

**Aus dem Katharinenhospital Stuttgart  
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)**

**Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,  
Hepatologie und Infektiologie, Klinikum Stuttgart**

**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. W. G. Zoller**

**Mikronährstoffstatus mangelernährter Patienten  
am Katharinenhospital Stuttgart**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Lutz Müller**

**aus**

**Schwäbisch Hall**

**2009**

Dekan:

Prof. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. W. G. Zoller

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. M. Bitzer

*Für meine Familie*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Einführung .....	8
1.2 Definition von Fehl-, Unter- und Mangelernährung.....	8
1.3 Folgen von Mangelernährung.....	10
1.4 Diagnostik von Mangelernährung .....	11
1.5 Mikronutrientenmessung in buccalen Mucosazellen.....	14
1.6 Untersuchte Mikronährstoffe.....	15
1.6.1 Vitamin B <sub>1</sub> .....	15
1.6.2 Vitamin B <sub>12</sub> .....	16
1.6.3 Vitamin C.....	17
1.6.4 Vitamin D .....	18
1.6.5 Vitamin E.....	19
1.6.6 $\beta$ -Carotin.....	21
1.6.7 Lycopin .....	21
1.6.8 Coenzym Q <sub>10</sub> .....	22
1.6.9 Folsäure.....	24
1.6.10 Zink.....	25
1.6.11 Selen .....	26
1.7 Zusammenfassung und Zielsetzung.....	27
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>29</b>
2.1 Studienverlauf.....	29
2.1.1 Screening und Studieneinschluss.....	29
2.2 Ernährungsanamnese .....	31
2.3 Blutentnahme und Aufbereitung der Proben .....	31
2.3.1 Probenaufbereitung von Plasma zur Bestimmung der Vitamine.....	32
2.3.2 Probenaufbereitung von Serum zur Bestimmung von Zink und Selen .....	33
2.3.3 Probenaufbereitung von Vollblut zur Bestimmung von Vitamin B <sub>1</sub> .....	33
2.4 Gewinnung und Aufarbeitung der buccalen Mucosazellen.....	33
2.4.1 Gewinnung der buccalen Mucosazellen .....	33
2.4.2 Aufbereitung der buccalen Mucosazellen.....	33
2.5 Analyse der Blut- und Zellproben .....	34

## Inhaltsverzeichnis

2.5.1 HPLC-Analytik.....	34
2.5.2 DNA-Bestimmung.....	35
2.5.3 Bestimmung der Spurenelemente Zink und Selen.....	35
2.6 Statistik .....	36
2.7 Material.....	37
2.7.1 Entnahme der Blutproben.....	37
2.7.2 Aufbereitung der Blutproben.....	37
2.7.2.1 Probenaufbereitung von Plasma für die Bestimmung von Vitamin C, Vitamin E, $\beta$ -Carotin, Lycopin und Coenzym Q <sub>10</sub> .....	37
2.7.2.2 Probenaufbereitung von Serum zur Bestimmung von Zink und Selen .....	37
2.7.2.3 Probenaufbereitung zur Bestimmung von Vitamin B <sub>1</sub> : .....	38
2.7.3 Gewinnung und Aufbereitung der Buccalmucosazellen .....	38
2.7.4 Analyse zur Bestimmung des Mikronährstoffgehaltes in Plasma und Buccalmucosa .....	38
2.7.5 Spurenelementanalytik (Zink, Selen) .....	38
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>40</b>
3.1 Rekrutierung der Studienpatienten .....	40
3.2 Demographie.....	41
3.3 Diagnosen .....	42
3.3.1 Demographie und Diagnosen.....	44
3.4 Body Mass Index und relativer Gewichtsverlust.....	45
3.4.1 Demographie und BMI/relativer Gewichtsverlust.....	47
3.4.2 Diagnosen und BMI/relativer Gewichtsverlust .....	47
3.5 Nutritional risk screening (NRS)-Score.....	48
3.5.1 Ernährungszustand.....	48
3.5.2 Krankheitsbedingter Stressfaktor.....	48
3.5.3 NRS.....	48
3.6 Patientenliegedauer.....	49
3.6.1 Demographie und Liegedauer.....	49
3.6.2 Diagnosen und Liegedauer .....	49
3.6.3 NRS-Score und Liegedauer .....	49
3.7 Energiebilanz .....	50
3.7.1 Demographie und Energiebilanz .....	51

## Inhaltsverzeichnis

3.7.2 Diagnosen und Energiebilanz .....	52
3.7.3 NRS-Score und Energiebilanz .....	53
3.8 Ernährungsanamnese .....	54
3.8.1 Demographie und Ernährungsanamnese .....	54
3.8.2 Diagnosen und Ernährungsanamnese .....	55
3.8.3 NRS-Score und Ernährungsanamnese .....	55
3.9 Anamnestische Vitamin- und Spurenelementaufnahme .....	55
3.9.1 Supplementierung .....	56
3.9.2 Demographie und Vitamin-/Spurenelementaufnahme .....	57
3.9.3 Diagnosen und Vitamin-/Spurenelementaufnahme .....	57
3.9.4 NRS-Score und Vitamin-/Spurenelementaufnahme .....	58
3.10 Mikronährstoffmessungen .....	58
3.10.1 Vitamin B <sub>1</sub> .....	60
3.10.2 Vitamin B <sub>12</sub> .....	62
3.10.3 Vitamin C .....	64
3.10.4 Vitamin D .....	68
3.10.5 Vitamin E .....	70
3.10.6 $\beta$ -Carotin .....	74
3.10.7 Lycopin .....	78
3.10.8 Coenzym Q <sub>10</sub> .....	82
3.10.9 Folsäure .....	85
3.10.10 Zink .....	87
3.10.11. Selen .....	89
3.11 Übersicht Mikronährstoffe .....	90
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>92</b>
4.1 Demographie .....	92
4.2 Elemente und Ergebnisse des Nutritional Risk Screening Scores .....	93
4.3 Patientenliegedauer .....	94
4.4 Ernährungsanamnese .....	95
4.5 Die Mikronährstoffe im Einzelnen .....	97
4.5.1 Vitamin B <sub>1</sub> .....	97
4.5.2 Vitamin B <sub>12</sub> .....	98
4.5.3 Vitamin C .....	99

## Inhaltsverzeichnis

4.5.4 Vitamin D .....	101
4.5.5 Vitamin E .....	101
4.5.6 $\beta$ -Carotin .....	103
4.5.7 Lycopin .....	104
4.5.8 Coenzym Q <sub>10</sub> .....	105
4.5.9 Folsäure .....	106
4.5.10 Zink .....	108
4.5.11 Selen .....	108
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>109</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>110</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>128</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>129</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einführung**

Mangelernährung unter hospitalisierten Patienten ist weit verbreitet. In Deutschland wurde für 10 – 50% aller Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme eine Malnutrition beschrieben [Pirlich et al., 2003]. Ähnliche Zahlen werden für andere europäische Länder angegeben [de Luis et al., 2006; Dzieniszewski et al., 2005; Raguso et al., 2003]. Eine vor der vorliegenden Arbeit am Katharinenhospital Stuttgart durchgeführte Studie erbrachte einen Anteil von 14,7% mangelernährter Patienten, weitere 23,9% hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung [Schlegel et al., 2004].

Die Diagnostik und Therapie einer Mangelernährung treten hinter der Behandlung der akuten Erkrankung oft zurück [McWhirter et al., 1994]. Häufig wird eine Malnutrition überhaupt nicht diagnostiziert [Singh et al., 2006]. Dabei ist der Ernährungszustand ein wichtiger prognostischer Faktor und beeinflusst Krankheitsverlauf und Rekonvalenzdauer wesentlich [Kagansky et al., 2005, Schneider et al., 2004]. Malnutrition führt zu einer Verlängerung der Verweildauer in der Klinik und damit auch zu höheren volkswirtschaftlichen Kosten [Martins et al., 2005].

Die Forschung konzentrierte sich bislang vor allem auf die Protein-Energie-Malnutrition, während über den Mikronährstoffstatus mangelernährter Patienten nur wenig bekannt ist. Doch gerade auch ein Mangel an Mikronährstoffen hat vielseitige negative Auswirkungen etwa auf den Intermediärstoffwechsel [Shenkin, 2006; Flood et al., 2004; Temple et al., 2004]. Beispielsweise sind Zink und Vitamin C essentiell für die Wundheilung, während Vitamin C und E, Betacarotin, Selen und weitere Antioxidantien die Immunabwehr beeinflussen [Biesalski et al., 2002; Ferreira da Cunha et al., 2001]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu klären, ob Mangelernährung regelhaft auch mit einem Defizit an Mikronährstoffen korreliert.

### **1.2 Definition von Fehl-, Unter- und Mangelernährung**

Bei der Beschreibung von Ernährungsdefiziten existiert derzeit kein verbindlicher Konsens zur Nomenklatur. In der deutschsprachigen Literatur werden zahlreiche Begriffe



## Einleitung

wie Fehlernährung, Mangelernährung, Malnutrition synonym verwendet oder gleiche Begriffe unterschiedlich interpretiert [Klein et al., 1997]. Nach der Leitlinie Enterale Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) fasst der Oberbegriff Fehlernährung alle klinisch relevanten Ernährungsdefizite zusammen. Darunter werden ausschließlich Mangelzustände, nicht dagegen Überernährung, erfasst [Pirlich et al., 2003]. Fehlernährung wird unterteilt in Unter- und Mangelernährung.

Unterernährung wird nach dieser Einteilung definiert über eine Verringerung der Energiespeicher. Primäre Zielgröße der Unterernährung ist dabei die Fettmasse, die bei anhaltendem Mangel an Nahrungsenergie reduziert ist. Indirektes Maß der Fettmasse ist der Body Mass Index (BMI, Gewicht [kg]/Größe[m]<sup>2</sup>). Der BMI relativiert die größenbedingten Gewichtsunterschiede und weist eine enge Beziehung zum prozentualen und absoluten Fettgehalt des Körpers auf. Allerdings ist diese Beziehung bei schlanken und untergewichtigen Menschen weniger eng [Hedebrand et al., 1994]. Als Grenzwert zur Definition von Unterernährung empfiehlt die WHO einen BMI von  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  [WHO 2000].

Mangelernährung/Malnutrition definiert sich nach Einteilung der DGEM über krankheitsassoziierten Gewichtsverlust, Eiweißmangel sowie spezifischen Nährstoffmangel. Primäre Zielgrößen für die Diagnostik des krankheitsassoziierten Gewichtsverlustes sind Gewichtsveränderungen sowie die Krankheitsaktivität. Als klinisch relevant gelten dabei ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust von  $>10\%$  über 6 Monate bzw. ein ungewollter Gewichtsverlust von  $>5\%$  über 3 Monate [Herndon et al., 1999, Cunningham et al., 1998]. Eine alternative Definition beschreibt einen signifikanten Gewichtsverlust als ein aktuelles Gewicht von  $<90\%$  des „üblichen“ Gewichts, also des stabilen Gewichts über mindestens 6 Monate vor der Evaluation [Naber et al., 1997].

Zielgröße für Eiweißmangel ist der Körpereiwweißbestand, ausgedrückt durch Muskelmasse und Proteingehalt in Organen als somatischer und Proteinkonzentrationen im Plasma als viszeraler Proteinspeicher. Klinische Symptome wie Muskelschwäche, Muskelatrophie, Ödeme, Aszites, Wundheilungsstörungen, Dekubitus, Alopezie oder Hepatomegalie können auf einen Eiweißmangel hinweisen. Die präzise Erfassung der Muskelmasse ist aufwändig, hinweisend sind eine Armmuskelfläche unter der 10. Perzentile [Heymsfield et al., 1982, Frisancho, 1981] sowie ein Kreatiningrößenindex  $<80\%$  [Bistran, 1977]. Die viszerale Proteinsynthese kann durch Bestimmung der Plasmakonzentrationen verschiedener Proteine abgeschätzt werden, die jedoch erheb-

lich durch Krankheitsaktivität oder den Hydratationsstatus beeinflusst werden. Einen wichtigen Hinweis auf einen Eiweißmangel gibt der Serumalbumin- bzw. Präalbuminspiegel [Selberg, 2001].

Zielgröße für einen spezifischen Nährstoffmangel, also einen Mangel an essentiellen Nährstoffen wie Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Wasser und essentiellen Fettsäuren, ist die klinische Symptomatik des Patienten. Dabei treten bei ausgeprägtem Mangel je nach Nährstoff typische Veränderungen auf, in frühen Mangelstadien ist die Symptomatik dagegen häufig relativ unspezifisch [Meguid et al., 1999; Newton et al., 1999]. Auch treten oft mehrere Nährstoffdefizite parallel auf, sodass die Symptome nicht immer eindeutig einem bestimmten Nährstoffdefizit zugeordnet werden können.

### **1.3 Folgen von Mangelernährung**

Mangelernährung führt zu einer signifikanten Zunahme von multiplen Störungen im Organismus [Schindler et al., 2001; Koletzko, 2003; Imoberdorf et al., 2001]. Aufgrund der hohen Proliferationsrate besonders anfällig ist das Immunsystem. Störungen im Komplementsystem führen zu verminderter Phagozytose und Chemotaxis. Dadurch erhöht sich das Risiko für Infektionen [Chandra, 2002]. Unter Malnutrition erhöhte Zytokinspiegel führen zu einem gesteigerten Proteinabbau mit der Folge einer generalisierten Abnahme der Muskelmasse [Wendland et al., 2003]. Davon ist auch das Myokard betroffen ist, Folgen sind Bradykardie, Hypotonie und Abnahme der Ejektionsfraktion. Weiter bedingt die verminderte Proteinsynthese eine verschlechterte Wundheilung, postoperative Komplikationen häufen sich, Dekubitalulzera treten vermehrt auf [Bernstein et al., 1993]. Die respiratorische Situation verschlechtert sich durch Abnahme der Zwerchfellmasse und Rückbildung der Atemhilfsmuskulatur. Dadurch verringert sich die Ventilation, das Risiko pulmonaler Infekte ist erhöht. Die intestinale Absorption nimmt ab durch Verminderung von Magen- und Gallensäuresekretion sowie Beeinträchtigung der exokrinen Pankreasfunktion, daneben kommt es zur Störung der intestinalen Mucosa. Die Malabsorption hat im Sinne eines circulus vitiosus eine weitere Zunahme der Malnutrition zur Folge [Duggan et al., 2002; Goh et al., 2003]. Weiter werden hepatische, renale sowie neurologisch-psychiatrische Funktionsstörungen beobachtet. Insgesamt wird die Lebensqualität mangelernährter Patienten als geringer empfunden, sie leiden häufig an Verminderung der kognitiven Leistung, Vigilanz und Spontanaktivität [Ferreira da Cunha et al., 2001].

