry J, Milano G, Caldani C, Schneider M:

Assessment of nutritional proteins during the parenteral nutrition
of cancer patients.
Ann Clin Lab Sci 1982; 12: 158-162

Bozzetti F:

Determination of caloric requirement of patients with cancer.
Surg Gynecol Obstetr 1979; 149: 667-670

Bozzetti F, Pagnoni AM, DelVecchio M:

Excessive caloric expenditure as a cause of malnutrition in
patients with cancer.
Surg Gynecol Obstetr 1980; 150: 229-234

Bozzetti F, Migliavacca S, Gallus G, et al:

Nutritional markers as prognostic indicators of postoperative sepsis
in patients.
JPEN 1985; 9: 464-470

Bozzetti F, Agradi E, Ravera E:

Anorexia in cancer patients: Prevalence and impact on the
nutritional status.
Clin Nutr 1989; 8: 35-43

Brand K:

Glutamine and glucose metabolism during thymocyte proliferation.
Pathways of glutamine and glutamate metabolism.
Biochem J 1985; 228: 353-361

Brennan MF:

Uncomplicated starvation versus cancer cachexia.
Cancer Res 1977; 37: 2359-2364

Brennan MF:

Metabolic response to surgery in the cancer patient. Consequences
of aggressive multimodality therapy.
Cancer 1979; 43: 2053-2064

- Brennan MF:
Total parenteral nutrition in the cancer patient.
N Engl J Med 1981; 305: 375-382
- Brennan MF, Burt ME:
Nitrogen metabolism in cancer patients.
Cancer Treat Rep 1981; 65 (Suppl 5): 67-78
- Brennan MF, Ekman L:
Metabolic consequences of nutritional support of the cancer patient.
Cancer 1984; 54: 2627-2634
- Brenner U, Müller JM, Walter M, Holzmüller W, Keller HW:
Anthropometrische Parameter.
Infusionstherapie 1986; 13: 232-237
- Broome JD:
Evidence that the l-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects.
Nature 1961; 191: 1114-1115
- Brown HO, Levine ML, Lipkin M:
Inhibition of intestinal epithelial cell renewal and migration induced by starvation.
Am J Physiol 1963; 205: 868-872
- Bruning PF, Egger RJ, Gooskens AC, et al:
Dietary intake, nutritional status and well-being of cancer patients: a prospective study.
Eur J Cancer Clin Oncol 1985; 21: 1449-1459
- Brunner KW:
Beurteilung der Lebensqualität bei Tumorthherapie.
Schweiz med Wschr 1976; 106: 1165-1167
- Buchanan GR, Holtkamp CA:
Reduced antithrombin III levels during l-asparaginase therapy.
Med Pediat Oncol 1980; 8: 7-14
- Büchner T, Hiddemann W, Koch P, et al:
Weiterentwicklung der Chemotherapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen in der bundesdeutschen multizentrischen Studiengruppe.
In: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A (Hrsg). Leukämien und Lymphome. Fortschritte und Hoffnungen.
München: Urban & Schwarzenberg, 1988: 24-28
- Bulakh PM, Ranade SM, Chandokar AG, Muley PR:
Correlation between serum choline esterase and serum albumin in leprosy.

Ind J Lepr 1985; 57: 524-528

Burt ME, Aoki TT, Gorschboth CM, Brennan MF:
Peripheral tissue metabolism in cancer-bearing man.
Ann Surg 1983; 198: 685-691

Burt ME, Stein TP, Schwade JG, Brennan MF:
Whole-body protein metabolism in cancer-bearing patients. Effect of
total parenteral nutrition and associated serum insulin response.
Cancer 1984; 53: 1246-1252

Butterworth CE:
The skeleton in the hospital closet.
Nutrition Today 1974; 9: 4-8

Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF:
Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery.
Am J Surg 1980; 139: 160-167

Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, et al:
A randomized clinical trial of parenteral nutrition in malnourished
surgical patients: the rationale and impact of previous clinical
trials and pilot study on protocol design.
Am J Clin Nutr 1988; 47: 357-365

Cahill GF:
Starvation in man.
New Engl J Med 1970; 282: 668-675

Cahill GF, Aoki TT:
Renal gluconeogenesis and amino acid metabolism in man.
Med Clin N Amer 1975; 59: 761-761

Calloway DH, Spector H:
Nitrogen balance as related to caloric and protein intake in active
young men.
Am J Clin Nutr 1954; 2: 405-412

Calloway DH, Odell ACF, Margen S:
Sweat and miscellaneous nitrogen losses in human balance studies.
J Nutr 1971; 101: 775-786

Cannon PR, Wissler RW, Wooldridge RL, Benditt EP:
The relationship of protein deficiency to surgical infection.
Ann Surg 1944; 120: 514-525

Cantoni A, Pizzola A:
Monitoraggio della pseudo-cholinesterasi serica e della
transferrina in pazienti di rianimazione.
Min Anest 1986; 52: 51-57

Capel ID, Pinnock MH, Williams DC:

An in vitro assessment of the effect of cytotoxic drugs upon the intestinal absorption of nutrients in rats.

Eur J Cancer 1979; 15: 127-131

Capizzi RL, Bertino JR, Skeel RT et al:

L-asparaginase: clinical, biochemical, pharmacological, and immunological studies.

Ann Intern Med 1971; 74: 893-901

Carbone PP et al:

Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification.

Cancer Res 1971; 31: 1860

Carney DN, Winkler CF:

In vitro assays of chemotherapeutic sensitivity.

In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (Hrsg.). Important advances in oncology 1985.

Philadelphia: J.B.Lippincott, 1985: 78-103

Caron G:

Transplantation medullaire: approche dietetique et nutritionelle.

Union Med Can 1983; 112: 46-487

Cassano GB, Hansson E:

Uptake of (14 C)glutamine in the tissues of the mouse studied by whole-body autoradiography.

J Neurochemistr 1965; 12: 851-855

Castro-Bello F, Ramos F, Vivanco F, Marina-Fiol C:

High serum glutamic acid levels in patients with carcinoma of the pancreas.

Digestion 1976; 14: 360-363

Chandra RK:

Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions.

Lancet 1983; I: 688-691

Chen TS:

Effects of arabinosyl cytosine and 5-azacytidine on the intestinal absorption of nutrients.

Tox appl Pharmacol 1982; 62: 73-80

Chencharick JD, Mossman KL:

Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer.

Cancer 1983; 51: 811-815

Chlebowski RT:

Critical evaluation of the role of nutritional support with chemotherapy.

Cancer 1985; 55: 268-272

Chlebowski RT, Heber D:

Metabolic abnormalities in cancer patients: carbohydrate metabolism.

Surg Clin N Amer 1986; 66: 957-968

Chory ET, Mullen JL:

Nutritional support of the cancer patient: Delivery systems and formulations.

Surg Clin N Amer 1986; 66: 1105-1120

Christensen HN:

Free amino acids and peptides in tissues.

In: Munro HN, Allison JB (Hrsg). Mammalian protein metabolism, vol. I.

New York: Academic Press, 1964: 105-124

Christensen T, Bendix T, Kehlet H:

Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery.

Br J Surg 1982; 69: 417-419

Christensen T, Kehlet H:

Postoperative fatigue and changes in nutritional status.

Br J Surg 1984; 71: 473-476

Church JM, Hill GL:

Assessing the efficacy of intravenous nutrition in general surgical patients: dynamic nutritional assessment with plasma proteins.

JPEN 1987; 11: 135-139

Clarke EF, Lewis AM, Waterhouse C:

Peripheral amino acid levels in patients with cancer.

Cancer 1978; 42: 2909-2913

Clarkson B, Krakoff I, Burchenal J, et al:

Clinical results of treatment with E. coli l-asparaginase in adults with leukemia, lymphoma, and solid tumors.

Cancer 1970; 25:279-305

Clowes GHA, Heideman M, Lindberg B, et al:

Effects of parenteral alimentation on amino acid metabolism in septic patients.

Surgery 1980; 88: 531-542

Cohn SH, Gartenhaus W, Sawitsky A, et al:

Compartmental body composition of cancer patients by measurement of total body nitrogen, potassium, and water.

Metabolism 1981; 30: 222-229

Coles NW, Johnstone RM:
Glutamine metabolism in Ehrlich ascites-carcinoma cells.
Biochem J 1962; 83: 284-291

Collins JP, McCarthy ID, Hill GL:
Assessment of protein nutrition in surgical patients - the value of
anthropometrics.
Am J Clin Nutr 1979; 32: 1527-1530

Coody D, Carr D, vanEys J, Carter P, Ramirez I, Taylor G:
Use of thyroxine-binding prealbumin in the nutritional assessment
of children with cancer.
JPEN 1983; 7: 151-153

Copeland EM, Daly JM, Dudrick SJ:
Nutrition as an adjunct to cancer treatment in the adult.
Cancer Res 1977; 37: 2451-2456

Craft SW, Kay HEM, Lawson DN, et al:
Methotrexate-induced malabsorption in children with acute
lymphoblastic leukemia.
Br Med J 1977, ii: 1511-1512

Crawford J, Cohen HJ:
The essential role of L-glutamine in lymphocyte differentiation
in vitro.
Cell Physiol 1985; 124:275-282

Crockson RA, Payne CJ, Ratcliff AP, Soothill JF:
Time sequence of acute phase reactive proteins following
surgical trauma.
Clin Chem Act 1986; 14: 435-441

Cushman KE:
Symptom management: A comprehensive approach to increasing
nutritional status in the cancer patient.
Sem Oncol Nurs 1986; 2: 30-35

Dass PD, Murdoch FE, Wu MC:
Glutamine promotes colony formation in bone marrow and HL-60 cells;
accelerates myeloid differentiation in induced HL-60 cells.
In Vitro 1984; 20: 869-875

Deitch EA, Winterton J, Berg R:
Thermal injury promotes bacterial translocation from the gastro-
intestinal tract in mice with impaired T-cell mediated immunity.
Arch Surg 1986; 121: 97-111

Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL:
Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients.

Cancer 1984; 53: 1265-1273

Dempsey DT, Mullen JL:

Macronutrient requirements in the malnourished cancer patient.

How much and why ?

Cancer 1985; 55: 290-294

Dempsey DT, Mullen JL, Buzby GP:

The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it?

Am J Clin Nutr 1988; 47: 352-356

Denizot F, Lang R:

Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability.

J Immun Meth 1986; 89: 271-277

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE):

Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr, 4. Aufl.

Frankfurt: Umschau-Verlag, 1985

Deutsche Gesellschaft für Ernährung:

Ernährungsbericht 1988.