Neben den individuellen Beeinträchtigungen hat Malnutrition auch erhebliche sozio-ökonomische Auswirkungen. So haben mangelernährte Patienten aufgrund der angeführten funktionellen Störungen ein deutlich erhöhtes Risiko für Komplikationen mit Anstieg der Pflegebedürftigkeit und vermehrter Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung, die Liegezeiten insgesamt nehmen zu [Pirlich et al., 2003; Bernstein et al., 1993, Ballmer et al., 2001, Kyle et al., 2005]. Die unmittelbaren Krankenhauskosten für die Folgen einer Mangelernährung werden für Großbritannien auf 7, für die Bundesrepublik auf 16 Milliarden Euro geschätzt [Stratton et al., 2003]. Auch die Gesamtmortalität mangelernährter Patienten ist erhöht.

### **1.4 Diagnostik von Mangelernährung**

Mangelernährung hospitalisierter Patienten wird oft nicht erkannt. Ziel sollte daher die Etablierung einfacher und verlässlicher Verfahren zur Diagnostik möglicher Ernährungsdefizite aller Patienten im Krankenhaus im Sinne eines Screening-Verfahrens sein, um anschließend die als mangelernährt identifizierten Patienten einer intensiven Betreuung etwa durch ein Ernährungsteam zuzuführen. Neben dem Nutzen für den einzelnen Patienten kann eine gezielte Detektion und Dokumentation von Mangelernährung im DRG-System den Fallwert steigern und damit letztlich auch die für eine adäquate Patientenversorgung notwendigen Ressourcen erhalten [Ockenga et al., 2005].

Häufig wird der Body Mass Index zur Beurteilung des Ernährungsstatus herangezogen. Als alleiniger Parameter ist er jedoch nicht geeignet, Mangelernährung mit hinreichender Sicherheit zu diagnostizieren. So konnten in der Untersuchung durch Schlegel et al. 2004 bei 14,7% Mangelernährter nur 8,4% über einen erniedrigten BMI erfasst werden. Bei einem hohen Ausgangsgewicht kann der BMI trotz relevanten Gewichtsverlustes noch normwertig sein. Auch können Ödeme trotz manifester Unterernährung einen noch normalen BMI bewirken.

Eine wichtige Information für die Abschätzung des Vorliegens einer Mangelernährung stellt weiter der ungewollte Gewichtsverlust dar. In der Praxis ist die Ermittlung des tatsächlichen Gewichtsverlustes dagegen mitunter schwierig, da häufig das Ausgangsgewicht der Patienten entweder überhaupt nicht gemessen wurde oder anamnestische bzw. fremdanamnestische Angaben unsicher und nicht verlässlich sind. Auch hier kann eine Hydratationsstörung z.B. bei Leberzirrhose, Nieren- oder Herzinsuffizienz den tatsächlichen Körpermassenverlust verschleiern.

## Einleitung

Eiweißmangel als Ausdruck einer Mangelernährung kann über die Messung verschiedener Serumproteine bestimmt werden. Insbesondere das Serumalbumin ist klinisch relevant und korreliert mit Ernährungsstatus und Körperzellmasse [Selberg, 2001]. Bei seiner Beurteilung sind allerdings eventuelle Einschränkungen der Syntheseleistung der Leber etwa bei Leberzirrhose, Störungen des Flüssigkeitshaushaltes sowie Eiweißverluste z.B. im Rahmen eines nephrotischen Syndroms zu berücksichtigen. Weitere relevante Serumproteine sind Transferrin sowie die aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit von 2 Tagen bzw. 12 Stunden sehr schnell auf Proteinrestriktion reagierenden Proteine Präalbumin und Retinol-bindendes Globulin.

Da sich bei Ernährungsstörungen der Anteil der Körperkompartimente am Gesamtkörpergewicht teilweise stark verändert, sind Methoden zur Bestimmung einzelner Kompartimente wichtige Werkzeuge zur Diagnostik einer Mangelernährung. Im Einzelnen stehen Anthropometrie, bioelektrische Impedanzanalyse sowie der Kreatiningrößendindex zur Verfügung.

Die Anthropometrie liefert durch Messung von Hautfaldicken bzw. Umfängen an definierten Lokalisationen Informationen über Fett- und Muskelmasse. Die Fettmasse wird dabei über Hautfaltenmessung über Musculus triceps, M. biceps, in der Subskapular- sowie der Suprailiakalregion bestimmt [Durnin JV et al., 1974]. Die Muskelmasse kann durch Oberarmumfangsmessung und Berechnung der korrigierten Armmuskelfläche abgeschätzt werden [Heymsfield et al., 1982]. Eine Korrelation zwischen Erniedrigung der korrigierten Armmuskelfläche und schlechter klinischer Prognose [Bannerman et al., 2000] bzw. erhöhtem Mortalitätsrisiko [Friedman et al., 1985] wurde beschrieben. Da die subkutane Fettmasse alters- und geschlechtsbedingt variiert, sind zur Interpretation Referenztabellen erforderlich. Alle anthropometrischen Verfahren unterliegen jedoch der Einschränkung, dass Werte bei Einzelpersonen aufgrund der hohen interindividuellen Variation nur bedingt aussagekräftig sind und weiter eine hohe Variabilität der Messergebnisse zwischen verschiedenen Untersuchern besteht [Frost et al., 1998].

Die bioelektrische Impedanzanalyse benutzt den Widerstand des menschlichen Körpers gegen einen schwachen elektrischen Wechselstrom zur Abschätzung der Körperzusammensetzung [NIH Conference, 1996]. Dabei lassen sich in absteigender Genauigkeit Ganzkörperwasser, fettfreie Masse, Extrazellulärwasser und -masse, Fettmasse sowie Körperzellmasse bestimmen. Für die meisten dieser Verfahren liegen jedoch noch keine

## Einleitung

Referenzwerte oder Erkenntnisse zur klinisch-prognostischen Wertigkeit vor, so dass ihre Verwendung unter Vorbehalt gesehen werden muss.

Der Kreatinin-Größen-Index bezieht zur Abschätzung der Muskelmasse die Kreatininausscheidung, gemessen im 24-h-Sammelurin, auf eine für Größe und Gewicht ideale Kreatininausscheidung, wobei von der prozentualen Abweichung auf die Muskelmasse geschlossen wird. Da die Kreatininausscheidung aber durch zahlreiche Faktoren wie Nierenfunktionsstörungen, Fleischanteil der Nahrung, körperliche Aktivität, Fieber oder Infektionskrankheiten beeinflusst wird, unterliegt die Methode einer hohen Varianz und muss vorsichtig interpretiert werden.

Da alle erwähnten Verfahren jeweils Nachteile mit sich bringen, teils mit erheblichem Aufwand verbunden und damit nur sehr eingeschränkt für einen routinemäßigen Einsatz in der Klinik geeignet sind, bietet sich zu diesem Zweck die Verwendung von Summenscores an, die auf einer Kombination mehrerer objektiver oder objektiver und subjektiver Parameter basieren. Sie sind schnell durchführbar und sollen robuster gegen Fehleinschätzung des Ernährungszustandes sein als isoliert betrachtete Parameter. Beispiele für solche Summenscores sind der PCM-Score [Blackburn et al., 1977], der Maastricht-Index [DeJong et al., 1985], der Nutritional Risk Index [Buzby et al., 1988], der Mini Nutritional Assessment [Guigoz et al., 1996] sowie der Subjective Global Assessment [Detsky et al., 1987].

In dieser Untersuchung wurde eine modifizierte Form des Nutritional Risk Screenings nach Kondrup verwendet [Kondrup J, Rasmussen HH et al., 2003]. Dieser Score entspricht den Leitlinienempfehlungen der European Society for Nutrition and Metabolism ESPEN zum Screening hospitalisierter Patienten auf Mangelernährung [Kondrup J, Allison SP et al., 2003]. Eine zweijährige Anwendungsbeobachtung hatte gezeigt, dass die Untersuchung sowohl von ärztlichem als auch nichtärztlichem Klinikpersonal durchgeführt werden kann und damit sehr gut geeignet ist, ohne wesentlichen Mehraufwand in den klinischen Alltag integriert zu werden [Kondrup J, Johansen N et al., 2002]. Der Score berücksichtigt sowohl den Ernährungszustand der Patienten als auch die Schwere der jeweiligen Erkrankung. Im Original besteht das Verfahren aus einem Vor- und einem Hauptscreening, wobei letzteres nur bei Patienten angewandt wird, die im Vorscreening auffällig wurden. Diese Teilung erhöht die Praktikabilität des Tests. In der vorliegenden Studie wurden jedoch alle Patienten direkt dem Hauptscreening unter-

zogen, um möglichst detaillierte Informationen zu gewinnen. Der modifizierte Score wird in Kapitel 2 näher beschrieben.

### **1.5 Mikronutrientenmessung in buccalen Mucosazellen**

Exakte Informationen bezüglich des Mikronährstoffstatus können nur durch direkte Messungen der jeweiligen Substanzen gewonnen werden. Am gebräuchlichsten ist die Bestimmung der Konzentration im Plasma. Die daraus gewonnenen Daten müssen jedoch kritisch interpretiert werden, da die Plasmaspiegel nicht zwangsläufig die Versorgungslage der Körpergewebe widerspiegeln [Thiery et al., 2002]. Die Konzentrationen zumindest der fettlöslichen Vitamine unterliegen im Plasma einer engen homöostatischen Regulation [Biesalski, 2002]. Häufig liegen daher selbst bei weitestgehend aufgebrauchten Gewebsreserven die Plasmakonzentrationen noch im Referenzbereich, so dass eine Beurteilung allein anhand dieser Konzentrationen fälschlich eine ausgeglichene Versorgungslage ergeben würde. Auch sind die Plasmaspiegel der Mikronährstoffe zahlreichen exogenen und endogenen Einflüssen unterworfen, die bei einer Interpretation ebenfalls berücksichtigt werden müssen, etwa die Konzentration von Transportproteinen [Oster, 2002].

Für die Beurteilung des Mikronährstoffstatus sind Informationen über die Gewebeversorgung relevanter als die alleinige Kenntnis der jeweiligen Plasmaspiegel. Es existieren bereits eine Reihe von Methoden, um Vitamine auch intrazellulär zu bestimmen, etwa in Leukozyten, Erythrozyten oder Gewebsbiopsien z.B. aus der Colonmucosa.

Ein relativ neues Verfahren stellt die Bestimmung der Konzentrationen in buccalen Mucosazellen dar. Vorteil ist die nichtinvasive Gewinnung der Proben, zu der eine handelsübliche Zahnbürste ausreicht. Buccale Mucosa bezeichnet den die Innenseite der Wangen auskleidenden Anteil der Mundschleimhaut. Histologisch ist Buccalmucosa ein nicht verhornendes Plattenepithel. In der basalen Zone findet eine rasche Proliferation statt, im Verlauf wandern die Zellen von dort in die oberen Schichten, wo sie schließlich abgeschilfert werden. Bei einem zellulären Turnover von nur 5 bis 25 Tagen [Gillespie, 1969] spiegelt die Buccalmucosa relativ gut die aktuelle zelluläre Versorgungslage wider. In Untersuchungen hat sich das Modell der buccalen Mucosazellen als geeignet erwiesen zur Bestimmung des Antioxidantienstatus, zur Überprüfung des Erfolges von Supplementierungsprogrammen sowie zur Kontrolle des Effektes medikamentöser Therapien [Paetau et al., 1999; Erhardt et al., 2002; Sobeck et al., 2003].

## 1.6 Untersuchte Mikronährstoffe

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit untersuchten Mikronährstoffe einzeln näher erläutert.

### 1.6.1 Vitamin B<sub>1</sub>

Vitamin B<sub>1</sub>, Synonym Thiamin, gehört zu den B-Vitaminen, einer Reihe wasserlöslicher Vitamine unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung. Als Coenzym nimmt es an Reaktionen im Intermediärstoffwechsel der meisten Organe teil, insbesondere an Decarboxylierungs- sowie Transketolasereaktionen. Besondere Bedeutung hat Thiamin als Coenzym für den Kohlenhydratstoffwechsel [Bitsch, 2002].

Die Aufnahme des wasserlöslichen Thiamins erfolgt durch aktiven Transport und passive Diffusion in die Darmmukosazellen. Eine längerfristige Speicherung im Körper ist nicht möglich. In Darmmukosa und Leber wird Thiamin unter Energieaufwendung in das koenzymatisch wirksame Thiamindiphosphat und –pyrophosphat umgewandelt. Im physiologischen Bereich wird Thiamin vor allem über den Urin ausgeschieden. Nach Aufnahme therapeutischer Dosen steigt der Anteil des über biliäre Exkretion ausgeschiedenen und des nicht resorbierten Vitamin B<sub>1</sub> in den Fäzes [Bayliss et al., 1984; Finglas, 1994; Frank et al., 1999].

Vitamin B<sub>1</sub> ist im menschlichen Körper nahezu ubiquitär. Besonders reich an Thiamin sind Herz, Leber, Niere, Gehirn und Skelettmuskulatur.

Vitamin B<sub>1</sub> ist in sämtlichen Getreidearten enthalten, ferner auch in Hülsenfrüchten und Kartoffeln. Tierische Innereien sind reich an Thiamin, mehr noch Muskelfleisch, insbesondere von Schweinen. In Deutschland erfolgt bei der heutigen Ernährung etwa die Hälfte der Vitamin B<sub>1</sub>-Aufnahme über Fleischwaren, an zweiter Stelle stehen Mehl und Getreideprodukte [Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 1996; Souci et al., 2000]. Vollkornprodukte enthalten mehr Vitamin B<sub>1</sub> als Weißmehlprodukte. Der Bedarf an Thiamin ist vom Energiebedarf abhängig und wird mit mindestens 1,0 mg pro Tag angegeben [DGE et al., 2000]. Aufgrund der geringen Speicherkapazität ist eine regelmäßige Zufuhr von Vitamin B<sub>1</sub> wichtig. Wird die Zufuhr unterbunden, muss bereits nach 9-18 Tagen — hierauf wird die biologische Halbwertszeit von Thiamin geschätzt — mit ersten unspezifischen Mangelerscheinungen gerechnet werden [Frank et al., 1999, Sauberlich et al., 1979].