Frankfurt: DGE-Eigenverlag, 1988

DeVita VT, Serpick AA, Carbone PP:

Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease.

Ann Intern Med 1970; 73: 891-894

De Vries EGE, Mulder NH, Houwen B, de Vries-Hospers:

Enteral nutrition by nasogastric tube in adult patients treated with intensive chemotherapy for acute leukemia.

Am J Clin Nutr 1982; 35: 1490-1496

DeWys WD, Walters K:

Abnormalities of taste sensation in cancer patients.

Cancer 1975; 36: 1888-1896

DeWys WD:

Anorexia in cancer patients.

Cancer Res 1977; 37: 2354-2358

DeWys WD, Begg C, Lavin PT, et al:

Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients.

Am J Med 1980; 69: 491-497

DeWys WD, Begg C, Band P, Tormey D:
The impact of malnutrition on treatment results in breast cancer.
Cancer Treat Rep 1981; 65 (Suppl 5): 87-91

DeWys WD:
Pathophysiology of cancer cachexia: current understanding and areas
for future research.
Cancer Res 1982; Suppl 42: 721s-726s

Dias Wickramanayake P:
VP-16, CDDP, ADM, and 5-FU for advanced gastric cancer.
Unveröffentl. Ergebnisse. Med. Univ.-Klinik I Köln, 1987

Diem K, Lentner C (Hrsg):
Wissenschaftliche Tabellen Documenta Geigy, 7. Auflage.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1975

Dietel M, Arps H, Gerding D, Trapp M, Niendorf A:
Establishment of primary cell cultures: experiences with 155
cell strains.
Klin Wochenschr 1987; 65: 507-512

Dionigi P, Dionigi R, Nazari S, et al:
Nutritional and immunological evaluations in cancer patients:
relationship to surgical infections.
JPEN 1980; 4: 351-356

Distasio JA, Salazar AM, Nadji M, Durdern DL:
Glutaminase-free asparaginase from *Vibrio succinogenes*:
an antilymphoma enzyme lacking hepatotoxicity.
Int J Cancer 1982; 30: 343-347

Donaldson SS:
Nutritional consequences of radiotherapy.
Cancer Res 1977; 37: 2407-2413

Donaldson SS:
Nutritional support as an adjunct to radiation therapy.
JPEN 1984; 8: 302-310

Dröge W, Eck HP, Betzler M, Näher H:
Elevated plasma glutamate levels in colorectal carcinoma patients
and in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
Immunobiol 1987; 174: 473-479

Dröge W, Eck HP, Betzler M, Schlag P, Drings P, Ebert W:
Plasma glutamate concentration and lymphocyte activity.
J Cancer Res Clin Oncol 1988; 113: 1-5

Druml W, Bürger U, Kleinberger G:
Renal failure: metabolism and supply of amino acids.

In: Kleinberger G, Deutsch E (Hrsg.). New Aspects of clinical nutrition.

Basel: Karger Verlag, 1983: 412-421

Durden DL, Distasio JA:

Characterization of the effects of asparaginase from *Escherichia coli* and a glutaminase - free asparaginase from *Vibrio succinogenes* on specific cell - mediated cytotoxicity.

Int J Canc 1981; 27: 59-65

Durden DL, Salazar AM, Distasio JA:

Kinetic analysis of hepatotoxicity associated with antineoplastic asparaginases.

Cancer Res 1983; 43: 1602-1605

Durie BGM, Salmon SE:

A clinical staging system for multiple myeloma.

Cancer 1975; 36: 842

Eagle H, Oyama VI, Levy M, Horton CL, Fleishman R:

The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid.

J Biol Chem 1956; 218: 607-617

Ecknauer R, Rommel K:

Zytostatika und Dünndarm.

Klin Wochenschr 1978; 56: 579-592

Eden E, Ekman L, Bennegard K, Lindmark L, Lundholm K:

Whole-body tyrosine flux in relation to energy expenditure in weight-losing cancer patients.

Metabolism 1984; 33: 1020-1027

Egberts EH:

Die Behandlung der latenten porto-systemischen Encephalopathie mit aliphatischen Aminosäuren. Habilitationsschrift Tübingen 1982
Erlangen: Perimed Verlag, 1987

Eigenbrodt E, Reinacher M:

Carbohydrate metabolism in neoplastic tissue.

Infusionstherapie 1986; 13: 85-90

Eisenberg JM, Glick H, Hillman AL, et al:

Measuring the economic impact of perioperative total parenteral nutrition: principles and design.

Am J Clin Nutr 1988; 47: 382-391

Ekman L, Lindmark L, Lundholm KG:

Nutritional manipulation of cancer patients.

In: Bozzetti F, Dionigi R (Hrsg) Nutrition in cancer and trauma sepsis.

Basel: Karger, 1985: 68-77

Eliasson E, Bauer GE, Hultin T:
Reversible degradation of polyribosomes in Chang cells
cultured in a glutamine-deficient medium.
J Cell Biol 1967; 32: 287-297

Emery PW, Edwards RHT, Rennie MJ, Soulhami RL, Halliday D:
Protein synthesis in muscle measured in vivo in cachectic patients
with cancer.
Br Med J 1984; 289: 584-586

Evans WK, Nixon DW, Daly JM, et al:
A randomized study of oral nutritional support versus ad lib
nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and
non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol 1987; 5: 113-124

Fan ST, Lau WY, Wong KK, Chan YPM:
Preoperative parenteral nutrition in patients with oesophageal
cancer: a prospective, randomised clinical trial.
Clin Nutr 1989; 8: 23-27

Fayers PM, Jones DR:
Measuring and analysing quality of life in cancer clinical trials:
a review.
Stat Med 1983; 2: 429-446

Fearon KCH, Plumb JA, Calman KC:
Nutritional consequences of cancer in man.
Clin Nutr 1986; 5: 81-89

Feldman EJ, Dowling RH, McNaughton J, Peters TJ:
Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal
adaption after small bowel resection in the dog.
Gastroenterol 1976; 70: 712-719

Feldmann G:
Plasma protein synthesis by the hepatocytes - with special
reference to albumin metabolism.
In: Kleinberger G, Deutsch E (Hrsg). New Aspects of clinical
nutrition.
Basel: Karger Verlag, 1983: 521-529

Felig P:
The glucose alanine cycle.
Metabolism 1973; 22: 179-202

Fenninger LD, Mider GB:
Energy and nitrogen metabolism in cancer.
Adv Cancer Res 1954; 2: 229-253

- Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A, et al:
Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy.
Effects of amino acid infusions.
Am J Surg 1974; 127: 40-47
- Fletcher JP, Little JM, Guest PK:
A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as
nutritional parameters.
JPEN 1987; 11: 144-148
- Fong Y, Lowry S, Cerami A:
Cachectin/TNF: A macrophage protein that induces cachexia and
shock.
JPEN 1988; 12: 072S-077S
- Forse RA, Shizgal HM:
The assessment of malnutrition.
Surgery 1980; 88: 17-24
- Forse RA, Shizgal HM:
Serum albumin and nutritional status.
JPEN 1980; 4: 450-454
- Fox AD, Kripke SA, DePaula JA, Berman JM, Settle RG, Rombeau JL:
Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-
induced enterocolitis.
JPEN 1988; 12: 325-331
- Fritsch A, Reissigl H:
Infusionstherapie und klinische Ernährung in der operativen
Medizin. Handbuch der Infusionstherapie und klinischen
Ernährung Bd. IV.
Basel: S. Karger, 1988
- Fürst P; Bergström J, Chao L, et al:
Influence of amino acid supply on nitrogen and amino acid
metabolism in severe trauma.
Act Chir Scand 1979; Suppl 494, 136-138
- Fürst P, Bergström J, Holmström B, Liljedahl SO, Neuhäuser M,
Vinnars E:
Stickstoffstoffwechsel und intrazellulärer Pool freier Amino-
säuren im Muskel bei postoperativem Trauma und schweren
Verletzungen.
In: Heberer G, Schultis K, Günther B (Hrsg). Postaggressions-
stoffwechsel II.
Stuttgart: Schattauer Verlag, 1979: 145-160
- Fürst P, Bergström J, Hellström B, et al:
Amino acid metabolism in cancer.
In: Kluthe R, Löhr GW (Hrsg). Nutrition and metabolism in cancer.

Stuttgart: Thieme Verlag, 1981: 75-89

Furukawa T, Hara T:

Potential of gamma glutamylglutamine as a glutamine containing dipeptide for parenteral nutrition.

In : Lubec G, Rosenthal GA (Hrsg.) Therapy with amino acids and analogues (1. Internat. Congress. Wien, 7.-12.8.1989). Kongreßband in Vorbereitung

Gallagher P, Tweedle DE:

Taste threshold and acceptability of commercial diets in cancer patients.

JPEN 1983; 7: 361-363

Gardner MLG, Heading RC:

Effects of elemental diets on absorptive and enzymatic activities and on 5-fluorouracil toxicity in rat small intestine.

Clin Scien 1979; 56: 243-249

Garnick MB, Larsen PR:

Acute deficiency of thyroxine - binding globulin during l-asparaginase therapy.

NEJM 1979; 301: 252-253

Gault DT, Everitt AS, Gordon PWN, Eve MD, Moody FM:

Serum cholinesterase levels after thermal injury.

Is treatment required ?

Burns 1987; 13: 208-212

Giacometti T:

Free and bound glutamate in natural products.

In: Filer LJ Jr (Hrsg). Glutamic acid: Advances in Biochemistry and Physiology.

New York: Raven Press, 1979: 25-34

Godel H, Graser T, Földi P, Pfaender P, Fürst P:

Measurement of free amino acids in human biological fluids by high performance liquid chromatography.

J Chromat 1984; 297: 49-61

Götz ML, Rabast U:

Diättherapie. Lehrbuch mit Anwendungskonzepten.

Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987

Gofferje H, Fekl W:

Diagnostik der Mangelernährung.

Infusionstherapie 1979; 6: 95-99

Goodgame JT, Lowry SF, Reilly JJ, Jones DC, Brennan MF:

Nutritional manipulations and tumor growth.