Ein Mangel an Thiamin manifestiert sich klinisch durch periphere Neuropathie, Muskelatrophie, Tachykardien und Gedächtnisverlust. Ein marginaler Vitamin B<sub>1</sub>-Mangel führt zunächst zu eher unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Gewichtsverlust sowie Verwirrheitszuständen. In den westlichen Industrienationen ist chronischer Alkoholkonsum Hauptursache eines Thiaminmangels.

### 1.6.2 Vitamin B<sub>12</sub>

Vitamin B<sub>12</sub> oder Cobalamin, eine kobalthaltige porphyrinähnliche Ringverbindung, gehört ebenfalls zur Gruppe der B-Vitamine. Es kommt im Körper als Koenzym in zwei unterschiedlichen Formen vor, als 5-Desoxyadenosylcobalamin und Methylcobalamin. Zusammen mit Folsäure ist es essentiell für die DNS-Biosynthese [Frank J, 2002].

Zur Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub> ist das Vorhandensein des in den Parietalzellen des Magens gebildeten Intrinsic factors erforderlich. Der Komplex aus Intrinsic factor und Vitamin B<sub>12</sub>, auch als Extrinsic factor bezeichnet, wird in physiologischer Dosierung im terminalen Ileum mittels eines aktiven Transportes aus dem Darm aufgenommen. Unphysiologisch hohe Dosen können in geringem Umfang auch passiv in die Darmmucosa diffundieren. Das Ausmaß der Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> hängt damit von der Menge des Intrinsic factors sowie von der Rezeptordichte im Ileum ab. Im Plasma erfolgt dann die Bindung von Cobalamin an die Transportproteine Transcobalamin I und II, wobei der Hauptanteil wegen der längeren Halbwertszeit auf Transcobalamin I entfällt. So wird Cobalamin zu Leber, Knochenmark und anderen schnell proliferierenden Geweben transportiert. Hauptspeicherorgan ist mit ca. 60% die Leber, etwa 30% werden in der Skelettmuskulatur gespeichert. Dabei beträgt der Gesamtkörperbestand schätzungsweise zwischen 3 und 5 mg. Vitamin B<sub>12</sub> wird über die Galle ausgeschieden und im enterohepatischen Kreislauf größtenteils rückresorbiert. Aus diesem Grund treten Mangelsymptome auch erst frühestens drei Jahre nach Unterbrechung der Zufuhr auf.

Zwar synthetisieren Mikroorganismen im menschlichen Kolon Vitamin B<sub>12</sub>, dieses kann jedoch so weit distal im Darm nicht resorbiert werden. Daher ist der Mensch auf die Zufuhr über tierische Produkte angewiesen, vor allem aus Leber, Niere, Herz, aber auch Eiern und Milch. Vegane Kost dagegen ist nahezu frei von Vitamin B<sub>12</sub> [Heseker, 1996].

Die Bestimmung des Tagesbedarfs an Cobalamin ist schwierig, da im Verhältnis zum Gesamtkörperbestand der Turnover sehr gering ist und Mangelsymptome daher erst spät



auftreten. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung geht von einem Tagesbedarf Erwachsener von 3 µg Vitamin B<sub>12</sub> aus [DGE et al., 2000].

Vitaminmangelerkrankungen sind eher selten Folge einer mangelhaften Zufuhr bei rein veganer Diät. Häufigere Ursache ist ein Mangel an Intrinsic factor, entweder als Folge einer Magenresektion oder im Rahmen der Perniziosa mit Bildung von Autoantikörpern gegen Parietalzellen und Intrinsic factor. Weiter ist ein Mangel als Begleiterscheinung intestinaler Erkrankungen mit Malabsorptionssyndrom möglich, selten kann er bedingt sein durch vermehrten intestinalen B<sub>12</sub>-Verbrauch durch den Fischbandwurm.

Der Mangel an Cobalamin führt neben Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit und Leistungsminderung zur megaloblastären Anämie mit hyperchromen makrozytären Erythrozyten sowie zu neurologischen Symptomen, vor allem der funikulären Myelose mit Markscheidenschwund von Hintersträngen und Pyramidenbahn mit Taubheitsgefühl und Missempfindungen vor allem der Beine sowie Stand- und Gangunsicherheit, teils auch psychotischen Störungen.

### **1.6.3 Vitamin C**

Das wasserlösliche Vitamin C oder L-Ascorbinsäure stellt als starkes Reduktionsmittel ein wichtiges Antioxidans im menschlichen Organismus dar. Es ist am Elektronentransfer von Hydroxylierungsreaktionen beteiligt und wirkt in diesem Rahmen unter anderem an der Kollagenbiosynthese, der Bildung der Gallensäuren und der Synthese der Glucocorticoide in der Nebennierenrinde mit. Weiter ist Vitamin C an der Umsetzung von Folsäure, der Biosynthese von Neurotransmittern sowie neuroendokriner Hormone wie Gastrin, Corticotropin releasing hormone CRH oder Thyreotropin releasing hormone TRH beteiligt [Suzuki et al., 1997; Eipper et al., 1991]. Auch die Biosynthese des für die Verbrennung langkettiger Fettsäuren erforderlichen Carnitins erfordert L-Ascorbinsäure. Für die Entgiftung zahlreicher toxischer Metabolite und Medikamente in mischfunktionellen Oxidasen der Lebermikrosomen ist Vitamin C ein wichtiger Kofaktor. Vermutlich stimuliert es einerseits die Synthese von Cytochrom P450 [Ginter et al., 1999] und bietet gleichzeitig Schutz vor Inaktivierung durch Sauerstoffradikale [Hanck et al., 1997]. Unter Einfluss von L-Ascorbinsäure kommt es zu gesteigerter enteraler Eisenresorption [Weber, 2002]. Vitamin C wird eine protektive Funktion bei der Entstehung einer Reihe von Malignomen wie Magen-, Ösophagus-, Larynx-, Pankreas-, Rektum- oder Cervixkarzinom zugeschrieben [Fontham, 1994].

## Einleitung

Dem menschlichen Organismus fehlt das für die Vitamin C-Synthese erforderliche Enzym L-Gluconolacton-Oxidase, weshalb er auf eine kontinuierliche Zufuhr von Vitamin C angewiesen sind [Nishikimi et al., 1991].

Die Resorption von Vitamin C findet vor allem im Jejunum und Ileum in Form eines natriumabhängigen aktiven Transports statt [Stevenson, 1974]. Bei höheren Konzentrationen erfolgt daneben auch eine passive Diffusion [Hornig et al., 1973]. Raucher zeigen eine im Vergleich zu Nichtrauchern leicht verminderte Resorptionsrate [Kallner et al., 1981, Schectman et al., 1991] sowie einen um ca. 35 mg/d erhöhten Bedarf [Enstrom, 1993]. Die Ausscheidung erfolgt bis zur Einnahme von maximal 3 g Vitamin C pro Tag über den Urin, darüber werden zunehmend größere Anteile über den Stuhl ausgeschieden.

Da viele pflanzliche und tierische Organismen Ascorbinsäure synthetisieren, ist sie weit verbreitet. Die Kartoffel ist in Europa eine der wichtigsten Vitamin C-Quellen. Zitrusfrüchte enthalten viel Vitamin C. Unter den Kohlarten hat der Grünkohl den höchsten Vitamin C-Gehalt. Der Tagesbedarf eines Erwachsenen wird mit 100 mg Ascorbinsäure angesetzt [DGE et al., 2000].

Eine Mangelversorgung ist möglich durch falsche Behandlung, Lagerung oder Zubereitung der Lebensmittel, durch eine eingeschränkte Resorption bei Magen-Darm-Erkrankungen oder durch einen erhöhten Bedarf etwa in Schwangerschaft und Stillzeit, bei Stress oder Infektionen. Sie führt zu Skorbut mit Symptomen wie Gingivitis mit fakultativem Zahnausfall, Wundheilungsstörungen, Muskelschwund sowie Einblutungen in Muskulatur und Periost. Gehäuft findet sich eine hypochrome Anämie. Es werden leichte Erschöpfbarkeit, verstärkte Depressionen bis hin zu Änderungen der Persönlichkeit beschrieben. Für die meisten Symptome wird der Mangel an Carnitin verantwortlich gemacht. Zur Prophylaxe von Skorbut genügen 10 mg/d Vitamin C [Weber et al., 1996].

### **1.6.4 Vitamin D**

Vitamin D kann als einziges Vitamin vom menschlichen Körper selbst synthetisiert werden und ist damit streng genommen kein Vitamin im eigentlichen Sinne [Jakob, 2002]. Wichtigster Vertreter ist Vitamin D<sub>3</sub> oder Cholecalciferol, wie die übrigen D-Vitamine ein Steroid und damit fettlöslich. Im Zusammenspiel mit Parathormon und Calcitonin reguliert Vitamin D den Calcium- und Phosphathaushalt in unserem Orga-

nismus. Die enterale Resorption von Calcium und Phosphat wird unter seinem Einfluss erhöht. Im Knochen wird die Osteoklastenaktivität verstärkt, welche durch vermehrten Knochenabbau Phosphat und Calcium freisetzen. Daneben besitzt Vitamin D<sub>3</sub> Bedeutung für die Immunregulation durch Anregung bzw. Hemmung der Interleukinproduktion, es beeinflusst die Insulinausschüttung im Pankreas und spielt wohl für den Stoffwechsel einer ganzen Reihe weiterer Gewebe eine bislang nicht vollständig verstandene Rolle [Holick, 1999].

Vitamin D<sub>3</sub> wird mit der Nahrung aufgenommen, kann aber auch unter dem Einfluss von UV-Licht in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet werden. Über das sog. Vitamin D-bindende Protein erfolgt der Transport im Plasma in die Leber, wo eine Hydroxylierung zu 25-(OH)D<sub>3</sub> stattfindet. In der Niere schließlich findet, stimuliert durch Parathormon und niedrige Serumphosphat Spiegel, die nochmalige Hydroxylierung zu 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oder Calcitriol statt, dem biologisch aktivsten Metaboliten. Durch komplexe Regelkreise, in die unter anderem auch Calcium, Östrogen, Glucocorticoide, Wachstumshormone, Calcitonin und Prolactin eingreifen, wird im Regelfall nur die gerade benötigte Menge an Calcitriol synthetisiert.

Nur wenige Nahrungsmittel enthalten Vitamin D. Besonders hohe Mengen sind in Fischleber und damit auch in Lebertran enthalten, auch Kalbfleisch und Hühnereigelb sind gute Lieferanten. Der natürliche Gehalt an Vitamin D in Kuh- wie auch Muttermilch ist gering. Daher setzt man u.a. in den USA Milchprodukten Vitamin D zu. Für Erwachsene wird von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung eine tägliche Aufnahme von 5 µg Vitamin D empfohlen, Schwangere und stillende Frauen sollten mindestens 10 µg pro Tag aufnehmen [DGE et al., 2000].

Vollbild des Vitamin D-Mangels stellen Rachitis und Osteomalazie dar. Typische Klinik sind Skelettschmerzen, Adynamie, Neigung zu Tetanie, Knochenverbiegungen etwa mit Varisierung der Schenkelhalse mit daraus folgender Gehstörung sowie bei Rachitis die klassischen Auftreibungen der Knochen im Gelenkbereich als Folge einer Überlastung der Epiphysen.

### **1.6.5 Vitamin E**

Der Begriff Vitamin E oder Tocopherole ist eine Sammelbezeichnung für acht fettlösliche Vitamine, deren bedeutendster Vertreter das  $\alpha$ -Tocopherol darstellt. Tocopherole finden sich in allen Membranen tierischer und menschlicher Zellen, allerdings sind nur

## Einleitung

Pflanzen zu ihrer Synthese befähigt. Als Antioxidantien schützen sie mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Membranlipiden, Lipoproteinen und Depotfetten vor Zerstörung durch Lipidperoxidation [Esterbauer et al., 1991]. Weiter beeinflussen Tocopherole die zelluläre Signaltransduktion sowie die Interaktion zwischen Blutbestandteilen und Endothelmembran [Brigelius-Flohé et al., 1999]. So hemmt Vitamin E die Proteinkinase-C-Aktivität und damit die Proliferation glatter Muskelzellen [Tran et al., 1994]. Eine Anreicherung von Vitamin E in Endothelzellen verringert die Adhäsion von Blutzellen [Cominacini et al., 1999].

Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin E wird mit Gallensäuren und Pankreasenzymen im Dünndarm resorbiert [Cohn et al., 1992], zunächst in Chylomikronen gebunden und in der Leber in VLDL eingebunden [Bjorneboe et al., 1987]. Diese Form bestimmt im Wesentlichen die Plasmakonzentration. In der Folge werden jedoch sämtliche Lipoproteinklassen mit Vitamin E angereichert. Die genauen Mechanismen der zellulären Aufnahme sowie der intrazellulären Verteilung von Vitamin E sind noch weitgehend unerforscht. Vitamin E findet sich in allen Geweben des menschlichen Körpers, die höchsten Konzentrationen kommen in Nebennierenrinde und Fettgewebe vor. Eine Metabolisierung im engeren Sinne findet nicht statt. Der Großteil wird über den Stuhl ausgeschieden, in geringem Umfang ist auch eine Exkretion über den Harn möglich [Machlin, 1991].

Besonders reich an Vitamin E sind pflanzliche Öle, insbesondere Weizenkeimöl, Sonnenblumen- und Olivenöl. Da junge, rasch wachsende Pflanzen weniger Vitamin E enthalten als langsam wachsende, ist etwa der Gehalt in Milch im Frühjahr geringer als im Herbst. Allgemein sind Gemüse, Obst, Eier, Fleisch und Fisch eher arm an Vitamin E [Machlin, 1991]. Für Erwachsene wird in Deutschland eine tägliche Aufnahme von mindestens 12 mg empfohlen [DGE et al., 2000].