Am J Clin Nutr 1979; 32: 2277-2284

Grant MM:

Nutritional interventions: Increasing oral intake.
Semin Oncol Nurs 1986; 2: 36-43

Greer S:

The psychological dimension in cancer treatment.
Soc Sci Med 1984; 18: 345-349

Grünert A, Engels J, Seewald U, Dölp R, Ahnefeld FW:
Untersuchungen zur parenteralen Applikation von Aminosäuren.
Infusionstherapie 1984; 11: 12-25

Guarnieri G:

Nutritional assessment in hospital nutrition.
JPEN 1987; 11 (Suppl): 34S-35S

Haes JCJM de, Pruyn JFA, Knippenberg FCE van:
Klachtenlijst voor krankerpatienten. Eerste ervaringen.
Med Tijdschr Psychol 1983; 38: 403-442

Hartig W:

Moderne Infusionstherapie. Parenterale Ernährung, 5. Auflg.
München: Urban & Schwarzenberg, 1984

Hartwich G, Domschke W, Matzkies F, Pesch HJ, Prestele H:
Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut der Ratte unter einer
cytostatischen Behandlung mit 5-Fluorouracil.
Klin Wochenschr 1974; 52: 930-938

Harvey KB, Bothe A, Blackburn GL:

Nutritional assessment and patient outcome during oncological
therapy.
Cancer 1979; 43: 2065-2069

Haskell CM, Canellos GP, Leventhal BG et al:
L-asparaginase - therapeutic and toxic effects in patients
with neoplastic disease.
NEJM 1969; 281: 1028-1034

Haug H, Lüthgens M, Schlegel G, Peter G:

Cancer testing in a large german hospital with special
reference to immunoglobulin E (IgE) and amino acid patterns
in cancer patients.
Antibiotics Chemother 1978; 22: 85-97

Hay R, Macy M, Corman-Weinblatt A, Chen TR, McClintock P (Hrsg.):
American type culture collection. Catalogue of cell lines and
hybridomas. Fifth Edititon 1985.
Rockville: ATCC, 1985

Hayes KC, Sturman JA:
Taurine in metabolism.
Ann Rev Nutr 1981; 1: 401-425

Hays DM, Merritt RJ, White L, Ashley J, Siegel S:
Effect of total parenteral nutrition on marrow recovery during
induction therapy for acute nonlymphocytic leukemia in childhood.
Med Ped Oncol 1983; 11: 134-140

Heber D, Chlebowski RT, Ishibashi DE, Herrold JN, Block JB:
Abnormalities in glucose and protein metabolism in noncachectic
lung cancer patients.
Cancer Res 1982; 42: 4815-4819

Heber D, Byerly LO, Chlebowski RT:
Metabolic abnormalities in the cancer patient.
Cancer 1985; 55: 225-229

Heberer M, Günther B:
Praxis der parenteralen und enteralen Ernährung in der Chirurgie.
Berlin: Springer-Verlag, 1988

Heim ME, Leweling H, Edler L, Queißer W:
Adjuvant parenteral nutrition in patients with colorectal cancer
receiving polychemotherapy: A randomized clinical trial.
Tumor Diagn Ther 1985; 6: 129-133

Heim RR, Freiberg J, Gehrman G:
L-Asparaginase in der Behandlung solider Tumoren und Leukämien.
Dtsch med Wschr 1970; 95: 989 - 993

Heimpel H:
Stellenwert der Chemotherapie und der allogenen und autologen
Knochenmarkstransplantation im Rahmen der gesamten Therapie-
strategie bei akuten Leukämien.
In: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A (Hrsg). Leukämien
und Lymphome. Fortschritte und Hoffnungen.
München: Urban & Schwarzenberg, 1988: 52-59

Hellman S et al:
Cancer of the breast.
In: DeVita VT et al (Hrsg.) Cancer: Principles and practices on
oncology.
New York: Lippincott, 1982: 914-917

Heller L, Becher A, Beck A, Müller F:
Zur Frage der Verwertung infundierter Aminosäurenlösungen.
Klin Wochenschr 1967; 45: 317-318

Herrmann VM, Garnick MB, Moore FD, Wilmore DW:
Effect of cytotoxic agents on protein kinetics in patients with
metastatic cancer.
Surgery 1981; 90: 381-387

Heymsfield SB, McManus CB:
Tissue components of weight loss in cancer patients.
A new method of study and preliminary observations.
Cancer 1985; 55: 238-249

Heymsfield SB, Casper K:
Anthropometric assessment of the adult hospitalized patient.
JPEN 1987; 11: 36S-41S

Hickman DM, Miller RA, Rombeau J, Twomey PL, Frey CF:
Serum albumin and body weight as predictors of postoperative
course in colorectal cancer.
JPEN 1980; 4: 314-316

Höcker P, Stacher A, Weiser M:
Die Aminosäurenkonzentration in Plasma und Blutzellen
während der Therapy mit Coli -L-Asparaginase.
Blut 1972; 25:9-19

Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al:
Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute
undifferentiated leukemia in adults.
Blood 1984; 64: 38-47

Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al:
Therapie der ALL/AUL des Erwachsenen: Vergleich der Ergebnisse
der Therapiestudien 01/81 und 02/84.
In: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A (Hrsg). Leukämien
und Lymphome. Fortschritte und Hoffnungen.
München: Urban & Schwarzenberg, 1988: 18-23

Holcenberg JS, Tang E, Dolowy WC:
Effect of acinetobacter glutaminase - asparaginase treatment
on free amino acids in mouse tissues.
Cancer Res 1975; 35: 1320 - 1325

Holland JCB, Rowland J, Plumb M:
Psychological aspects of anorexia in cancer patients.
Cancer Res 1977; 37: 2425-2428

Holm E, Schimpf F, Schlickeiser GG, Söhner W, Staedt U, Striebel
JP:
Aminosäurenstoffwechsel bei Tumorkrankheiten.
In: Sauer R, Thiel HJ (Hrsg.) Ernährungsprobleme in der Onkologie.
Aktuelle Onkologie 35.
München: Zuckschwerdt Verlag, 1987: 25-54

Holmes S, Dickerson J:

The quality of life: design and evaluation of a self-assessment instrument for use with cancer patients.

Int J Nurs Stud 1987; 1: 15-24

Holroyde CP, Reichard GA:

General metabolic abnormalities in cancer patients: Anorexia and cachexia.

Surg Clin N Amer 1986; 66: 947-956

Holter AR, Fischer JE:

The effects of perioperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weight loss.

J Surg Res 1977; 23: 31-34

Hoover LW, Dowdy RP, Hughes KV:

Consequences of utilizing reduced nutrient data bases for estimating dietary adequacy.

J Am Diet Assoc 1985; 85: 297-307

Hossfeld DK:

Empfehlungen zur standardisierten Tumortherapie: Behandlung der chronischen Leukämien.

Dt Arzteblatt 1986; 83: 963-965

Hwang TL, O'Dwyer ST, Smith RJ, Wilmore DW:

Preservation of small bowel mucosa using glutamine-enriched parenteral nutrition.

Surg For 1986; 37: 56-58

Ingenbleek Y, Van den Schrieck HG, De Nayer P, De Visscher M:

Albumin, transferrin, and the thyroxin-binding prealbumin /retinol binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition.

Clin Chim Acta 1975; 63: 61-67

Issell BF, Valdivieso M, Zaren H, et al:

Protection against chemotherapy toxicity by iv hyperalimentation.

Cancer Treat Rep 1978; 62: 1139-1143

Ito T, Moore GE:

The growth-stimulating activity of peptides on human hematopoietic cell cultures.

Exp Cell Res 1969; 56:10-14

Jakesz R, Smith CA, Aitken S, et al:

Influence of cell proliferation and cell cycle phase on expression of estrogen receptor in MCF-7 breast cancer cells.

Cancer Res 1984; 44: 619-625

Jansen S:

Aminosäurenstoffwechsel bei Tumorpatienten während onkologischer

Chemotherapie.

Köln, Inauguraldissertation der Med. Fakultät, in Vorbereitung

Jeejeebhoy KN, Meguid MM:

Assessment of nutritional status in the oncologic patient.

Surg Clin N Amer 1986; 66: 1077-1090

Jeevanandam M, Horowitz GD; Lowry SF, Brennan MF:

Cancer cachexia and protein metabolism.

Lancet 1984; I: 1423-1426

Jehn U, Metzger J:

Treatment of chronic myeloid leukemia blast crisis with vindesine and prednisone.

Cancer Treat Rep 1985; 69: 445-448

Jehn U, Zittoun R, Löwenberg B für die EORTC Leukemia-Lymphoma Study Group:

AML-6- und AML-7-Studie zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie.

Onkologie 1985; 8: 160-164

Jelliffe DB:

The assessment of the nutritional status of the community.

Genf: WHO Monograph No. 53, 1966

Jendteg S, Larsson J, Lindgren B:

Clinical and economic aspects on nutritional supply.

Clin Nutr 1987; 6: 185-190

Jepson MM, Bates PJ, Broadbent P, Pell JM, Millward DJ:

Relationship between glutamine concentration and protein synthesis in rat skeletal muscle.

Am J Physiol 1988; 255: E166-172

Jhangiani SS, Agarwal N, Holmes R, Cayten CG:

Nutritional aspects of decubitus ulcers.

Am J Clin Nutr 1985; 41: 848

Johnson DJ, Jiang ZM, Colpoys M, Smith RJ, Kapadia CR,

Smith RJ, Wilmore DW:

Glutamine infusion supports plasma amino acid metabolism during simulated stress.

Curr Surg 1986; 43: 31-34

Jordan WM, Valdivieso M, Frankmann C, et al:

Treatment of advanced adenocarcinoma of the lung with ftorafur, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin (FACP) and intensive iv hyperalimentation.