Aufgrund der Speicherfähigkeit von Vitamin E in Leber und Fettgewebe treten Mangelerscheinungen heutzutage nur selten auf und stehen fast immer im Zusammenhang mit Erkrankungen, bei denen die enterale Fettresorption gestört ist. Vitamin E-Mangel beeinträchtigt die Aktivität zahlreicher Enzyme vor allem in den Zellmembranen und führt als Folge von Lipidperoxidation und Anhäufung von freien Radikalen zu Störungen von Muskel- und Nervenzellfunktionen [Witting et al., 1964].

### 1.6.6 $\beta$ -Carotin

$\beta$ -Carotin, der rote Farbstoff der Mohrrübe, ist der bekannteste Vertreter der Carotinoide, einer etwa 800 Verbindungen umfassenden Gruppe gelblicher bis roter Farbstoffe pflanzlicher Herkunft, die vor allem antioxidative Funktion haben. Wie ca. 50 weitere Carotinoide kann  $\beta$ -Carotin im menschlichen Körper in Vitamin A umgesetzt werden, weshalb es auch als Provitamin A bezeichnet wird. Als Antioxidans schützt  $\beta$ -Carotin andere Verbindungen vor freien Radikalen, vor allem die durch ihre Doppelbindungen besonders vulnerablen mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Membranphospholipide. Kettenreaktionen wie bei der Lipidperoxidation werden unterbunden [Stahl, 2002].

Abgeleitet von seiner Funktion als Antioxidans wird vielfach eine protektive Wirkung von  $\beta$ -Carotin bei der Kanzerogenese postuliert. Mit steigenden  $\beta$ -Carotinkonzentrationen im Blut vermindert sich das Risiko, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln [Mayne, 1996]. Allerdings fanden Studien an starken Rauchern sogar einen Anstieg der Inzidenz von Bronchialkarzinomen unter Einnahme von  $\beta$ -Carotin [IARC, 1998]. In der Folge gelten Medikamente mit mehr als 20 mg  $\beta$ -Carotin jetzt für Raucher als kontraindiziert.

Die Resorption von  $\beta$ -Carotin erfolgt weitgehend passiv im proximalen Teil des Dünndarms. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften des Vitamins wird die Resorption durch gleichzeitige Aufnahme von Fett gesteigert [Parker, 1997]. In Chylomikronen wird  $\beta$ -Carotin zur Leber transportiert, neben dem Fettgewebe der zweite Speicherort. Der Transport in die Zielgewebe erfolgt dann über Lipoproteine.

Wichtige Quellen sind gelbe oder orange Gemüse wie Karotten, Kartoffeln und Kürbisse, gelbe oder orange Früchte wie Aprikosen, Melonen oder Pfirsiche sowie dunkelgrüne Blattgemüse, z.B. Spinat oder Brokkoli [Mangels et al., 1993]. Da bislang kein klinisch symptomatischer  $\beta$ -Carotinmangel beschrieben wurde gestaltet sich die Bestimmung einer Mindestaufnahmemenge schwierig. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung geht jedoch von einer erforderlichen täglichen Aufnahme von 2 – 4 mg aus, zur optimalen Ausschöpfung der antioxidativen und damit auch einer eventuell antikanzerogenen Wirkung werden mindestens 6 – 8 mg Carotinoide empfohlen [DGE, 2000].

### 1.6.7 Lycopin

Lycopin ist ein weiterer wichtiger Vertreter der großen Gruppe der Carotinoide. Anders als etwa  $\beta$ -Carotin hat es keine Provitamin A-Funktion, stellt jedoch wie die meisten

Carotinoide ebenfalls ein wirkungsvolles Antioxidans dar. Die so genannte Quenchergrate, die Fähigkeit, freie Sauerstoffradikale abzufangen, ist doppelt so hoch wie bei  $\beta$ -Carotin. Lycopin wird eine antikanzerogene Wirkung zugeschrieben. Epidemiologische Studien beschreiben unter erhöhter Lycopinzufuhr ein signifikant reduziertes Risiko für Bronchial-, Magen-, Prostata- und Mammakarzinome [Übersicht Giovannucci, 1999]. In einer Interventionsstudie konnte bei Patienten mit Prostatakarzinom unter gesteigerter Lycopineinnahme ein signifikanter Rückgang des prostata-spezifischen Antigens PSA im Plasma gezeigt werden [Giovannucci et al., 1995; Rao et al., 1999]. Eine Übersicht der US-amerikanischen FDA sieht allerdings keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Lycopinzufuhr und erniedrigter Malignominzidenz [Kavanaugh et al., 2007]. Die Einlagerung von Lycopin in die Haut erhöht den UV-Schutz, Lycopin ist damit ein natürlicher Sonnenschutz. Weiter besteht ein inverser Zusammenhang zwischen Lycopinserumspiegeln und Atherosklerose [Klipstein-Grobusch et al., 2000]. Der Gehalt an Lycopin im Fettgewebe korreliert mit einer geringeren Herzinfarktinzidenz [Kohlmeier et al., 1997]. Als Grund gilt, dass durch Lipidperoxidation entstandenes oxidiertes Low Density Lipoprotein einen pathogenen Faktor der Atherosklerose darstellt und Carotinoide neben Tocopherolen die wichtigsten Antioxidantien in LDL bilden [Keany, 2000].

Aufnahme und Verteilung von Lycopin im menschlichen Körper erfolgen wie obenstehend für  $\beta$ -Carotin beschrieben. In der Natur verleiht Lycopin den Tomaten und Hagebutten ihre rote Färbung. Besonders reife Tomaten sind daher reich an Lycopin. Dosen-tomaten sowie konzentriertes Tomatenmark enthalten besonders hohe Konzentrationen, da für diese Produkte die Früchte jeweils erst vollreif geerntet werden. Die Bioverfügbarkeit aus verarbeiteten und erhitzten Produkten wie etwa Tomatensaft ist höher als bei frischen Gemüsen, da beim Erhitzen die pflanzlichen Zellstrukturen aufgebrochen und das Lycopin herausgelöst wird. Die kombinierte Einnahme mit Fett erhöht die Resorption im Darm deutlich [Stahl, 2002].

### **1.6.8 Coenzym Q<sub>10</sub>**

Die Gruppe der Coenzyme Q wird auch als Ubichinone bezeichnet, da sie in höheren Organismen allgegenwärtig, also ubiquitär verbreitet sind. Man unterscheidet zehn Substanzen von Coenzym Q<sub>1</sub> bis Q<sub>10</sub>. Coenzym Q<sub>10</sub> stellt die beim Menschen am weite-

## Einleitung

sten verbreitete Form dar. Der menschliche Organismus kann  $Q_{10}$  aus niedrigkettigeren Coenzymen Q synthetisieren.

Wichtigste Aufgabe von Coenzym  $Q_{10}$  ist seine zentrale Rolle beim Ablauf der Atmungskette in den Mitochondrien. In die mitochondrialen Membranen integriert, fungiert es als Redoxsystem und Elektronenüberträger zwischen den übrigen an der Atmungskette beteiligten Substanzen wie Flavinen und Cytochromen. Da die Funktion von Coenzym  $Q_{10}$  in der Atmungskette von keinem anderen System übernommen werden kann, ist der aerobe Stoffwechsel somit unmittelbar auf eine ausreichende Menge  $Q_{10}$  angewiesen. Daneben wirken Ubichinone ebenfalls als Antioxidantien. Gerade in den stoffwechselaktiven Mitochondrien entstehen in großem Umfang reaktive Sauerstoffverbindungen, sodass die antioxidative Schutzfunktion von Coenzym  $Q_{10}$  hier besonders wichtig ist [Crane, 2001].

Mit der Nahrung aufgenommene Ubichinone gelangen auf dem Lymphweg zur Leber, wo aus kürzerkettigen Typen  $Q_{10}$  synthetisiert wird. In der Leber erfolgt auch die Speicherung, weitere wichtige Speicherorte sind daneben die quergestreifte Muskulatur, Herz und Nieren. Die Ausscheidung erfolgt nach Oxidation und Glukuronidierung über den Harn [Ernster et al., 1995].

Wichtige Quellen der alimentären Ubichinonversorgung sind Leber und Muskelfleisch, weiter sind Pflanzenöle wie Weizen- oder Maiskeimöl, Eidotter und Butter zu nennen. Auch Nüsse, Hülsenfrüchte, Brokkoli und Spinat enthalten relevante Mengen. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme wird mit 3 – 10 mg angegeben.

Da mit steigendem Alter die körpereigene Synthetisierung von Coenzym  $Q_{10}$  nicht mehr gewährleistet ist, finden sich hier zunehmend sinkende Plasmaspiegel. Ein Mangel betrifft am ehesten Gewebe mit hohem Energiebedarf wie Myokard oder Zellen des Immunsystems. So fand sich in Herzmuskelzellen von 80jährigen eine Coenzym  $Q_{10}$ -Menge, die nur noch 40% der Menge bei 20jährigen betrug. Als Ursachen für diesen fortschreitenden Mangel an Ubichinon kommen sowohl ein alimentärer Mangel an Phenylalanin, eine vermehrte Zerstörung durch gesteigerte Lipidperoxidation als auch ein Mangel an für die endogene Biosynthese erforderlichen Vitaminen wie Niacin, Pantothen säure, Folsäure oder Vitamin  $B_{12}$ .

Angesichts der heute weit verbreiteten Therapie der Hypercholesterinämie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern oder Statinen ist noch anzumerken, dass mehrere Studien eine Induktion eines Ubichinonmangels unter Statintherapie zeigen konnten. Die endogene

Synthese von Coenzym Q<sub>10</sub> und Cholesterin basiert auf gemeinsamen Vorstufen, wobei die Statine bereits auf einer Ebene eingreifen, die auch zu einer Einschränkung der Coenzym Q<sub>10</sub>-Synthese führen kann [Rundek et al., 2004].

### 1.6.9 Folsäure

Folsäure wird ebenfalls zur Gruppe der B-Vitamine gezählt und teilweise auch als Vitamin B<sub>9</sub> bezeichnet. Folsäure spielt in ihrer biologisch aktiven Form als Tetrahydrofolsäure im Intermediärstoffwechsel eine wichtige Rolle für die Bereitstellung und Übertragung von C<sub>1</sub>-Resten. Dabei besteht eine wechselseitige Abhängigkeit zwischen Folat- und Vitamin B<sub>12</sub>-Stoffwechsel, da zur Regeneration der Tetrahydrofolsäure Vitamin B<sub>12</sub> erforderlich ist. Weiter ist Folsäure an der Biosynthese von Thymiden und Purinen beteiligt und damit essentiell für den DNA-Stoffwechsel sowie Zellwachstum, -teilung und -differenzierung [Frank, 2002].

Resorbiert wird die wasserlösliche Folsäure vor allem im proximalen Dünndarm. Folsäure wird an Plasmaproteine gebunden zur Leber transportiert, von wo nach eventueller Metabolisierung die Weiterverteilung in die Peripherie erfolgt. Der Folatspiegel im Blut schwankt abhängig von der Nahrungsaufnahme stark. Deshalb ist zur Beurteilung der Versorgungslage des Organismus der von diesen kurzfristigen Schwankungen nicht betroffene Folsäuregehalt der Erythrozyten besser geeignet ist. Die Ausscheidung der Folsäure erfolgt zum einen durch Sezernierung in die Galle, wo sie einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt. Zum zweiten wird Folsäure über den Urin ausgeschieden, wobei Steigerung bzw. Reduzierung der tubulären Rückresorption eine Steuerung des Haushalts erlauben [Steinberg, 1984].

Folsäure ist in relevanter Menge besonders in Leber, Getreide und Vollkornprodukten, grünem Blattgemüse wie Spinat, Salat und Kohl, Spargel, Karotten, Eigelb und Nüssen enthalten. Geringere Konzentrationen finden sich beispielsweise auch in Fleisch, Obst oder Fisch. Aktuelle Empfehlungen geben für Erwachsene einen täglichen Bedarf von 400 µg an [DGE et al., 2000]. Besondere Bedeutung kommt der Folsäureversorgung in der Schwangerschaft zur Vermeidung kongenitaler Missbildungen wie Neuralrohrdefekten zu [Hages et al., 1996]. Zur Sicherung einer ausreichenden Versorgung Schwangerer werden daher unter anderem in den USA Mehlprodukte industriell mit Folat angereichert.



Bei Folsäuremangel werden megaloblastische Anämie, Leuko- und Thrombopenien, Schleimhautveränderungen in Mundhöhle und Magen-Darmtrakt, Diarrhoen, Resorptionsstörungen sowie neurologische Störungen beobachtet.

### 1.6.10 Zink

Zink zählt anders als die bislang besprochenen Vitamine zu den Spurenelementen. Als solche bezeichnet man Elemente, die weniger als 0,1% des Körpergewichtes ausmachen und für den Organismus essentiell sind, also für lebenswichtige Stoffwechselfunktionen unabdingbar sind und regelhaft von außen zugeführt werden müssen.

Zink ist Bestandteil von über 200 Enzymen und Metalloproteinen im menschlichen Organismus, unter anderem Superoxid-Dismutase, alkalische Phosphatase, DNS- und RNS-Polymerasen. Für die Stabilisierung der Struktur von DNS, RNS und Biomembranen ist die Gegenwart von Zink erforderlich. Weiter ist es an der Insulinspeicherung im Pankreas sowie über zinkabhängige Transskriptionsfaktoren an der Steuerung der Proteinsynthese beteiligt. Zink ist essentiell für Aufbau und Degradation des Bindegewebes.

Mit der Nahrung zugeführtes Zink wird zu ca. 30% resorbiert, vor allem im proximalen Dünndarm über einen aktiven, carrier-vermittelten Prozess. Bei Zinkmangel kann die Resorptionsrate innerhalb gewisser Grenzen gesteigert werden [McMahon et al., 1998]. Im Plasma wird Zink an Albumin und andere Proteine wie Transferrin oder  $\alpha_2$ -Mikroglobulin gebunden transportiert. Die Plasmakonzentration zeigt zirkadiane Schwankungen und sinkt unter anderem bei Stress oder Fieber ab [Elsenhans, 2002].