Cancer Treat Rep 1981; 65: 197-205

- Kafkewitz D, Bendich A:
Enzyme - induced asparagine and glutamine depletion and immune system function.
Am J Clin Nutr 1983; 37: 1025-1030
- Kallinowski F, Runkel S, Fortmeyer HP, Förster H, Vaupel P:
L-Glutamine: a major substrate for tumor cells in vivo?
J Cancer Res Clin Oncol 1987; 113: 209-215
- Karner J, Roth E:
Blutflußmessungen und Kanülierungstechnik im akuten und chronischen Hundemodell.
Infusionstherapie 1987; 14: 170-173
- Kasper H:
Ernährungsmedizin und Diätetik, 6. Auflg.
München: Urban & Schwarzenberg, 1987
- Katz ML, Bergman EN:
Simultaneous measurement of hepatic and portal venous blood flow in the sheep and dog.
Am J Physiol 1969; 216: 946-952
- Kern KA, Norton JA:
Cancer cachexia.
JPEN 1988; 12: 286-298
- Keymling M, Lübke HJ, Wörner W:
Chemotherapie und enterale Ernährung beim Magenkarzinom.
Infusionstherapie 1988; 15: 84-88
- Khan N, Tyagi SP, Sbghatullah:
Estimation of serum cholinesterase and lactate dehydrogenase levels for diagnosis and prognosis in lymphoreticular malignancy.
Indian J Med Res 1985; 82: 141-145
- Kien CL, Holcenberg JS:
Amino acid utilization and urine protein excretion in children treated with succinylated acinetobacter glutaminase-asparaginase.
Cancer Res 1981; 41: 2056-2062
- Kingsland P, Kingsnorth A, Royle GT, Kettlewell MGW, Ross BD:
Glutamate metabolism in malnutrition and sepsis in man.
Br J Surg 1981; 68: 234-237
- Kist L, Vollmer K:
Kostformen (Vollkost und Däten) in den Krankenhäusernder BRD in Relation zum Versorgungssystem und der personellen Ausstattung.
In: Kluthe R (Hrsg). Ernährungsmedizin 1987.
München-Deisenhofen: Dustri Verlag, 1988: 9-19

Klasing KC:

Nutritional aspects of leukocytic cytokines.
J Nutr 1988; 118: 1436-1446

Klein HO, Dias Wickramanayake P, Dieterle F, Mohr R, Oerkermann H,
Gross R:

High dose MTX/5-FU and adriamycine for gastric cancer.
Semin Oncol 1983; 10: 29-31

Knauff HG, Leweling H:

Amino acid metabolism and supplementation in cancer.
In: Kluthe R, Löhr GW (Hrsg.) Nutrition and metabolism in cancer.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1981: 101-110

Knippenberg FCE van, Haes JCJM de:

Measuring the quality of life of cancer patients: psychometric
properties of instruments.
J Clin Epidemiol 1988; 41: 1043-1053

Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL:

Energy expenditure in malnourished cancer patients.
Ann Surg 1983; 197: 152-162

Koch OM, Uhlenbruck G:

Plasmaproteine und Akute-Phase-Reaktanden als Tumormarker bei
Malignomkranken.
Laboratoriumsblätter 1983; 33: 29-38

Kokal W:

The impact of antitumor therapy on nutrition.
Cancer 1985; 55: 273-278

Kokolis N, Ziegler I:

On the levels of phenylalanine, tyrosine and tetrahydrobiopterin
in the blood of tumor-bearing organisms.
Cancer Biochem Biophys 1977; 2: 79-85

Kolb S:

Nutritive Prothesen. Enterale und parenterale Ernährung zu Hause.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1988

Kotthoff G, Haydous B:

Zunehmen - leicht gemacht.
Gräfelfing: Demeter Verlag, 1985

Kotthoff G, Haydous B:

Ernährungs- und Diättherapie an den medizinischen Einrichtungen
der Universität zu Köln
Köln: Med. Einrichtungen der Univ., 1986

Kovacevic Z, Morris HP:
The role of glutamine in the oxidative metabolism of malignant cells.
Cancer Res 1972; 32: 326-333

Kovacevic Z, McGivan JD:
Mitochondrial metabolism of glutamine and glutamate and its physiological significance.
Physiol Rev 1983; 63: 547-605

Kurzer M, Meguid MM:
Cancer and protein metabolism.
Surg Clin N Amer 1986; 66: 969-1001

Krall EA, Dwyer JT:
Validity of a food frequency questionnaire on a food diary in a short-term recall situation.
J Am Diet Ass 1987; 87: 1374-1377

Kruse PF Jr, Miedema E, Carter HA:
Amino acid utilizations and protein synthesis at various proliferation rates, population densities, and protein contents of perfused animal cell and tissue cultures.
Biochemistry 1967; 6: 949-955

Labeledzki L, Noack D:
Stimulation der Hämatopoese zur Beschleunigung der Regeneration nach zytostatisch bedingter Knochenmarksdepression.
Klin Wochenschr 1980; 58: 211-218

Lanham RJ, Digiannantonio AF:
Quality-of-life of cancer patients.
Oncology 1988; 45: 1-7

Lanzotti VJ, Copeland EM, George SL, Dudrick SJ, Samuels ML:
Cancer chemotherapeutic response and intravenous hyperalimentation.
Cancer Chemother Rep 1975; 59: 437-439

Lawrence W:
Nutritional consequences of surgical resection on the gastrointestinal tract for cancer.
Cancer Res 1977; 37: 2379-2386

Lawrence W:
Effects of cancer on nutrition. Impaired organ system effects.
Cancer 1979; 43: 2020-2029

Lechler E, Schumacher K, Hirschmann WD:
Gerinnungs- und Immunproteinveränderungen unter L-Asparaginase-therapie.

Med Welt 1971; 22: 127-134

Lee MB, Bolger D, Bridges JM:
Distribution of amino acids in urine, plasma, leukocytes and erythrocytes of leukaemic and normal subjects.
Acta haemat 1969; 42: 86-93

Leonard JV, Kay JDS:
Acute encephalopathy and hyperammonaemia complicating treatment of acute lymphoblastic leukaemia with asparaginase.
Lancet 1986; I: 162-163

Lepage L, Schiele F, Gueguen R, Siest G:
Total cholinesterase in plasma: Biological variations and reference limits.
Clin Chem 1985; 31: 546-550

Levey S, Harroun JE, Smyth CJ:
Serum glutamic acid levels and the occurrence of nausea and vomiting after the intravenous administration of amino acid mixtures.
J Lab Clin Med 1949; 34: 1238-1248

Levin L, Gevers W, Jardine L, De Guel FJM, Duncan EJ:
Serum amino acids in weight-losing patients with cancer and tuberculosis.
Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19: 711-715

Ley KD, Tobey RA:
Regulation of initiation of DNA synthesis in chinese hamster cells. II. Induction of DNA synthesis and cell division by isoleucine and glutamine in G₁-arrested cells in suspension culture.
J Cell Biol 1970; 47: 453-459

Lindmark L, Bennegard K, Eden E, et al:
Resting energy expenditure in malnourished patients with and without cancer.
Gastroenterology 1984; 87: 402-408

Link H, Blaurock M, Wernet P, Niethammen D, Wilms K, Ostendorf P:
Acute folic acid deficiency after bone marrow transplantation.
Klin Wochenschr 1986; 64: 423-432

Loiudice TA, Lang JA:
Treatment of radiation enteritis: a comparison study.
Am J Gastroent 1983; 78: 481-487

Lundholm K, Karlberg I, Schersten T:
Albumin and hepatic protein synthesis in patients with early cancer.
Cancer 1980; 46: 71-76

Lundholm K, Edström S, Ekman L, Karlberg I, Schersten T:
Metabolism in peripheral tissues in cancer patients.
Cancer Treat Rep 1981; 65 (Suppl 5): 79-83

Lundholm K, Bennegard K, Eden E, Svaninger G, Emery PW, Rennie MJ:
Efflux of 3-methylhistidine from the leg in cancer patients who
experience weight loss.
Cancer Res 1982; 42: 4807-4811

Lundholm K:
Energy and substrate metabolism in the cancer-bearing host.
In: Bozzetti F, Dionigi R (Hrsg) Nutrition in cancer and trauma
sepsis.
Basel: Karger, 1985: 78-89

Lutz D:
Therapie akuter myeloischer Leukämien im fortgeschrittenen Alter.
In: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A (Hrsg). Leukämien und
Lymphome. Fortschritte und Hoffnungen.
München: Urban & Schwarzenberg, 1988: 29-32

MacLennan PA, Brown RA, Rennie MJ:
A positive relationship between protein synthetic rate and
intracellular glutamine concentration in perfused rat skeletal
muscle.
FEBS Lett 1987; 215: 187-191

Marliss EB, Aoki TT, Pozefsky T, Most AS, Cahill, GF:
Muscle and splanchnic glutamine and glutamate metabolism in
postabsorptive and starved man.
J Clin Invest 1971; 50: 814-817

McAndrew PF:
Fat metabolism and cancer.
Surg Clin N Amer 1986; 66: 1003-1012

McAnena OJ, Daly JM:
Impact of antitumor therapy on nutrition.
Surg Clin N Amer 1986; 66: 1213-1228

McCauley RL, Brennan MF:
Serum albumin levels in cancer patients receiving total
parenteral nutrition.
Ann Surg 1983; 197: 305-309

McKeehan WL:
Glycolysis, glutaminolysis and cell proliferation.
Cell Biol Intern Rep 1982; 6: 635-650

McLaren DS, Meguid MM:
Nutritional assessment at the crossroads.

JPEN 1983; 7: 575-579

McMenamy RH, Lund CC, Wallach DFH:
Unbound amino acid concentrations in plasma, erythrocytes,
leukocytes and urine of patients with leukemia.
J Clin Invest 1960; 39: 1688-1705

Meguid MM, Meguid V:
Preoperative identification of the surgical cancer patient in need
of postoperative supportive total parenteral nutrition.
Cancer 1985; 55: 258-262

Meguid MM, Mughal MM, Debonis D, Meguid V, Terz JJ:
Influence of nutritional status on the resumption of adequate food
intake in patients recovering from colorectal cancer operations.
Surg Clin N Amer 1986; 66: 1167-1176

Meister A:
Biochemistry of glutamate: Glutamine and glutathione.
In: Filer Jr LJ (Hrsg.). Glutamic acid: Advances in biochemistry
and physiology.
New York: Raven Press, 1979: 69-84

Merritt RJ, Ashley JD, Siegel SS, Sinatra F, Thomas DW, Hays DM:
Calorie and protein requirements of pediatric patients with acute
nonlymphocytic leukemia.
JPEN 1981; 5: 20-23

Merritt RJ, Kalsch M, Roux LD, Ashley-Mills J, Siegel SS:
Significance of hypoalbuminemia in pediatric oncology patients -
malnutrition of infection?
JPEN 1985; 9: 303-306

Metz G, Schiff J, Schmitting S:
Beitrag des Diätassistenten zur rationellen Diätetik.
In: Kluthe R (Hrsg). Ernährungsmedizin 1987.
München-Deisenhofen: Dusterl Verlag, 1988: 20-27

Michallet M, Guignier M, La Verve X, Laturaze J:
Parenteral nutrition in patients with leukemia and non-Hodgkin
lymphoma under chemotherapy.
JPEN 1979; 3: 247-254

Mider GB, Alling EL, Morton JJ:
The effect of neoplastic and allied diseases on the concentrations
of the plasma proteins.
Cancer 1950; 3: 56-65

Mihranian MH, Wang YM, Daly JM:
Effects of nutritional depletion and repletion on plasma
methotrexate pharmacokinetics.