Rund die Hälfte des bei 1,4 – 2,1 g liegenden Körperzinkbestandes ist im Skelettsystem und Muskelgewebe lokalisiert. Bei normaler Versorgungslage liegen die intestinalen Verluste durch Desquamation von Enterozyten sowie über Verdauungsenzyme und Gallensekrete bei etwa 1,4 mg Zink pro Tag, im Mangel können diese Verluste auf die Hälfte gesenkt werden. Über Haut und Urin werden täglich weitere 1,6 mg abgegeben. Aus dem Gesamtverlust von 3 mg und der Resorptionsquote von 30% resultiert die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene tägliche Zufuhr von mindestens 10 mg Zink [DGE et al., 2000]. Wichtige Zinkquellen sind Fleisch, Milch und Milchprodukte wie Käse, Nüsse, Getreide und Vollkornprodukte sowie Pilze und Hefen.

Das Krankheitsbild der Akrodermatitis enteropathica, ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt der Zinkresorption, geht mit v.a. perioraler und genitaler Dermatitis, Haarausfall, ulzeröser Kolitis, psychomotorischen Entwicklungsstörungen und gesteigerter Infektan-

fälligkeit einher. Beim erworbenen Zinkmangel, zum Beispiel bei unzureichender parenteraler Ernährung oder beim Morbus Crohn, zeigen sich darüber hinaus Nagelveränderungen und Wundheilungsstörungen. Geruchs- und Geschmacksverlust, vestibuläre Störungen sowie Hypakusis sind mögliche Folgen. Die T- und B-Zell-abhängige Immunabwehr ist eingeschränkt. Weiter kann es zu reduziertem Längenwachstum, Hypogonadismus und wegen der Beteiligung von Zink an der Testosteronsynthese zu eingeschränkter Spermatogenese kommen. Bei Frauen sind unregelmäßige Menses, reduzierte Fertilität sowie vermehrt Schwangerschaftskomplikationen und Missbildungen möglich [Och et al., 1995]. Leberzirrhose ist aus nicht vollständig geklärten Gründen mit Zinkmangel assoziiert, der Ausgleich des Mangels scheint sogar einen positiven Effekt auf die weitere Progression der Zirrhose zu haben [Rahelic et al., 2006].

### **1.6.11 Selen**

Selen ist ein weiteres für den menschlichen Organismus essentielles Spurenelement, dessen Rolle im Stoffwechsel in Teilen noch unerforscht ist. Für Säugetiere wurden bislang elf selenhaltige Proteine beschrieben. Besondere Bedeutung hat dabei die Glutathionperoxidase, die in ihrem katalytischen Zentrum Selenocystein enthält und als Antioxidans den Organismus vor Schäden durch freie Radikale schützt. Von diesem Enzym sind bislang vier Unterformen bekannt, die unter anderem in Mucosazellen des Gastrointestinaltraktes, im Plasma sowie an der Oberfläche von Biomembranen lokalisiert sind [Ursini et al., 1995]. Die selenhaltige Thyroxin-Deiodase ist durch Deiodierung für die Umwandlung von Tetraiodthyronin  $T_4$  zum biologisch aktiveren Triiodthyronin  $T_3$  verantwortlich [Köhrle, 2000; Arthur et al., 1993]. Das Selenoprotein P spielt eine wichtige Rolle als Transportprotein für Selen, 60 – 65% des Selens im Plasma sind hieran gebunden. Dagegen findet sich Selenoprotein W vor allem in der Muskulatur, es scheint in Zusammenhang mit den bei Selenmangel auftretenden Myopathien zu stehen [Böck, 2000].

Der Gesamtbestand an Selen im menschlichen Organismus beträgt normalerweise 13 – 20 mg. Die enterale Aufnahme erfolgt abhängig davon, in welcher Verbindung Selen mit der Nahrung zugeführt wird, über unterschiedliche zumeist aktive Transportmechanismen. In den Nieren finden sich die höchsten Konzentrationen, gefolgt von Leber und Muskulatur. Diese Gewebe enthalten zusammen ca. 60% des Körperbestandes. Weitere 30% finden sich im Skelett. Die Ausscheidung des Spurenelementes erfolgt vor allem

über den Urin. Über die Ausscheidungsmenge ist eine homöostatische Regulation möglich. Die empfohlene tägliche Aufnahme wird mit 30 – 70 µg angegeben [DGE et al., 2000].

Symptome eines Selenmangels sind schuppige Haut, Nagelveränderungen sowie Myopathien mit konsekutiven Gehstörungen. In chinesischen Gebieten mit verbreitetem Selenmangel wird bei Kindern die Keshan-Krankheit beobachtet mit Kardiomyopathien durch fokale Herzmuskelnekrosen, Arrhythmien und Herzinsuffizienz. Bei der Kashin-Beck-Krankheit finden sich Osteoarthropathien und Minderwuchs. Für beide Krankheitsbilder werden neben Selenmangel jedoch weitere Einflüsse wie genetische Disposition und virale Infektionen diskutiert [Köhrle, 2002].

Bei chronisch erhöhter Selenzufuhr können Selenosen auftreten. Erste Symptome sind Übelkeit, Diarrhoe, Muskelschwäche und Müdigkeit. In der Folge kommen Haarausfall, Hautläsionen, fleckiger Zahnschmelz sowie eine periphere Neuropathie mit Parästhesien hinzu.

Eine postulierte antikanzerogene Wirkung von Selen vor allem in Bezug auf kolorektale Karzinome sowie Malignome von Prostata, Mamma, Ovarien und Lunge ist bislang nicht eindeutig belegt. Die bis 2013 laufende SELECT-Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) soll diesbezüglich Klarheit bringen [Klein et al., 2001]. Durch hochdosierte Selensubstitution konnte in Studien die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis signifikant verringert werden [Angstwurm et al., 2007].

### **1.7 Zusammenfassung und Zielsetzung**

Mangelernährung unter Krankenhauspatienten ist häufig, wird aber oft nicht erkannt oder nicht diagnostiziert. Dabei beeinflusst Mangelernährung den Krankheitsverlauf, die Verweildauer und letztlich auch die Kosten der Behandlung. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Mikronährstoffstatus der Patienten zu, über den im Gegensatz zur Protein-Energie-Malnutrition bisher wenig bekannt ist. Ziel dieser Arbeit war daher die Bestimmung des Mikronährstoffstatus mangelernährter Patienten im Katharinenhospital Stuttgart unter Berücksichtigung von Ernährungszustand und Ernährungsgewohnheiten. Es sollte geklärt werden, ob Mangelernährung auch zu einem Mikronährstoffmangel führt.

Mittels eines standardisierten Screeningverfahrens sollten dabei zunächst diejenigen Patienten mit Vorliegen einer Mangelernährung identifiziert werden. Bei diesen Patien-

## Einleitung

ten wurden dann die Plasmaspiegel der Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, C, D, E,  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Coenzym Q<sub>10</sub> sowie von Folsäure, Zink und Selen bestimmt.

Da bei Betrachtung des Mikronährstoffstatus neben den Spiegeln im Plasma auch die intrazellulären Konzentrationen von Interesse sind und dazu bisher nur wenige Daten existieren, wurden den mangelernährten Patienten nicht-invasiv Zellen der Buccalmucosa entnommen und darin die Konzentrationen der Vitamine C, E,  $\beta$ -Carotin, Lycopin, und Coenzym Q<sub>10</sub> gemessen.

Um die gemessenen Werte im Kontext der Ernährungsgewohnheiten der jeweiligen Patienten betrachten zu können, wurden Ernährungsprotokolle für die letzten vier Wochen vor Aufnahme ins Krankenhaus angefertigt und zudem eine eventuelle Supplementierung von Mikronährstoffen zusätzlich zur normalen Ernährung abgefragt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienverlauf**

Nach Erhalt des positiven Ethikvotums der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg begann die Durchführung der Studie am 17. Januar 2005. Die Erfassung endete mit Erreichen der vereinbarten Zielgröße von n=60 Patienten am 5. April 2005. Beteiligt waren die Stationen M5 und M8 der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie sowie die Stationen M9 und M10 der Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie des Katharinenhospitals Stuttgart.

#### **2.1.1 Screening und Studieneinschluss**

Während des Studienzeitraums wurden bei allen neu stationär aufgenommenen Patienten folgende Parameter ermittelt:

- Körpergröße und Gewicht mit Errechnen des Body Mass Index
- ungewollter Gewichtsverlust während der letzten drei Monate in Prozent des Ausgangsgewichtes
- verminderte Nahrungsaufnahme während der vergangenen Woche im Verhältnis zur üblichen Nahrungsaufnahme
- geschätzter Allgemeinzustand
- diagnosenbasierter krankheitsbedingter Stressfaktor

Anhand dieser Parameter wurde mit einem modifizierten Nutritional Risk Screening (NRS) nach Kondrup für jeden Patienten ein individueller Score zwischen 0 und 6 errechnet (siehe dazu Tabelle 1). Ein Studieneinschluss war bei einem Score von  $\geq 3$  möglich. Die infrage kommenden Patienten wurden daraufhin auf vorhandene Ein- oder Ausschlusskriterien überprüft und im Falle einer Eignung für die Studie vom Prüfarzt über Studienziel und -ablauf informiert. Nach schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten erfolgten Blutentnahme, Gewinnung der buccalen Mucosazellen sowie Erhebung der Ernährungsanamnese.

Ernährungszustand (EZ)		Krankheitsbedingter Stressfaktor (≈ erhöhter Bedarf)	
<b>Score 0</b> Normal	Normaler EZ	Keiner <b>Score 0</b>	Normaler Energie- und Nährstoffbedarf
<b>Score 1</b> Leichte Beeinträchtigung	Gewichtsverlust > 5% in 3 Monaten oder Nahrungszufuhr < 50-75% der normalen Zufuhr in der letzten Woche	<b>Score 1</b> Leichter krankheitsbedingter Stress	z.B. Hüftfraktur, chron. Erkrankung, v. a. bei akuten Komplikationen, wie Leberzirrhose, COPD, cHD, Diabetes, onkolog. Erkrankung
<b>Score 2</b> Mäßige Beeinträchtigung	Gewichtsverlust > 5% in 2 Mo. oder BMI 18,5 -20,5 kg/m <sup>2</sup> + schlechter AZ oder Nahrungszufuhr 25-60% der normalen Zufuhr in der letzten Woche	<b>Score 2</b> Mäßiger krankheitsbedingter Stress	Große abdominalchirurgische Eingriffe, Apoplex, schwere Pneumonie, maligne hämatologische Erkrankungen
<b>Score 3</b> Schwere Beeinträchtigung	Gewichtsverlust > 5% in 1 Mo. oder BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup> + schlechter AZ oder Nahrungszufuhr 0-25% der normalen Zufuhr in der letzten Woche	<b>Score 3</b> Schwerer krankheitsbedingter Stress	Schädel-Hirn-Traumata, Knochenmarks-Transplantationen, Intensivpatienten mit APACHE > 10
<b>Score EZ _____ + Score Stress _____ = Gesamtscore _____</b> (wenn ≥ 3 = Aufnahme in die Studie)			

*Tabelle 1. Modifiziertes Nutritional Risk Screening nach Kondrup*

Einschlusskriterien waren

- Mindestalter 18 Jahre
- freiwillige schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach vorangegangener Aufklärung
- Mangelernährung, NRS Score ≥ 3
- stationäre Mindestverweildauer von 48 Stunden

Ausschlusskriterien waren

- mangelnde sprachliche oder intellektuelle Fähigkeit zu ausreichender Kommunikation oder zum Verständnis der Patienteninformation
- Alter unter 18 Jahren
- keine Entnahme von buccalen Mucosazellen möglich (z.B. bei Mucositis)
- Lebenserwartung < 7 Tage
- bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis B/C oder MRSA
- heimparenterale Ernährung

### **2.2 Ernährungsanamnese**

Zur Analyse der Ernährungsgewohnheiten der Patienten, ihrer individuellen Nahrungsmenge und -zusammensetzung während der Wochen vor der stationären Aufnahme wurde für jeden Patienten ein Ernährungsprotokoll erstellt. Hierzu wurde systematisch nach Häufigkeit und Menge des Verzehrs von insgesamt 121 verschiedenen Lebensmitteln gefragt. Die Protokolle wurden anschließend computergestützt mit Hilfe des Programmes EBISpro<sup>®</sup>, Dr. Jürgen Erhardt, Universität Hohenheim, ausgewertet.

### **2.3 Blutentnahme und Aufbereitung der Proben**

Die Blutgewinnung erfolgte als venöse Blutentnahme entsprechend den gängigen Standards und umfasste maximal 39,9 ml Blut. Ein Teil der gemessenen Laborparameter wurde im Routinelabor des Katharinenhospitals bestimmt.

Bei den zur Messung von lichtempfindlichen Vitaminen vorgesehenen Proben wurden die entsprechenden Monovetten bereits vor Blutentnahme zur Vermeidung von Vitaminabbau unter Lichteinwirkung mit Aluminiumfolie umwickelt.

Folgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Proben und die daraus bestimmten Parameter:

2,7 ml EDTA-Plasma	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
2,7 ml EDTA-Plasma (lichtgeschützt)	Vitamine C, E, Coenzym Q10, Lycopin, $\beta$ -Carotin
3 ml Citratblut	Quickwert
7,5 ml Heparin-Plasma	Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Magnesium, Eisen, Glucose, Kreatinin, Harnstoff-N, Gesamteiweiß, Albumin, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Vitamin B12, Folsäure, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung
7,5 ml Heparin-Plasma	Zink, Selen
7,5 ml Serum	25-OH-Vitamin D3
9 ml EDTA-Vollblut (lichtgeschützt)	Vitamin B1

**Tabelle 2.** Blutproben und daraus bestimmte Parameter

### 2.3.1 Probenaufbereitung von Plasma zur Bestimmung der Vitamine

Zur Bestimmung von Vitamin C und E sowie Coenzym Q<sub>10</sub>, Lycopin und  $\beta$ -Carotin wurde das EDTA-Blut unmittelbar nach Blutentnahme zur Gewinnung von Plasma über 10 Minuten bei 3000 g und 4°C zentrifugiert.

Für die Vitamin C-Messung wurde 200  $\mu$ l Überstand in die jeweiligen Reaktionsgefäße mit 200  $\mu$ l einer vorgelegten Stabilisatorlösung aus Reduktionsmittel 0,29% (w/v) überführt, 5 Sekunden durchmischt und anschließend 5 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Das Reduktionsmittel verhindert dabei, dass Vitamin C irreversibel in Diketogulonsäure umgewandelt wird. Dadurch wurde das Vitamin C in der Probe vor unspezifischem Abbau geschützt.