Cancer 1984; 54: 2268-2271

Milano G, Cooper EH, Goligher JC, Giles GR, Neville AM:
Serum prealbumin, retinol-binding protein, transferrin, and albumin
levels in patients with large bowel cancer.
J Natl Cancer Inst 1978; 61: 687-691

Milewski PJ, Threlfall CJ, Heath DF, Holbrook IB, Wilford K,
Irving MH:
Intracellular free amino acids in undernourished patients
with or without sepsis.
Clin Sci 1982; 62: 83-91

Miller EM, Cerosimo E, McRae J, et al:
Interorgan relationships of alanine and glutamine during fasting in
the conscious dog.
J Surg Res 1983; 35: 310-315

Miller HK, Salser JS, Balis ME:
Amino acid levels following l-asparagine aminohydrolase
(EC.3.5.1.1) therapy.
Cancer Res 1969; 29: 183-187

Minchin Clarke HG, Freeman T, Pryse-Phillips W:
Serum protein changes after injury.
Clin Sci 1971; 40: 337-344

Mitchell EP, Schein PS:
Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents.
Sem Oncol 1982; 9: 52-64

Moghissi K, Teasdale PR:
Parenteral feeding in patients with carcinoma of the esophagus
treated by surgery: Energy and nitrogen requirements.
JPEN 1980; 4: 371-375

Moloney M, Moriarty M, Daly L:
Controlled studies of nutritional intake in patients with
malignant disease undergoing treatment.
Hum Nutr: Appl Nutr 1983; 37A: 30-35

Moore FD:
Endocrine Changes after anesthesia, surgery, and unaesthetized
trauma in man.
Hormone Res 1987; 13: 511-576

Moore FD:
Body composition.
In: Bozzetti F, Dionigi R (Hrsg). Nutrition in cancer an trauma
sepsis.
Basel: Karger Verlag, 1985: 1-20

Morrison SD:

Origins of anorexia in neoplastic diseases.

Am J Clin Nutr 1978; 31: 1104-1107

Mosmann T:

Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival:
application to proliferation and cytotoxic assays.

J Immunol Meth 1983; 65: 55-63

Mühlbacher F, Kapadia CR, Colpoys MF, Smith RJ, Wilmore DW:
Effect of glucocorticoids on glutamine metabolism in skeletal
muscle.

Am J Physiol 1984; 247: E75-83

Müller JM, Schindler J, Rose R, Dehnrich G, Pichlmaier H:
Plasmaaminosäurenspiegel bei malignen Tumoren des
Gastrointestinaltraktes.

In: Müller JM, Pichlmaier H (Hrsg.)

Hochkalorische parenterale Ernährung.

Berlin: Springer-Verlag, 1981: 237-242

Müller JM, Brenner U, Dienst C, Pichlmaier H:

Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal
carcinoma.

Lancet 1982; I: 68-71

Müller JM, Keller HW, Brenner U, Walter M:

Stoffwechselkonsequenzen der parenteralen Ernährung bei
Tumorpatienten.

Leber Magen Darm 1984; 14: 68-77

Mulholland MW, Levitt SH, Song CW, Potish RA, Delaney JP:

The role of luminal contents in radiation enteritis.

Cancer 1984; 54: 2396-2402

Mullen JL, Buzby GP, Waldman MT, Gertner MH, Hobbs CL, Rosato EF:
Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative
nutritional assessment.

Surg Forum 1979; 30: 80-82

Mullen JL, Buzby GP, Matthews DC, Smale BF, Rosato EF:

Reduction of operative morbidity and mortality by combined
preoperative and postoperative nutritional support.

Ann Surg 1980; 192: 604-613

Mullen JL, Buzby GP:

Nutritional assessment, support and outcome in surgical patients.

In: Kleinberger G, Deutsch E (Hrsg). New aspects of clinical
nutrition.

Basel: Karger Verlag, 1983: 114-127

Munro HM:

Free amino acid pools and their role in regulation.
In: Munro HM (Hrsg) Mammalian protein metabolism.
New York: Academic Press, 1970: 299-386

Munro HM:

Tumor-host competition for nutrients in the cancer patient.
J Am Diet Ass 1977; 71: 380-384

Newsholme P, Curi R, Gordon S, Newsholme EA:

Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fatty acids and ketone bodies by murine macrophages.
Biochem J 1986; 239: 121-125

Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE, et al:

Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients.
Am J Med 1980; 68: 683-690

Nixon DW, Heymsfield SB, Lawson DH, et al:

Effect of total parenteral nutrition on survival in advanced colon cancer.
Cancer Detect Prevent 1981; 4: 421-427

Nomura F, Ohnishi K, Koen H, et al:

Serum cholinesterase in patients with fatty liver.
J Clin Gastroenterol 1986; 8: 599-602

Nuutinen LS, Kauppila A, Ryhänen P, et al:

Intensified nutrition as an adjunct to cytotoxic chemotherapy in gynaecological cancer patients.
Clin Oncol 1982; 8: 107-112

Obrecht P, Fusenig NE:

Zur Biochemie der sogenannten cytostatischen Nebenwirkungen.
Vergleichende Untersuchungen, II. Mitteilung: Anaerobe und aerobe Glykolyse sowie Atmung in Dünndarmschleimhaut, Hoden, Leber nach Trenimon, Velbe und Natulan.
Klin Wschr 1966; 44: 1339-1344

Ochs J, Mulhern R, Kun L:

Quality-of-life assessment in cancer patients.
Am J Clin Oncol (CCT) 1988; 11: 415-421

Oettgen HF, Schulten HK:

Hemmung maligner Neoplasien des Menschen durch L-Asparaginase.
Klin Wochenschr 1969; 47: 65-71

Ollenschläger G, Gofferje H, Horbach L, Prestele H, Schultis K:

Postaggressionsstoffwechsel nach Herzinfarkt - dargestellt am Verhalten kurzlebiger Plasmaproteine.
Klin Wschr 1981; 59: 437-449

Ollenschläger G:
Zur Pathogenese und Therapie der Malnutrition in der Onkologie.
Z Ernährungswiss 1982; 21: 124-145

Ollenschläger G, Sander F:
Indikationen und Ergebnisse der enteralen Ernährung
in der Onkologie.
Z Gastroent 1985; 23 (Suppl): 64-76

Ollenschläger G:
Klinische Aspekte der Malnutrition unter besonderer Berücksichtigung des Tumorpatienten.
In: Nöldner K, Kreuter K (Hrsg.). Medizin-Gesundheit-Politik.
Hartmann-Jahrbuch 1985 für Medizinentwicklung und Gesundheitspolitik.
Köln: Deutscher Ärzteverlag, 1985: 61-77

Ollenschläger G:
Einfluß aggressiver Tumortherapie auf die Nährstoffverwertung und den Ernährungszustand.
Infusionstherapie 1986; 13: 70-77

Ollenschläger G, Jansen S, Fischer H, Mödler B:
Zur Pathogenese und klinischen Bedeutung der Anorexie onkologischer Patienten.
In: Sauer R, Thiel HJ (Hrsg). Ernährungsprobleme in der Onkologie.
Akt Onkol 1987a; 35: 12-24

Ollenschläger G, Fischer H, Mödler B:
Stoffwechselkomplikationen bei langdauernder parenteraler Ernährung.
Med Klinik 1987b; 82: 619-623, 666-669

Ollenschläger G, Konkol K, Mödler B:
Indications for and results of nutritional therapy in cancer patients.
Rec Res Cancer Res 1988; 108: 172-184

Ollenschläger G, Jansen S, Schindler J, Rasokat H, Schrappe-Bächer M, Roth E:
Plasma amino acid pattern of patients with HIV infection.
Clin Chem 1988b; 34: 1787-1789

Ollenschläger G, Roth E, Linkesch W, Jansen S, Simmel A, Mödler B:
Asparaginase-induced derangements of glutamine-metabolism: the pathogenetic basis for some drug-related side-effects.
Eur J Clin Invest 1988c; 18: 512-516

Ollenschläger G, Konkol K, Wickramanayake PD, Schrappe-Bächer M, Müller JM:
Nutrient intake and nitrogen metabolism of cancer patients during oncological chemotherapy.

Am J Clin Nutr 1989a; 50: 454-459

Ollenschläger G, Simmel A, Roth E:
Availability of glutamin from dipeptides and acetylglutamine for
human tumor cell cultures.
Metabolism 1989b; in Druck

Padilla GV, Presant C, Grant MM, Metter G, Lipsett J, Heide F:
Quality of life index for patients with cancer.
Res Nurs Health 1983; 6: 117-126

Padilla GV:
Psychological aspects of nutrition and cancer.
Surg Clin N Amer 1986; 66: 1121-1135

Paidas CN, Jeevanandam M, Brennan MF:
Nutritional support of the cancer patient.
In: Bozzetti F, Dionigi R (Hrsg). Nutrition in cancer and trauma
sepsis.
Basel: Karger, 1985: 90-110

Pao EM, Mickle SJ, Burk MC:
One-day and 3-day nutrient intakes by individuals -
Nationwide food consumption survey findings, spring 1977.
J Am Diet Ass 1985; 85: 313-324

Patterson MK Jr:
Uptake and utilization of amino acids by cell cultures.
In: Rothblat GH, Cristofalo VJ (Hrsg.) Growth, nutrition,
and metabolism of cells in culture, Vol. I.
New York: Academic Press, 1972: 171-209

Paul J:
Zell- und Gewebekulturen
Berlin: Walter de Gruyter, 1980: 92-95

Peden JC, Bond LF, Maxwell M:
Comparative protein repletion in cancer and non-cancer cachexia
with special reference to changes in blood volume and total
circulating plasma protein and hemoglobin.
Am J Clin Nutr 1957; 5: 305-315

Perry MC:
Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents.
Sem Oncology 1982; 9: 65-74

Pezner R, Archambeau JO:
Critical evaluation of the role of nutritional support for
radiation therapy patients.
Cancer 1985; 55: 263-267

Pfreundschuh M, Schaadt M, Diehl V, Wannemacher M, Hamelmann H, Georgii A:
Empfehlungen zur standardisierten Tumortherapie: Hodgkin-Lymphom im
Erwachsenenalter.
Dt Arzteblatt 1986a; 83: 2538-2540

Pfreundschuh M, Schaadt M, Diehl V:
Chemotherapie der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL).
Internist 1986b; 27: 506-524

Pfreundschuh MG, Steinmetz HT, Tüschen R, et al:
Phase I study of intratumoral application of recombinant human
tumor necrosis factor.
Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25: 379-388