Für Coenzym Q<sub>10</sub> wurden je 500  $\mu$ l Plasma in die vorgesehenen Reaktionsgefäße eingefüllt.

Zur Bestimmung von Vitamin E,  $\beta$ -Carotin sowie Lycopin wurden ebenfalls 500  $\mu$ l Plasma in ein Reaktionsgefäß pipettiert.

Anschließend wurden die Proben einschließlich einer Rückstellprobe sofort bei einer Temperatur von -80 °C eingefroren.



### **2.3.2 Probenaufbereitung von Serum zur Bestimmung von Zink und Selen**

Die jeweiligen Serummonovetten wurden nach der Blutentnahme für 10 Minuten bei 3000 g und 4 °C zentrifugiert.

Vom gewonnenen Serum wurden anschließend je 500 µl in die vorgesehenen Reaktionsgefäße überführt.

Auch diese Proben wurden daraufhin bei -80 °C tiefgefroren.

### **2.3.3 Probenaufbereitung von Vollblut zur Bestimmung von Vitamin B<sub>1</sub>**

Es wurden jeweils 500 µl Material entnommen und in entsprechende Reaktionsgefäße eingefüllt.

Schließlich wurden auch diese Proben bis zur Analyse bei -80 °C eingefroren.

## **2.4 Gewinnung und Aufarbeitung der buccalen Mucosazellen**

Die Vitamine C und E sowie β-Carotin, Lycopin und Coenzym Q<sub>10</sub> sollten für die vorliegende Arbeit nicht nur im peripheren Blut, sondern auch im intrazellulären Milieu bestimmt werden. Dazu wurde die Gewinnung buccaler Mucosazellen als nicht-invasives Verfahren gewählt.

### **2.4.1 Gewinnung der buccalen Mucosazellen**

Die Probanden mussten ihren Mund zunächst dreimal mit Wasser ausspülen, um eventuelle Essensreste aus dem Mundraum zu entfernen. Dann wurden die Wangeninnenseiten unter mittlerem Druck mit einer speziellen Zahnbürste behandelt.

Danach mussten die Patienten den Mund erneut kräftig ausspülen, diesmal jedoch mit einer Spüllösung auf 0,9%iger Kochsalzbasis, die sie anschließend in ein Probengefäß geben mussten. In dieser Spüllösung wurde dann noch die benutzte Zahnbürste ausgewaschen und abgestreift, um noch in der Zahnbürste befindliche Mucosazellen zu mobilisieren.

### **2.4.2 Aufbereitung der buccalen Mucosazellen**

Die gewonnene Spüllösung mit darin enthaltenen Mucosazellen wurde über 3 Minuten bei Raumtemperatur und 1400 g zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend abgeschüttet.

Daraufhin wurde das Zellpellet mit einem Waschpuffer (0,15% Phosphatpuffer) unter kurzem Aufschütteln gewaschen. Erneut wurde 3 Minuten lang bei Raumtemperatur und 1400 g zentrifugiert und der Überstand nochmals abgeschüttet.

Die Zellen wurden in 200 µl zum Zellpellet zugegebener Stabilisatorlösung bestehend aus Reduktionsmittel 0,09% (w/v) gelöst und die Suspension jeweils in ein Reaktionsgefäß gegeben. Die Proben wurden bis zur Analyse bei -80 °C eingefroren.

## 2.5 Analyse der Blut- und Zellproben

### 2.5.1 HPLC-Analytik

Zur Bestimmung der Vitamin C-, Vitamin E-,  $\beta$ -Carotin-, Lycopin- und Coenzym Q<sub>10</sub>-Spiegel im Plasma sowie in den buccalen Mucosazellen wurde das Verfahren der High performance liquid chromatography — HPLC — angewandt. Dieses Verfahren der Säulen-Flüssigkeitschromatographie ermöglicht die Trennung und Quantifizierung verschiedener Stoffe und Stoffgruppen. Dabei besteht das chromatographische System aus einer festen stationären und einer flüssigen mobilen Phase, die nicht mischbar sind. Die mobile Phase wird bei hohem Druck über die stationäre Phase geleitet. Da die Verweildauer der zu trennenden Substanzen an der stationären Phase aufgrund ihrer unterschiedlichen Wechselwirkung mit deren Oberfläche verschieden lang ist, können dabei die verschiedenen Stoffe voneinander getrennt werden. Im vorliegenden Fall wurde eine isokratische Umkehrphasenchromatographie (isocratic reversed phase) benutzt, wobei die stationäre Phase unpolar ist, während die mobile Phase ein polares Gemisch darstellt.

Für die Bestimmung von Vitamin C aus dem Plasma wurden die Proteine mittels einer Säure aus dem stabilisierten Plasma ausgefällt und abzentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand in die HPLC eingespritzt, woraufhin die Auswertung mithilfe eines elektrochemischen Detektors erfolgen konnte.

Zur Bestimmung des Vitamin C aus den Mundschleimhautzellen wurden die Zellen zunächst durch den Einfrier- und Auftauprozess und anschließendes Zentrifugieren bei 13000 g lysiert. Auch hier wurde der Überstand nach Zentrifugation in die HPLC gegeben, die Auswertung erfolgte analog zur Bestimmung im Plasma.

Für die Bestimmung der fettlöslichen Vitamine im Plasma wurden zuerst die Proteine unter Verwendung eines Fällungsreagenzes auf Alkoholbasis aus dem Plasma ausge-

fällt. Nach Zentrifugation wurde wiederum der Überstand in die HPLC-Apparatur eingespritzt. Vitamin E wurde mithilfe eines Fluoreszenzsignals (Exitation 293 nm, Emission 325 nm) bestimmt, Lycopin und  $\beta$ -Carotin wurden mit einem UV/VIS-Detektor bei 484 nm gemessen, Coenzym Q<sub>10</sub> dagegen mit einem UV/VIS-Detektor bei 275 nm.

Zur Bestimmung der fettlöslichen Vitamine aus den Buccalmucosazellen wurde das bei der Bestimmung von Vitamin C entstandene Zellpellet verwandt. Für die Coenzym Q<sub>10</sub>-Bestimmung wurden die Zellen zunächst mit einem Oxidationsmittel versetzt, um eine Bestimmung des Gesamt-Coenzym Q<sub>10</sub> in Form von Ubichinon zu ermöglichen. Im Anschluss wurden die fettlöslichen Vitamine unter Verwendung eines Fällungsreagenzes aus den Zellstrukturen herausgelöst. Die Bestimmung der einzelnen Vitamine erfolgte analog zum Vorgehen bei der Messung im Plasma.

Die chromatographischen Bestimmungen wurden im Labor der Firma BioTeSys GmbH, Esslingen, durchgeführt. BioTeSys GmbH unterliegt einem Qualitätsmanagementsystem und ist akkreditiert nach DIN EN/ISO 17025. Damit verbunden ist auch die Teilnahme an regelmäßigen unabhängigen Ringversuchen.

### **2.5.2 DNA-Bestimmung**

Eine unterschiedlich große Zellausbeute würde unweigerlich den jeweils gemessenen Wert an Vitaminen beeinflussen. Daher wird als Bezugsbasis der DNA-Gehalt der buccalen Mucosazellproben nach der Methode von Natarajan et al. colorimetrisch bestimmt [Natarajan et al., 1994]. Dieses Vorgehen erlaubt über eine Korrektur des jeweiligen Vitamingehaltes den Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Patienten miteinander.

Dem Zellpellet wurde dafür zunächst ein Reaktionsgemisch aus Acetaldehyd in Perchlorsäure und Diphenylamin in Essigsäure beigemischt bei anschließender Inkubation bei 37°C. Dabei bildet das Diphenylamin mit den Zuckern der Purinbasen einen blauen Farbkomplex. Dieser kann mithilfe eines ELISA-Readers ausgewertet werden [Burton, 1956].

Auch diese Messungen wurden bei Firma BioTeSys GmbH, Esslingen, vorgenommen.

### **2.5.3 Bestimmung der Spurenelemente Zink und Selen**

Die Zinkkonzentration im Serum wurde unter Verwendung eines elektrothermalen Atomabsorptionsspektrometers durchgeführt. Dabei dient eine Zink-Hohlkathoden-

lampe mit einer Wellenlänge von 213,9 nm als Strahlungsquelle, die Spaltbreite betrug 1,0 nm. Als Atomisierungseinrichtung wurde ein pyrolytisch beschichtetes Graphitrohr benutzt. Zur Untergrundkorrektur wurde eine Deuteriumlampe verwendet.

Für die Bestimmung des Selen im Serum wurde ein Atomabsorptionsspektrometer Zeeman 220 mit einer Hochleistungskathodenlampe für Selen (196 nm) benutzt. Auch hier wurde bei einer Spaltbreite von 1,0 nm in einem pyrolytisch beschichteten Graphitrohr gemessen. Zur Untergrundkorrektur wurde der Zeemaneffekt herangezogen.

### 2.6 Statistik

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser prospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden folgende Tests verwendet:

- Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde der **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet.
- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden kann.
- Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzt den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.

Eine Korrelation wurde mit folgenden Verfahren untersucht:

- Die **Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson**, deren Koeffizient mit  $r$  bezeichnet wird. Die Pearsonsche Korrelation setzt voraus, dass beide Variablen Gaußverteilt sind und ist deshalb selten anwendbar.
- Die **Spearmanische Rangkorrelation**, mit dem Koeffizienten rho ( $\rho$ ). Diese setzt voraus, dass nicht zu viele „Rangbindungen“, d.h. zu viele gleiche Werte vorkommen.
- Die **Kendallsche Rangkorrelation**, mit dem Koeffizienten tau ( $\tau$ ). Dieses Verfahren ist unempfindlich gegenüber Rangbindungen, ist aber auch der schwächste Test.

— Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die **Probitdarstellung** mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie allgemein üblich mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:  $p < 0,05$  mit \*,  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\*.

## 2.7 Material

### 2.7.1 Entnahme der Blutproben

Verbrauchsmaterialien:

2,7 ml-SARSTEDT-Monovetten<sup>®</sup> EDTA K  
3 ml-SARSTEDT-Monovetten<sup>®</sup> Coagulation  
7,5 ml-SARSTEDT-Monovetten<sup>®</sup> Li-Hep-Gel      alle Sarstedt AG & Co., Nümbrecht  
7,5 ml-SARSTEDT-Monovetten<sup>®</sup> Serum-Gel  
9 ml-SARSTEDT-Monovetten<sup>®</sup> EDTA KE

### 2.7.2 Aufbereitung der Blutproben

#### 2.7.2.1 Probenaufbereitung von Plasma für die Bestimmung von Vitamin C, Vitamin E, $\beta$ -Carotin, Lycopin und Coenzym Q<sub>10</sub>

Chemikalien:

Stabilisator für Vitamin C (Reduktionsmittel 0,29% [w/v])

Verbrauchsmaterialien:

2,7 ml-SARSTEDT-Monovetten<sup>®</sup> EDTA K Sarstedt AG & Co., Nümbrecht

Geräte:

Kühlzentrifuge Rotana/RPC      Hettich, Tuttlingen  
Gefrierschrank (-80°C) colora UF80-450S      Colora Messtechnik GmbH, Lorch

#### 2.7.2.2 Probenaufbereitung von Serum zur Bestimmung von Zink und Selen

Verbrauchsmaterialien:

## Material und Methoden

7,5 ml-SARSTEDT-Monovetten<sup>®</sup> Li-Hep-Gel Sarstedt AG & Co., Nümbrecht

### 2.7.2.3 Probenaufbereitung zur Bestimmung von Vitamin B<sub>1</sub>:

Verbrauchsmaterialien:

9 ml-SARSTEDT-Monovetten<sup>®</sup> EDTA KE Sarstedt AG & Co., Nümbrecht

1,5 ml-Reaktionsgefäße, braun Eppendorf AG, Hamburg

### 2.7.3 Gewinnung und Aufbereitung der Buccalmucosazellen

Chemikalien und Verbrauchsmaterialien:

Multivitaminest Pascoe, Gießen

### 2.7.4 Analyse zur Bestimmung des Mikronährstoffgehaltes in Plasma und Buccalmucosa

Geräte:

HPLC-Anlage

Fluoreszenz-Detektor alle Waters, Eschborn

UV/VIS-Detektor

### 2.7.5 Spurenelementanalytik (Zink, Selen)

Chemikalien:

Triton X-100 Merck, Darmstadt

Wasser, Ampuwa Fresenius, Taunusstein

Salpetersäure p.a. 65% Merck, Darmstadt

Palladium-Modifizier Merck, Darmstadt

L(+)-Ascorbinsäure Merck, Darmstadt

Zink-Standard-Lösung CertiPUR Merck, Darmstadt

Selen-Standard-Lösung CertiPUR Merck, Darmstadt

Inertgasverorgung des Spektrometers mit Argon Kraiß & Fritz, Stuttgart

Verbrauchsmaterialien:

9 ml-Serummonovette Sarstedt, Nümbrecht

2 ml-Polyethylencups 1000 Varian, Darmstadt

Graphitrohre für AAS, partiton tubes Varian, Darmstadt

## Material und Methoden

### Biologische Materialien:

ClinCheck<sup>®</sup>-Control, Level I und II

Recipe, München

Seronorm<sup>TM</sup>Trace Elements Serum TE

SERO AS Billingstad, Norwegen

### Geräte:

Atomabsorbtionsspektrometer Spectr AA 220

Hohlkathodenlampe für Zink

alle Varian, Darmstadt

UltrAA-Lampe für Selen

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Rekrutierung der Studienpatienten

Während des Erfassungszeitraums zwischen dem 17. Januar 2005 und dem 5. April 2005 entsprechend 79 Tagen wurden auf den an der Erhebung beteiligten Stationen 771 Aufnahmen verzeichnet. Bei 204 davon (26,5%) handelte es sich um im entsprechenden Zeitraum wiederholt aufgenommene Patienten, so dass insgesamt 567 Patienten auf einen möglichen Einschluss in die Untersuchung hin überprüft wurden. 147 dieser Patienten (26%) wiesen ein Ausschlusskriterium auf. Die drei häufigsten Ausschlusskriterien waren eine Aufenthaltsdauer unter 48 Stunden bei 29 Patienten entsprechend 5,1%, ausgeprägte Demenz bei 26 Patienten (4,6%) sowie ungenügende Deutschkenntnisse bei 20 Patienten (3,5%). Weitere Ausschlusskriterien stellten in abnehmender Häufigkeit Teilnahme an anderen Studien, HIV-, Hepatitis B/C- sowie MRSA-Infektionen, Aphasie nach Apoplex, relevanter Aszites, enorale Mucositis, hepatische Encephalopathie, Blindheit, Taubstummheit, Schizophrenie, apallisches Syndrom sowie Alter unter 18 Jahren dar.

Von den verbliebenen 420 Patienten wiesen 70 Patienten (16,7%) einen NRS-Score von 0 auf. 202 Patienten (48,1%) hatten einen NRS-Score von 1, 60 Patienten (14,3%) einen Score von 2, 47 Patienten (11,2%) einen Score von 3, 37 oder 8,8% einen NRS-Score von 4, und bei nur 4 Patienten entsprechend 0,9% lag ein NRS-Score von 5 vor. Der durchschnittliche NRS-Score aller Patienten lag bei 1,5. Insgesamt qualifizierten sich 88 Patienten mit einem NRS-Score von 3 oder mehr für einen potentiellen Studieneinschluss. 28 davon entsprechend 31,8% lehnten eine Studienteilnahme ab, so dass letztlich 60 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf die vier an der Studie beteiligten Stationen in der Klinik

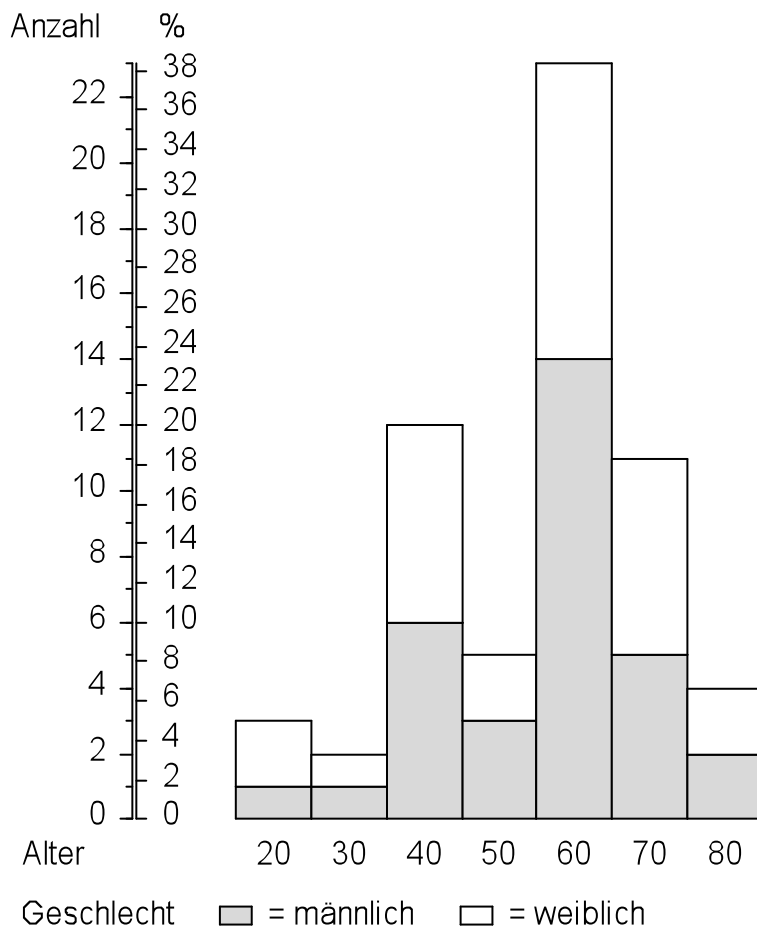
Station	M5	M8	M9	M10
n	21	18	10	11
%	35,0	30,0	16,7	18,3

**Tabelle 3.** Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf Stationen in der Klinik.



### 3.2 Demographie

Von den 60 Patienten der Studie waren 32 (53,3%) männlich und 28 (46,7%) weiblich. Die Patienten waren zwischen 20 und 86 Jahren alt, im Mittel  $59,1 \pm 15,2$  Jahre. Da die Altersverteilung unsymmetrisch war — es gab nur wenige jüngere Patienten — sei hier noch der Median angegeben. Die Hälfte der Patienten war 63 Jahre oder älter, mit einem 68%-Vertrauensbereich von 43,4 bis 73 Jahren. In Abbildung 1 erkennt man den Gipfel im Alter zwischen 60 und 69 Jahren sowie eine erste Häufung bei den 40- bis 49-jährigen. Bezüglich der Altersverteilung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den männlichen und den weiblichen Patienten. Siehe zur Verteilung von Alter und Geschlecht Tabelle 4.



**Abbildung 1.** Alter und Geschlecht der Patienten. Jede Säule stellt eine Altersklasse dar, 20 bedeutet 20-29 Jahre, 30 bedeutet 30-39 Jahre usw. Die Säulen sind nach Geschlecht unterteilt.

Geschlecht	n	MW	ST	Alter		p
				Median	68%-CI	
männlich	32	59.313	13.780	62.50	43.92 71.16	0.85
weiblich	28	58.964	17.009	63.50	42.57 75.86	
gesamt	60	59.150	15.238	63.00	43.36 73.00	-

**Table 4.** Alter und Geschlecht der Patienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich. Der 68%-Bereich wurde gewählt, weil dieser bei Gaußverteilten Werten dem  $\pm 1s$ -Bereich entspricht. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

### 3.3 Diagnosen

46 der 60 Patienten (76,7%) litten unter einer onkologischen Erkrankung. Die größte Gruppe machten dabei die gastrointestinalen Tumoren aus, die bei 23 Patienten entsprechend 50% auftraten. Eine anderweitige onkologische Diagnose lag ebenfalls bei 23 Patienten vor.

Als größte Gruppe werden die gastrointestinalen Tumoren im folgenden nochmals in Tumoren des oberen sowie des unteren Gastrointestinaltraks (GI) unterteilt und die Patienten dieser Untergruppen mit den an sonstigen Tumorleiden Erkrankten sowie mit den nichtonkologischen Patienten verglichen.

Die 23 Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes unterteilen sich in 17 Patienten (73,9%) mit oberen gastrointestinalen sowie 6 Patienten (26,1%) mit unteren gastrointestinalen Tumoren.

Unter den Tumoren des oberen GI lagen die Ösophaguskarzinome an erster Stelle, sie traten bei 8 Patienten entsprechend 47,1% auf. Bei jeweils 3 Patienten (17,6%) lag ein Magen- bzw. Pankreaskarzinom vor. Gallenblasenkarzinom, gastrointestinaler Stromatumor (GIST) und Klatskintumor traten bei jeweils einem Patienten auf. Ein Patient mit Magenkarzinom wies zusätzlich ein hepatozelluläres Karzinom auf.

Patienten mit unteren GI-Tumoren litten in 3 Fällen an einem Rektumkarzinom (50%), an zweiter Stelle lag das Kolonkarzinom bei 2 Patienten entsprechend 33,3%. Bei einem Patienten lag ein Karzinom des Sigmas vor.

Der häufigste Tumor bei den anderweitig onkologisch erkrankten Patienten war das Bronchialkarzinom, diese Diagnose war bei 8 Patienten (34,8% der sonstigen onkolo-

## Ergebnisse

gisch Erkrankten) gestellt worden. 6 Patienten (26,1%) litten an einer hämatoonkologischen Systemerkrankung, davon 3 Patienten (50%) mit Plasmozytom, 2 Patienten (33,3%) mit Lymphomen sowie ein Patient mit Polyzythaemia vera. Weitere Tumorerkrankungen waren Nierenzellkarzinome bei 3 Patienten (13,0%), Prostata- sowie Harnblasenkarzinome bei jeweils 2 Patienten (8,7%), ferner bestanden bei je einem Patienten ein Parotis- und ein Hodenkarzinom.

Von den 14 Patienten mit nichtonkologischen Krankheitsbildern waren 4 entsprechend 28,6% aller Patienten dieser Gruppe wegen einer Pneumonie stationär behandelt worden, bei weiteren 6 Patienten verschiedener Gruppen lag eine Lungenentzündung als Nebendiagnose vor. Bei einem Patienten (7,1%) stand eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) im Vordergrund, weitere 5 Patienten wiesen neben ihrer Akuterkrankung ebenfalls eine COPD auf. Asthma bronchiale lag bei 2 Patienten (14,3%) vor. In 2 Fällen war eine akute Gastroenteritis Grund für die stationäre Behandlung gewesen. Weiter waren 2 Patienten wegen einer akuten Alkoholintoxikation aufgenommen worden, während bei weiteren 5 Patienten ein chronischer Alkoholmissbrauch diagnostiziert worden war, der aktuell jedoch nicht im Vordergrund stand. Unter den nichtonkologischen Patienten fanden sich schließlich noch je ein Patient mit chronischer Pankreatitis, Depression sowie Ösophagitis.

Unter den Tumorpatienten fand sich in 17 Fällen bereits eine Metastasierung (37,0%). Bei 9 der betroffenen Patienten (52,9%) lag eine Metastasierung in die Knochen vor, je 7 Patienten (41,2%) wiesen eine Metastasierung der Lunge sowie der Leber auf. Bei Patienten mit ossären Filiae lag in 3 Fällen ein Bronchialkarzinom zugrunde, 2 dieser Patienten litten an einem Prostatakarzinom. An erster Stelle bei der pulmonalen Metastasierung lagen gleichauf Ösophagus- und Nierenzellkarzinom in je 2 Fällen. Hepatische Metastasierung wurde am häufigsten bei kolorektalen Tumoren beobachtet, sie kam in zwei Fällen bei dieser Grunderkrankung vor. Weiter war je ein Patient mit Ösophagus- und Gallenblasenkarzinom betroffen, die übrigen 3 Fälle betrafen Patienten mit nicht-gastrointestinalen Tumoren. Bei 2 Patienten (11,8%) wurden Nebennierenmetastasen diagnostiziert, wobei beide Patienten primär an einem Bronchialkarzinom erkrankt waren. Ein Patient zeigte eine zerebrale Metastasierung.

Bei 10 der 60 Patienten (16,7%) bestand eine arterielle Hypertonie. Diabetes mellitus Typ II wurde bei 5 Patienten (8,3%) diagnostiziert. Eine kompensierte Niereninsuffizienz lag bei 6 Patienten vor entsprechend 10%.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Diagnosenverteilung der Studienpatienten.

	n	%
Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes	17	28,33 %
Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes	6	10,00 %
andere onkologische Erkrankungen	23	38,33 %
nicht-onkologische Erkrankungen	14	23,33 %

**Tabelle 5.** Diagnosenübersicht. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

### 3.3.1 Demographie und Diagnosen

In beiden Diagnosegruppen mit gastrointestinalen Tumoren waren Frauen deutlich stärker vertreten. So waren unter den 17 Patienten mit oberem gastrointestinalen Tumor 12 Frauen (70,6%) und 5 Männer (29,4%). Ein unterer gastrointestinaler Tumor lag bei 4 weiblichen (66,7%) sowie bei 2 männlichen Patienten (33,3%) vor.

Anders war das Geschlechterverhältnis in den übrigen beiden Diagnosegruppen, hier waren jeweils mehr Männer betroffen. Eine nicht das Intestinum betreffende onkologische Diagnose war bei 16 Männern (69,6%) gestellt worden, aber nur bei 7 Frauen (30,4%). Aufgrund einer nicht-onkologischen Erkrankung waren 9 männliche (64,3%) und 5 weibliche Patienten behandelt worden (35,7%).

Bei Männern bestand also am häufigsten, nämlich in 50,0% (16/32), eine nicht-gastrointestinale onkologische Erkrankung, gefolgt von benignen Erkrankungen bei  $9/32 = 28,1\%$ . Frauen dagegen litten am häufigsten an einem oberem gastrointestinalen Tumor ( $12/28 = 42,9\%$ ), ebenfalls gefolgt von nicht-gastrointestinalen onkologischen Erkrankungen in 25,0% (7/28).

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede waren mit  $p = 0,043^*$  im Chi-Quadrat-Test signifikant.

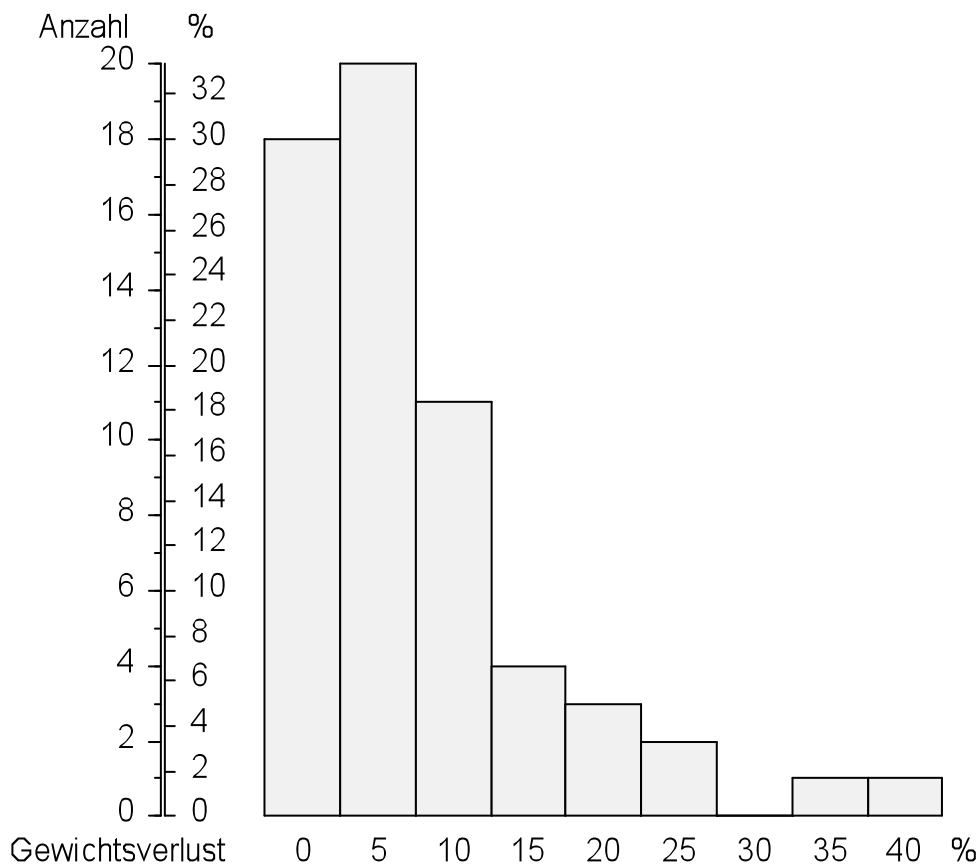
Patienten mit einer Tumorerkrankung des unteren GI-Traktes waren mit einem Altersdurchschnitt von  $71,5 \pm 13,01$  Jahren signifikant älter als die Patienten der anderen 3 Diagnosegruppen ( $p = 0,048^*$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis). Zwischen den übrigen Diagnosegruppen fanden sich keine signifikanten Altersunterschiede ( $p = 0,15$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis). Für Patienten mit oberem GI-Tumor lag der Altersdurchschnitt bei  $63,9 \pm 13,0$  Jahren, für Patienten

mit sonstigem Tumorleiden bei  $57,3 \pm 12,1$  Jahren, während nicht-onkologisch erkrankte Patienten im Mittel  $51,1 \pm 19,8$  Jahre alt waren.