Pomposelli JJ, Flores EA, Bistrain B:
Role of biochemical mediators in clinical nutrition and
surgical metabolism.
JPEN 1988; 12: 212-218

Popp MB, Fisher RI, Wesley R, Aamodt R, Brennan MF:
A prospective randomized study of adjuvant parenteral nutrition
in the treatment of advanced diffuse lymphoma: Influence on
survival.
Surgery 1981; 90: 195-203

Priestman TJ, Baum M:
Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for
advanced breast cancer.
Lancet 1976; i: 899-901

Pruyn JF, Rijckman RM, van Brunschot CJ, et al:
Cancer patients' personality characteristics, physician-patient
communication and adoption of the Moerman diet.
Soc Sci Med 1985; 20: 841-847

Pudel VE: Experimental feeding in man.
In: Silverstone T (Hrsg). Appetite and food intake: report of the
Dahlem workshop on appetite and food intake.
Berlin: Abakon Verlagsgesellschaft, 1976: 245-264

Raab M, Stützer H, Kotthoff G:
Ernährungsanalyse nach vollständiger Entfernung des Magens wegen
eines malignen Tumors.
Akt Ernähr 1988; 13: 10-14

Radaskiewicz T, Chott A:
Basis und neue Entwicklungen der Lymphom-Klassifikation.
In: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, Stacher A (Hrsg). Leukämien und
Lymphome. Fortschritte und Hoffnungen.
München: Urban & Schwarzenberg, 1988: 85-88

Rai KR, Sawitzky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS:
Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.
Blood 1975; 46: 219

Raines GE, Calman KC, Fleck A, et al:
Albumin metabolism in cancer.
In: Wesdorp RIC, Soeters PB (Hrsg). Clinical nutrition '81.
Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982: 160-165

Rajeswari R, Shetty PA, Gothoskar BP, Akolkar PN, Gokhale SV:
Pharmacokinetics of methotrexate in adult indian patients
and its relationship to nutritional status.
Cancer Treat Rep 1984; 68: 727-732

Ramalingaswami V:
Perspectives in protein malnutrition.
Nature 1964; 201: 546 - 551

Rapoport S, Rost J, Schultze M:
Glutamine and glutamate as respiratory substrates of rabbit
reticulocytes.
Eur J Biochem 1971; 23: 166-170

Redfield RR, Wright DC, Tramont EC:
The Walter Reed staging classification.
N Engl J Med 1986; 314: 131-132

Reed MD, Lazarus HM, Herzig RH, et al:
Cyclic parenteral nutrition during bone marrow transplantation
in children.
Cancer 1983; 51: 1563-1570

Reis HE, Hoff A, Heinen U, Hein C, Borchard F:
Beeinflussung der enteralen Resorption durch Zytostatikatherapie.
Med Welt 1982; 33: 1741-1744

Reissigl H. (Hrsg.)
Handbuch der Infusionstherapie und klinischen Ernährung in 6 Bänden.
Basel: S. Karger Verlag, 1983-1988

Rennie MJ, Hundal HS, Babij P, et al:
Characteristics of a glutamine carrier in skeletal muscle have
important consequences for nitrogen loss in injury, infection,
and chronic disease.
Lancet 1986; 50: 1008-1012

Revenstorf D:
Lehrbuch der Faktorenanalyse.
Stuttgart: Kohlhammer, 1976

- Rhoads JE, Fliegelman MT, Panzer LM:
The mechanism of delayed wound healing in the presence of hypoproteinemia.
J Amer Med Ass 1942; 118: 21-25
- Rich AJ:
Preoperative nutritional assessment.
In: Kluthe R, Löhr GW (Hrsg). Nutrition and metabolism in cancer.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1981: 60-68
- Rickard KA, Grosfeld JL, Kirksey A, Ballantine TVN, Baehner RL:
Reversal of protein-energy malnutrition in children during treatment of advanced neoplastic disease.
Ann Surg 1979; 190: 771-781
- Rickard KA, Detamore CM, Coates TD, et al:
Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in stage IV neuroblastoma.
Cancer 1983; 52: 587-598
- Roth E, Funovics J, Winter M, et al:
Mangelernährung und postoperative Komplikationshäufigkeit bei Carcinompatienten.
Langenbecks Arch Chir 1982a; 357: 77-84
- Roth E, Funovics J, Mühlbacher F, et al:
Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle.
Clin Nutr 1982b; 1: 25-41
- Roth E, Lenzhofer R, Ollenschläger G, Funovics J:
Einfluß einer parenteralen Ernährung auf das Plasmaamino-säurenprofil bei Mammakarzinompatienten.
Ernährung / Nutrition 1984; 8: 408-411
- Roth E, Zöch G, Schulz F, et al:
Amino acid concentrations in plasma and skeletal muscle of patients with acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis.
Clin Chem 1985a; 31: 1305-1309
- Roth E, Funovics J, Mühlbacher F, et al:
Untersuchungen zum Verhalten des Intermediärstoffwechsels bei schweren Infektionen und Sepsis.
Intensivmed 1985b; 22: 153-157
- Roth E, Ollenschläger G, Hackl JM:
Grundlagen und Technik der Infusionstherapie und klinischen Ernährung. Handbuch der Infusionstherapie und klin. Ernährung; Bd.II.
Basel: Karger, 1985c
- Roth E, Mühlbacher F, Karner J, Hamilton G, Funovics J:

Free amino acid levels in muscle and liver of a patient with glucagonoma syndrome.
Metabolism 1987a; 36: 7-13

Roth E:
Veränderungen im Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel bei chirurgischen Patienten. Klin Ernähr 26.
München : W. Zuckschwerdt Verlag, 1987b

Roth E, Ollenschläger G, Hamilton G, et al:
Influence of two glutamine-containing dipeptides on growth of mammalian cells.
In Vitro 1988a; 24: 696-698

Roth E, Karner J, Ollenschläger G, et al:
Alanylglutamine reduces muscle loss of alanine and glutamine in postoperative anesthetized dogs.
Clin Sci 1988b; 75: 641-648

Roza AM, Tuitt D, Shizgal HM:
Transferrin - a poor measure of nutritional status.
JPEN 1984; 8: 523-528

Ruderman NB, Berger M:
The formation of glutamine and alanine in skeletal muscle.
J Biol Chem 1974; 249: 5500-5506

Rudman D, Vogler WR, Howard CH, Gerson GG:
Observations on the plasma amino acids of patients with acute leukemia.
Cancer Res 1971; 31: 1159-1165

Ruffmann R, Schlick E, Tartaris T, Chirigos MA:
Proteinmangel, Körperabwehr und natürliche Anti-Tumor-Immunität.
Infusionstherapie 1986; 13: 106-112

Rutten P, Blackburn GL, Flatt JP, Hallowell E, Cochran D:
Determination of optimal hyperalimentation infusion rate.
J Surg Res 1975; 18: 477-483

Ryan RJ, Williams JD, Ansell BM, et al:
The relationship of body composition to oxygen consumption and creatinine excretion in healthy and wasted men.
Metabolism 1957; 6: 365-377

Sachs L:
Angewandte Statistik, 6. Aufl.
Berlin: Springer-Verlag, 1984

Sailer D, Kolb S, Neff H:
Künstliche Ernährung zu Hause. Beiträge zu "Infusionstherapie

und klinische Ernährung", Bd. 14.
Basel: Karger Verlag, 1986

Samuels ML, Selig DE, Ogden S, Grant C, Brown B:
Iv hyperalimentation and chemotherapy for stage III testicular
cancer: a randomized study.
Cancer Treat Rep 1981; 65: 615-627

Schattenkerk ME, Obertop H, Bruining HA, van Rooyen W, van Houten
H:
Early postoperative enteral feeding by a needle catheter jejunostomy
after 100 oesophageal resections and reconstructions for cancer.
Clin Nutr 1984; 3: 47-49

Schersten T, Lundholm K:
Lysosomal enzyme activity in muscle tissue from patients with
malignant tumor.
Cancer 1972; 30: 1246-1251

Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M:
Measuring quality of life of cancer patients: the functional living
index - cancer patients: development and validation.
J Clin Oncol 1984; 2: 472-483

Schmoll HJ, Hartlapp J, Bergmann L, Hoffmann M, Graubner L,
Douwes FW:
VP-16 Mono- und Kombinationschemotherapie bei therapierefraktärem
Hodenkarzinom. In: Seeber S, Nagel AG, et al (Hrsg). Etoposid -
Derzeitiger Stand und neue Entwicklungen in der Chemotherapie
maligner Neoplasien.
Akt Onkol 1981; 4: 178-190

Schmoz G, Hartig W, Weiner R, Roick M:
Praxis der Ernährungsdiagnostik.
Infusionstherapie 1982; 9: 130-143

Schoof MWE:
Beeinflussung der Lebensqualität während einer adjuvanten
Nachbehandlung bei mastektomierten Patientinnen mit primärem
Mammakarzinom.
Ulm: Inauguraldissertation der Fakultät für Klinische Medizin, 1987

Schultis K, Beisbarth H:
Pathobiochemie des Postaggressionsstoffwechsels.
In: Ahnefeld FW, Burri C, Dick W, Halmagyi M (Hrsg.)
Infusionstherapie II: Parenterale Ernährung.
Klinische Anästhesiologie und Intensivmedizin, Bd.7.
Berlin: Springer-Verlag, 1975: 35-49

Schultis K:
Was ist Katabolismus ?

Infusionstherapie 1982; 9: 68-72

Schuster HP, Kleinberger G, Druml W, Hackl JM, Lochs H, Ollenschläger G:
Infusionstherapie und klinische Ernährung in der Inneren Medizin, Neurologie und Psychiatrie. Handbuch der Infusionstherapie und klinischen Ernährung Band V.
Basel: Karger Verlag, 1985

Schwartz GF, Green HL, Bendon ML, Graham WP, Blakemore WS:
Combined parenteral hyperalimentation and chemotherapy in the treatment of disseminated solid tumors.
Am J Surg 1971; 121: 169-173

Scriver CR, Gregory DM, Sovetts D, Tissenbaum G:
Normal plasma free amino acid values in adults:
the influence of some common physiological variables.
Metabolism 1985; 34: 868-873

Seeber S, Niederle N, Schilcher RB, Schmidt CG:
Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin (ACO) beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. Verlaufsanalyse und Langzeitergebnisse.
Onkologie 1980; 3: 5-11

Selby PJ, Chapman JAW, Etazadi-Amoli J, Dalley D, Boyd NF:
The development of a method for assessing the quality of life of cancer patients.
Br J Cancer 1984; 50: 13-22

Seltzer MH, Slocum BA, Cataldi-Betcher EL, Fileti C, Gerson N:
Instant nutritional assessment: absolute weight loss and surgical mortality.
JPEN 1982; 6: 218-221

Shamberger RC, Pizzo PA, Goodgame JT, et al:
The effect of total parenteral nutrition on chemotherapy-induced myelosuppression. A randomized study.
Am J Med 1983; 74: 40-41

Shapot VS:
Some biochemical aspects of the relationship between the tumor and the host.
Adv Cancer Res 1972; 15: 253-286

Shaw MT, Spector MH, Ladman AJ:
Effects of cancer, radiotherapy and cytotoxic drugs on intestinal structure and function.
Cancer Treatm Rev 1979; 6: 141-151

Shenkin A, Neuhäuser M, Bergström J, et al:
Biochemical changes associated with severe trauma.

Am J Clin Nutr 1980; 33: 2119-2127

Shetty PS, Watrasiewicz KE, Jung RT, James WPT:
Rapid-turnover transport proteins: an index of subclinical
protein-energy malnutrition.
Lancet 1979; ii: 230-232

Shils ME:
Nutritional problems associated with gastrointestinal and geni-
tourinary cancer.
Cancer Res 1977; 37: 2366-2372

Siewert JR, Blum AL (Hrsg):
Postoperative Syndrome.
Berlin: Springer-Verlag, 1980

Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM:
Who should measure quality of life, the doctor or the patient ?
Br J Cancer 1988; 57: 109-112

Somerville ET:
Special diets for neutropenic patients: Do they make a difference ?
Semin Oncol Nurs 1986; 2: 55-58

Souba WW, Wilmore DW:
Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amino acids
across the gastrointestinal tract.
Surgery 1983; 94: 342-350

Souba WW, Scott TE, Wilmore DW:
Intestinal consumption of intravenously administered fuels.
JPEN 1985a; 9: 18-22

Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW:
Glutamine metabolism by the intestinal tract.
JPEN 1985b; 9: 608-617

Souci SW, Bosch H:
Lebensmitteltabellen für die Nährwertberechnung.
Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, 1982

Souci SW, Fachmann W, Kraut H:
Die Zusammensetzung der Lebensmittel-Nährwerttabellen 1981/82.
Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, 1981

Stanisz J, Wice BM, Kennell DE:
Comparative energy metabolism in cultured heart muscle and
HeLa cells.
J Cell Physiol 1983; 115: 320-330

Starnes HF, Warren RS, Jeevanandam M, et al:
Tumor necrosis factor and the acute metabolic response
to tissue injury in man.
J Clin Invest 1988; 82: 1321-1325

Stefenelli N:
Die Korrelation zwischen dem Albumingehalt und der Cholinesterase-
Aktivität des Blutserums und ihre Beurteilung bei Albuminverlust.
Klin Wochenschr 1961; 39: 1019-1022

Stehle P, Kühne B, Kubin W, Fürst P, Pfaender P:
Synthesis and characterization of tyrosine- and glutamine-
containing peptides.
J Appl Biochem 1982; 4: 280-286

Stehle P, Albers S, Fürst P
Stress-induzierte Erniedrigung des intrazellulären Glutamin-Pools -
Der potentielle Einsatz von Glutamin-haltigen Peptiden im Rahmen
einer parenteralen Ernährung.
Akt Ernährung 1988; 13: 183-189

Steinfeld JL:
 I^{131} albumin degradation in patients with neoplastic diseases.
Cancer 1960; 13: 974-984

Steinhardt HJ, Paleos GA, Brandl M, Fekl WL, Adibi SA:
Efficacy of a synthetic dipeptide mixture as the source of amino
acids for total parenteral nutrition in a subhuman primate (ba-
boon).
Gastroent 1984; 86: 1562-1569

Steinmetz T, Schaadt M, Gähl R, Schenk V, Diehl V, Pfreundschuh M:
Phase I study of 24-hour continuous intravenous infusion of
recombinant human tumor necrosis factor.
J Biol Resp Mod 1988; 7: 417-423

Stephen AM, Cummings JH:
The microbial contribution to human faecal mass.
J Med Microbiol 1980; 13: 45-56

Strauss AA, Modanlou HD:
Transient plasma cholinesterase deficiency in preterm infants.
Dev Pharmacol Ther 1986; 9: 82-87

Striebel JP, Saeger HD, Ritz R, Leweling H, Holm E:
Aminosäureaufnahme und -abgabe kolorektaler Karzinome des Men-
schen.
Infusionstherapie 1986; 13: 92-104

Studley HO:

Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer.

JAMA 1936; 106: 458-460

Sullivan AC, Gruen RK:

Mechanisms of appetite modulation by drugs.

Fed Proc 1985; 44: 139-144

Sumbilla CM, Zielke CL, Reed WD, Ozand PT, Zielke HR:

Comparison of the oxidation of glutamine, glucose, ketone bodies and fatty acids by human diploid fibroblasts.

Bioch Biophys Act 1981; 675: 301-304

Surman JA, Hepner GW, Hofmann AF, Thomas PJ:

Metabolism of (35 S) taurine in man.

J Nutr 1975; 105: 1206-1214

Swendseid ME, Umezawa CY, Drenick E:

Plasma amino acid levels in obese subjects before, during, and after starvation.

Am J Clin Nutr 1969; 22: 740-743

Symreng T, Larsson J, Möller P:

Muscle water and electrolytes in relation to nutritional status in gastric carcinoma.

Clin Nutr 1985; 4: 115-120

Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW:
Energy requirement of parenterally fed bone marrow transplant recipients.

JPEN 1985; 9: 139-143

Tancrede CH, Andremont AO:

Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies.

J Infect Dis 1985; 152: 99-103

Tannock IF, Steele D, Roberts J:

Influence of reduced concentration of L-glutamine on growth and viability of cells in monolayer, in spheroids, and in experimental tumours.

Br J Cancer 1986; 54: 733-741

Thiel HJ:

Ernährungsstörungen durch Strahlentherapie:

Ursachen-Prophylaxe-Therapie.

In: Sauer R, Thiel HJ (Hrsg). Ernährungsprobleme in der Onkologie.

Akt Onkol 1987; 35: 65-102

Thiel HJ:
Sondenernährung von Patienten mit HNO-Tumoren unter Strahlentherapie.
In: Sauer R, Thiel HJ (Hrsg). Ernährungsprobleme in der Onkologie.
Akt Onkol 1987; 35: 225-239

Thomas W:
Leistungspsychologische Untersuchungen an Patienten mit Diabetes mellitus.
Bonn: Inaugural-Dissertation der Philosophischen Fakultät, 1980

Torosian MH, Mullen JL, Miller EE, Zinnser KR, Buzby GP:
Reduction of methotrexate toxicity with improved nutritional status in tumor-bearing animals.
Cancer 1988; 61: 1731-1735

Torti FM, Dieckmann B, Beutler B, Cerami A, Ringold GM:
A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: An in vitro model of cachexia.
Science 1985; 229: 867-869

Tura S, Baccarini M, Grobelli G:
Staging of chronic myeloid leukemia.
Br J Haematol 1981; 47: 105-119

Turnell DC, Cooper JDH:
Rapid assay for amino acids in serum or urine by pre-column derivatization and reversed-phase liquid chromatography.
Clin Chem 1982; 28: 527-531

Tuten M, Wogt S, Dasse F, Leider Z:
Utilization of prealbumin as a nutritional parameter.
JPEN 1985; 9: 709-711

Twomey PL, Patching SC:
Cost-effectiveness of nutritional support
JPEN 1985; 9: 3-10

Überla K:
Faktorenanalyse, 2. Auflg.
Berlin: 1971

UICC. Hermanek P, Sobin LH (Hrsg.):
TNM-Classification of malignant tumours, 4th edition.
Berlin: Springer-Verlag, 1987

Viallard V, Denis C, Trocheris V, Murat JC:
Effect of glutamine deprivation and glutamate or ammonium chloride addition on growth rate, metabolism and differentiation of human colon cancer cell-line HT 29.
Int J Biochem 1986; 18: 263-269

Villa P, Corada M, Bartosek I:
L-Asparaginase effects on inhibition of protein synthesis and
lowering of the glutamine content in cultured rat hepatocytes.
Toxicol Lett 1986; 32: 235-241

Vinnars E, Bergström J, Fürst P:
Influence of the postoperative state on the intracellular free
amino acids in human muscle tissue.
Ann Surg 1975; 182: 665-671

Wall DT, Gabriel LA:
Alterations of taste in children with leukemia.
Cancer Nurs 1983, 6: 447-452

Walser M:
Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of
varying age.
JPEN 1987; 11: 73S-78S

Wannemacher Jr RW, Pekarek RS, Thompson WL, et al:
A protein from polymorphonuclear leukocytes (LEM) which affects
the rate of hepatic amino acid transport and synthesis of
acute-phase globulins.
Endocrinol 1975; 96: 651-661

Ward MWN, Owens CWI, Rennie MJ:
Nitrogen estimation in biological samples by use of chemilumi-
nescence.
Clin Chem 1980; 26: 1336-1339

Warnold I, Lundholm K, Schersten T:
Energy balance and body composition in cancer patients.
Cancer Res 1978; 38: 1801-1807

Warnold I, Lundholm K:
Clinical significance of preoperative nutritional status in 215
noncancer patients.
Ann Surg 1984; 199: 299-305

Warren RS, Starnes HF, Gabrilove JL, Oettgen HF, Brennan MF:
The acute metabolic effects of tumor necrosis factor
administration in humans.
Arch Surg 1987; 122: 1396-1400

Warren RS, Starnes HF, Alcock N, Calvano S, Brennan MF:
Hormonal and metabolic response to recombinant human tumor
necrosis factor in rat: in vitro and in vivo.
Am J Physiol 1988; 255 (Endocrin Metab 18): E206-E212

Waterhouse C, Kemperman JH:
Carbohydrate metabolism in subjects with cancer.

Cancer Res 1971; 31: 1273-1278

Waterlow JC, Fern EB:

Free amino acid pools and their regulation.

In: Waterlow JC, Stephen JML (Hrsg.). Nitrogen metabolism in man.

London: Applied Science Publishers, 1981: 1-16

Weetman RM, Baehner RL:

Latent onset of clinical pancreatitis in children receiving L-asparaginase therapy.

Cancer 1974; 34: 780-785

Weiner R, Hartig W, Haupt R, Gierth M:

Dünndarmresorption bei Krebskranken - Grundlagen für die enterale Ernährungstherapie in der Onkologie.

Z Ernährungswiss 1984; 23: 157-170

Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth CE:

A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization.

Am J Clin Nutr 1979; 32: 418-426

Weisdorf S, Hofland C, Sharp HL, et al:

Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation.

J Ped Gastroent Nutr 1984; 3: 95-100

Welch D:

Nutritional compromise in radiation therapy patients experiencing treatment-related emesis.

JPEN 1981; 5: 57-60

Werner M, Odenthal D:

Serum protein changes after gastrectomy as a model of acute phase reaction.

J Lab Clin Med 1967; 70: 302-310

Wheeler LA, Wheeler ML:

Computer-planned menus: a prospective diet assessment method.

J Am Diet Assoc 1985; 85: 347-349

Whitecar JP, Bodey GP, Hill CS, Samaan NA:

Effect of l-asparaginase on carbohydrate metabolism.

Metabolism 1970; 19: 581-586

Willard MD, Gilsdorf RB, Price RA:

Protein-calorie malnutrition in a community hospital.

JAMA 1980; 243: 1720-1722

Williams LR, Cohen MH:

Altered taste thresholds in lung cancer.

Am J Clin Nutr 1978; 31: 122-125

Wilms K:

Erkrankungen der Leukopoese.

In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD (Hrsg).
Lehrbuch der inneren Medizin.

Stuttgart: Thieme Verlag 1984: 9.31-9.51

Windmueller HG, Spaeth AE:

Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine.

J Biol Chem 1974; 249: 5070-5079

Windmueller HG:

Glutamine utilization by the small intestine.

Adv Enzymol 1982; 53: 202-237

Woods JS, Handschumacher RE:

Hepatic homeostasis of plasma l-asparagine.

Am J Physiol 1971; 221: 1785-1790

Wooley OW, Bartoshuk LM, Cubanac MJC, et al:

Psychological aspects of feeding: group report.

In: Silverstone T (Hrsg). Appetite and food intake: report of the
Dahlem workshop on appetite and food intake.

Berlin: Abakon Verlagsgesellschaft, 1976: 285-312

Wu MC, Arimura GK, Holcenberg JS, Yunis AA:

Sensitivity of cultured pancreatic carcinoma cells to

Acinetobacter glutaminase-asparaginase.

In Vitro 1982; 18: 750-754

Yamada N, Koyama H, Hioki K, Yamada T, Yamamoto M:

Effect of postoperative total parenteral nutrition (TPN) as an
adjunct to gastrectomy for advanced gastric carcinoma.

Br J Surg 1983; 70: 267-274

Young GA, Collins JP, Hill GL:

Plasma proteins in patients receiving intravenous amino acids or
intravenous hyperalimentation after major surgery.

Am J Clin Nutr 1979; 32: 1192-1199

Young GA, Hill GL:

Evaluation of protein-energy malnutrition in surgical patients from
plasma valine and other amino acids, proteins, and anthropometric
measurements.

Am J Clin Nutr 1981; 34: 166-172

Young VR:

The role of skeletal and cardiac muscle in the regulation
of protein metabolism.

In: Munro HN (Hrsg). Mammalian protein metabolism, vol.IV.

New York: Academic Press, 1970: 585-674

Zakaria M, Brown PR, Farnes MP, Barker BE:
HPLC analysis of aromatic amino acids, nucleosides, and bases
in plasma of acute lymphocytic leukemics on chemotherapy.
Clin Chim Acta 1982; 126: 69-80

Zenz M, Hilfrich J, Neuhaus R:
Gynecologic cancer and amino acid metabolism.
In: Kluthe R, Löhr GW (Hrsg.) Nutrition and metabolism in cancer.
Stuttgart: Thieme Verlag, 1981: 90-100

Zetterberg A, Engström W:
Glutamine and the regulation of DNA replication and cell
multiplication in fibroblasts.
J Cell Physiol 1981; 108: 365-373

Zielke HR, Zielke C, Ozand PT:
Glutamine: a major energy source for cultured mammalian cells.
Federation Proc 1984; 43: 121-125

Copyright 1989 - 2023 ollenschlaeger.de

8. Zusammenfassung

Es wird allgemein akzeptiert, daß die Behandlung von Ernährungsstörungen ein wesentlicher Bestandteil der supportiven Therapie-Maßnahmen für den onkologischen Patienten ist.

Voraussetzungen für eine effektive Ernährungstherapie des Tumorkranken sind einerseits einfach durchzuführende Methoden zur Erfassung des Ernährungsstatus, andererseits die individuelle Auswahl der angemessenen Ernährungsform.

In der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse von Untersuchungen zusammengefaßt, welche mit folgenden Zielstellungen durchgeführt worden waren:

- Charakterisierung von Routine-Parametern zur Ernährungsdiagnostik von Tumor-Patienten - unter besonderer Berücksichtigung der Einflüsse onkologischer Chemotherapie;
- Analyse der pathogenetischen Faktoren, welche für die Tumorthherapie-induzierte Malnutrition verantwortlich sind;
- Beurteilung des Stellenwertes physiologischer und künstlicher Ernährungsformen hinsichtlich ihrer Verwendung in der Onkologie.

Probleme bei der Diagnostik

von Tumor-assoziierten Ernährungsstörungen

Zur Charakterisierung des Ernährungszustandes werden häufig Konzentrationsänderungen kurzlebiger Transport-Proteine sowie der freien Aminosäuren im Plasma herangezogen.

Die Interpretation solcher Parameter wird durch die Existenz der Akute-Phase-Reaktion (z.B. in der postoperativen Phase) beeinträchtigt, welche die Synthese der genannten Indikato-

ren ernährungsunabhängig stört. Entsprechende Umstellungen des Intermediärstoffwechsels waren auch bei Tumorpatienten nachweisbar. Als auslösender Mediator wurde der Tumor- Nekrose-Faktor identifiziert: durch die Infusion von rekombinantem humanem TNF ließen sich die typischen Aminosäuren - Imbalanzen der Akute-Phase-Reaktion induzieren.

Als alternative Methode wird die Verlaufsbeobachtung der Serum- Cholinesterase empfohlen. Es konnte erstmals gezeigt werden, daß eine enge Korrelation zwischen Ernährungszustand und Veränderung der Cholinesterase- Aktivität besteht. Der Ernährungsstatus des zytostatisch behandelten Patienten läßt sich somit anhand der Verläufe von Körpergewicht und Pseudocholinesterase- Aktivität im Serum ausreichend charakterisieren.

Pathogenese der Malnutrition infolge onkologischer Chemotherapie

Die pathogenetischen Faktoren der Zytostatika- assoziierten Mangelernährung wurden bisher konträr diskutiert, z.B. hat man den im Tierexperiment nachgewiesenen Resorptionsstörungen eine wesentliche Rolle zugesprochen.

Im klinischen Teil der Arbeit werden Ergebnisse vorgelegt, die nachweisen, daß als wesentlicher Faktor die Änderung des spontanen Ernährungsverhaltens in Frage kommt. Malnutrition entstand bei oraler Nahrungsaufnahme nur in solchen Fällen, wo unzureichende Substratmengen aufgenommen werden konnten. Hingegen waren keine klinisch relevanten Störungen der intestinalen Nährstoff-Resorption oder des Intermediärstoffwechsels nachweisbar.

Wir konnten außerdem die These widerlegen, daß sich das Er-

nährungsverhalten anorektischer Patienten und von Gesunden in Bezug auf die Zusammensetzung der Kost wesentlich unterscheidet. Die gewohnten Nährstoff-Relationen der Nahrung werden bei Appetitlosigkeit beibehalten, es kommt nicht zu isoliertem Nährstoff-Defizit.

Mithilfe psychometrischer Erhebungen wurden die Interaktionen zwischen Ernährungsverhalten und subjektivem Befinden analysiert. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Entstehung von Mangelernährung keine zwangsläufige Folge der Tumor-Erkrankung oder -Therapie ist, sondern vorrangig von individuellen Persönlichkeits-Faktoren abhängt.

Ernährungs-Therapie während onkologischer Chemotherapie

Während die Effizienz künstlicher Ernährungsformen beim Tumorpatienten wiederholt untersucht worden ist, lagen systematische Studien zum Stellenwert der oralen Ernährung bei zytostatischer Behandlung bis jetzt nicht vor.

Anhand einer prospektiv randomisierten Studie zur Durchführbarkeit einer ausschließlich oralen Nährstoffzufuhr im Rahmen der Therapie Akuter Leukämien ließ sich zeigen, daß die künstliche Ernährung des zytostatisch behandelten, internistischen Tumorpatienten nur in Ausnahmefällen indiziert ist. Selbst während langdauernder aggressiver Polychemotherapie ist eine adäquate Ernährung auf normalem Wege weitgehend möglich, sofern der Patient konsequent diätetisch betreut wird.

Bedeutung von Glutamin für den Tumorpatienten

Die Bedeutung einer an die metabolischen Bedürfnisse des Tumorpatienten adaptierten künstlichen Ernährung wird am Beispiel der Aminosäure Glutamin diskutiert. Von allen Metaboliten des Nährsubstrat-Stoffwechsel wird der Verfügbarkeit von Glutamin für den kranken Organismus die höchste prognostische Relevanz zugesprochen. Erstmals konnte belegt werden, daß die Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie mit E.coli-Asparaginase-Glutaminase zu einer ausgeprägten Glutamin-Verarmung des Organismus führt, welche z.T. die bekannten Nebenwirkungen der Chemotherapie erklärt.

Zur Charakterisierung des für die Integrität der Darmmucosa relevanten Glutaminstoffwechsels wurde eine Methode entwickelt, mit deren Hilfe der Aminosäuren-Gehalt endoskopisch gewonnener Darmbiopsate analysiert werden kann.

Aufgrund der chemischen Instabilität von Glutamin in wäßriger Lösung war eine suffiziente Behandlung des Glutamin-Mangelsyndroms über lange Zeit nicht möglich. Die vor kurzem beschriebene Synthese stabiler Glutamin-haltiger Dipeptide, welche auch in Infusionslösungen appliziert werden können, hat hier neue Therapiemöglichkeiten eröffnet.

Vorbedingung für die Verwendung solcher Substanzen beim onkologischen Patienten ist der Nachweis einer ernährungsphysiologischen Aktivität, sowie der Ausschluß von tumorstimulierender Wirksamkeit. Entsprechende Resultate, die unter Verwendung neuer In-vivo- und In-vitro-Methoden zur präklinischen Testung von Nährsubstraten erhoben wurden, werden in der Arbeit angegeben.