### 3.4 Body Mass Index und relativer Gewichtsverlust

Der Body Mass Index BMI der Patienten lag zwischen 12,6 und 33,8  $\text{kg/m}^2$ . Der Mittelwert betrug  $21,7 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ , der Median betrug  $20,5 \text{ kg/m}^2$  (68%-CI = 18,2 – 25,0  $\text{kg/m}^2$ ). Nur 22% der Patienten hatten Untergewicht entsprechend einem BMI unter 18,5  $\text{kg/m}^2$  gemäß der Klassifikation der WHO, 17% hatten sogar Übergewicht (BMI >30  $\text{kg/m}^2$ ) oder wiesen eine Adipositas auf (BMI >35  $\text{kg/m}^2$ ).

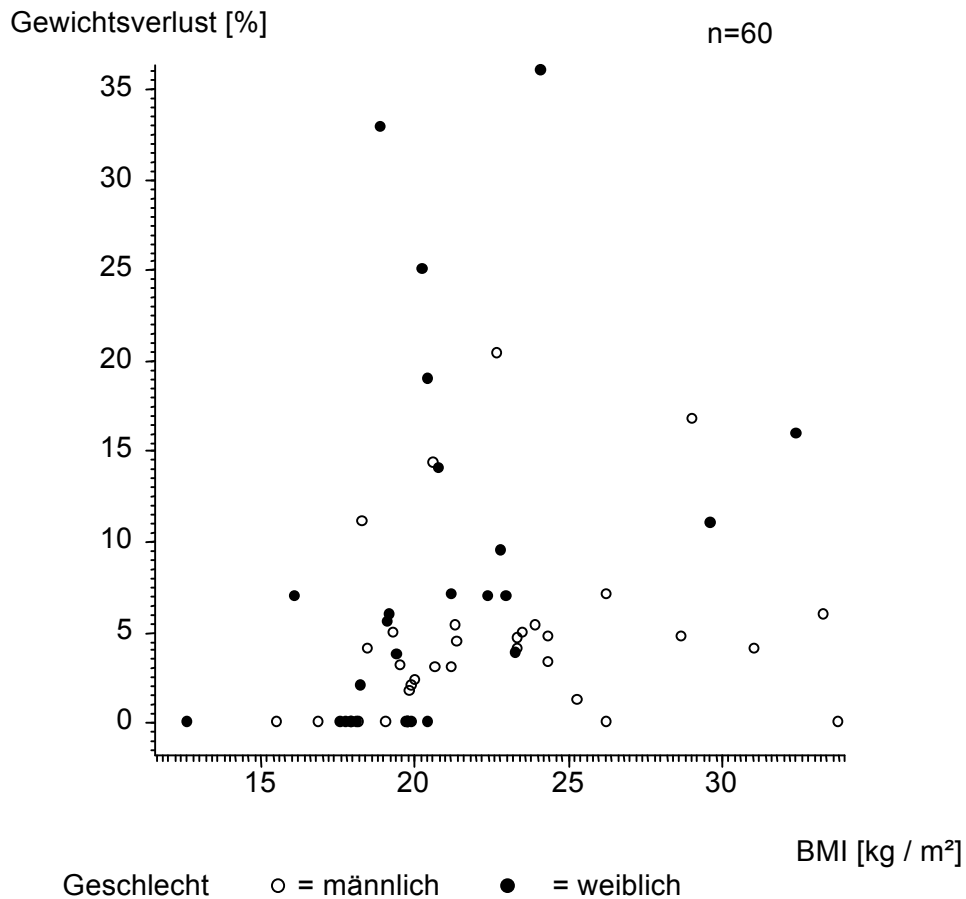
Die Patienten hatten im Monat vor der stationären Aufnahme 0% bis 36% ihres Gewichtes verloren, im Mittel  $6,0 \pm 7,8\%$ . Der Median des relativen Gewichtsverlustes betrug 4% mit einem 68%-CI von 0,0 bis 11,1%. Die Verteilung des relativen Gewichtsverlustes zeigt Abbildung 2.



**Abbildung 2.** Relativer Gewichtsverlust pro Monat ( $n = 60$ ). Die Säulen stellen die Bereiche 0%, 0,01-5%, 5,01% bis 10% usw. dar.

## Ergebnisse

In Abbildung 3 erkennt man die relative Gewichtsabnahme in Abhängigkeit vom Body Mass Index der Patienten bei Klinikaufnahme. Besonders 3 Patientinnen hatten mehr als 25% ihres Gewichtes pro Monat verloren und hatten bei der Aufnahme einen Body Mass Index zwischen 20 und 25 kg/m<sup>2</sup>. Die stark kachektische Patientin mit einem BMI = 12,2 kg/m<sup>2</sup> hatte dagegen im vergangenen Monat nicht an Gewicht verloren.



**Abbildung 3.** Body-Mass-Index und relativer Gewichtsverlust pro Monat. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar, dessen BMI man auf der x-Achse ablesen kann und dessen Gewichtsverlust auf der y-Achse. Die Punkte sind je nach Geschlecht unterschiedlich dargestellt.

Zu BMI und relativem Gewichtsverlust siehe auch Tabelle 6.

Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	Untergewicht <18.5	12	21,7%
	Normalgewicht <25	37	61,7%
	Präadipositas <30	6	10,0%
	Adipositas I <35	4	6,7%
Relativer Gewichtsverlust	0 - 10%	38	63,3%
	10,01 – 20%	15	25,0%
	20,01 – 30%	5	8,3%
	>30%	2	3,3%

**Tabelle 6.** Body Mass Index und relativer Gewichtsverlust im Monat vor Aufnahme. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

### 3.4.1 Demographie und BMI/relativer Gewichtsverlust

Die weiblichen Patienten wiesen mit  $20,76 \pm 4,61$  kg/m<sup>2</sup> einen signifikant niedrigeren BMI auf als die männlichen Patienten mit  $22,56 \pm 3,78$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,036^*$  im U-Test nach Mann und Whitney).

Weitere Zusammenhänge zwischen Alter oder Geschlecht der Patienten und BMI oder relativem Gewichtsverlust wurden nicht gefunden.

### 3.4.2 Diagnosen und BMI/relativer Gewichtsverlust

Der mittlere BMI der 17 Patienten mit oberem gastrointestinalen Tumor lag bei  $19,5 \pm 3,67$  kg/m<sup>2</sup> und war mit  $p = 0,0026^{**}$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis signifikant niedriger als der mittlere BMI der übrigen Gruppen. Die 6 Patienten mit unterem GI-Tumor hatten einen mittleren BMI von  $22,0 \pm 1,21$  kg/m<sup>2</sup>. Bei den 23 Patienten mit sonstigem Tumorleiden lag der BMI mit  $23,8 \pm 4,71$  kg/m<sup>2</sup> geringfügig höher, während der mittlere BMI der 14 anderweitig Erkrankten bei  $20,8 \pm 4,06$  kg/m<sup>2</sup> lag. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ( $p = 0,16$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis).

Der relative Gewichtsverlust im Monat vor Aufnahme war in der Gruppe der Patienten mit oberen GI-Tumoren mit  $4,0 \pm 6,8\%$  am geringsten, gefolgt von den Patienten mit unteren GI-Tumoren, die  $4,3 \pm 2,7\%$  an Gewicht verloren hatten. Am meisten hatten mit  $7,4 \pm 7,2\%$  die Patienten mit sonstigen Tumorleiden abgenommen. Etwas niedriger lag der Gewichtsverlust bei den Patienten mit nicht-onkologischer Diagnose, diese hatten  $6,8 \pm 10,8\%$  an Gewicht verloren. Die genannten Unterschiede waren mit  $p = 0,060$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis jedoch nicht signifikant.

### 3.5 Nutritional risk screening (NRS)-Score

#### 3.5.1 Ernährungszustand

Ein Ernährungszustands(EZ)-Score von 1 wurde bei einem von 60 Patienten (1,67%) erhoben. Bei 27 Patienten (45,0%) lag ein EZ-Score von 2 vor. Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 32 entsprechend 53,3%, hatte einen EZ-Score von 3.

#### 3.5.2 Krankheitsbedingter Stressfaktor

3 Patienten (5,0%) hatten einen krankheitsbedingten Stressfaktor von 0. Die deutliche Mehrheit mit 52 Patienten oder 86,7% hatte einen Stressfaktor von 1, während ein Stressfaktor von 2 bei nur 5 Patienten (8,3%) vorlag.

#### 3.5.3 NRS

Einen NRS-Score von 3 und 4 boten jeweils 29 Patienten (48,3%). Bei den übrigen 2 Patienten (3,3%) wurde ein NRS-Score von 5 erhoben.

Zwischen den einzelnen Diagnosegruppen fand sich bezüglich des Ernährungszustandes, des krankheitsbedingten Stressfaktors oder des NRS-Score kein signifikanter Unterschied.

Der krankheitsbedingte Stressfaktor war umso höher, je älter die Patienten waren ( $\tau = 0,22$ ,  $p = 0,013^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

Der Ernährungszustandsscore korrelierte mit der relativen Gewichtsabnahme. Je höher der relative Gewichtsverlust im Monat vor Aufnahme war, desto höher war der EZ-Score (s. Tabelle 7). Zwischen relativer Gewichtsabnahme und krankheitsbedingtem Stress- oder NRS-Score bestand dagegen keine signifikante Korrelation.

Score	Korrelation mit Gewichtsverlust/Monat [%]		
	n	tau	p
Ernährungszustand (EZ)	60	0.3057	0.0006***
Krankheitsbedingter Stress	60	-0.1491	0.092
Nutritional Risk Screening (NRS)	60	0.1639	0.064

**Tabelle 7.** Scores und relativer Gewichtsverlust bei 60 Patienten. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.



### **3.6 Patientenliegedauer**

Die durchschnittliche Liegedauer der 60 Patienten betrug  $10,4 \pm 8,2$  Tage. Die kürzeste Verweildauer lag bei zwei Tagen, die längste bei 37 Tagen. Da der Parameter Liegedauer signifikant von einer Gaußverteilung abweicht, sei hier auch der Median angegeben. Die Hälfte der Patienten benötigte eine Aufenthaltsdauer von 9 oder weniger Tagen, 68% der Patienten hatten eine Liegedauer zwischen 3 und 17,6 Tagen.

#### **3.6.1 Demographie und Liegedauer**

Die Liegedauer zeigte keine Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht der Patienten.

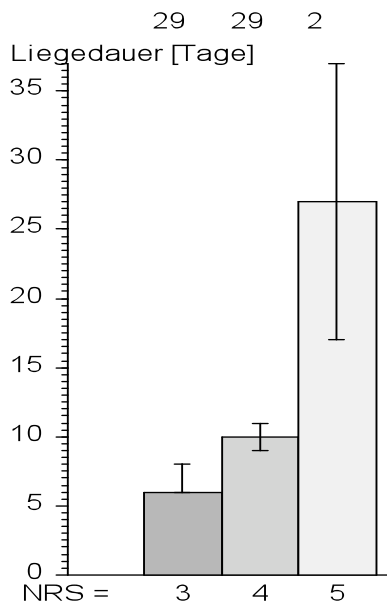
#### **3.6.2 Diagnosen und Liegedauer**

Die mit  $14,0 \pm 9,7$  Tagen längste Liegedauer wurde bei Patienten mit nicht-gastrointestinalen Tumoren beobachtet, sie lag mit  $p = 0,045$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis signifikant über der übrigen Diagnosegruppen. Die zweitlängste Liegedauer,  $10,4 \pm 7,2$  Tage, bestand bei nicht-onkologischen Erkrankungen, während die Liegedauer bei oberen ( $7,0 \pm 5,5$  Tage) und unteren ( $86,5 \pm 5,5$  Tage) GI-Tumoren jeweils deutlich kürzer war. Jedoch waren diese Unterschiede mit  $p = 0,031$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis nicht signifikant.

#### **3.6.3 NRS-Score und Liegedauer**

Eine Abhängigkeit der Liegedauer vom Body Mass Index wurde nicht gefunden, wohl aber vom relativen Gewichtsverlust. Die Patienten mit hohem relativen Gewichtsverlust im Monat vor Aufnahme hatten eine höhere Verweildauer in der Klinik ( $\tau = 0,18$ ,  $p = 0,043^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

Der Ernährungszustandsscore und der krankheitsbedingte Stress zeigten keinen Einfluss auf die Liegedauer. Zwischen dem Nutritional Risk Screening-Score nach Kondrup und der Liegedauer jedoch fand sich ebenfalls eine Korrelation. Je höher der NRS-Score lag, desto länger war der Klinikaufenthalt ( $\tau = 0,22$ ,  $p = 0,013^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation). Diesen Zusammenhang veranschaulicht Abbildung 4.



**Abbildung 4.** Liegedauer nach dem NRS-Score nach KONDRUP. Dargestellt ist der Median mit dem 68%-Konfidenzintervall des Medians für die nach dem NRS unterteilten Patienten. Über den Säulen ist die Zahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe angegeben.

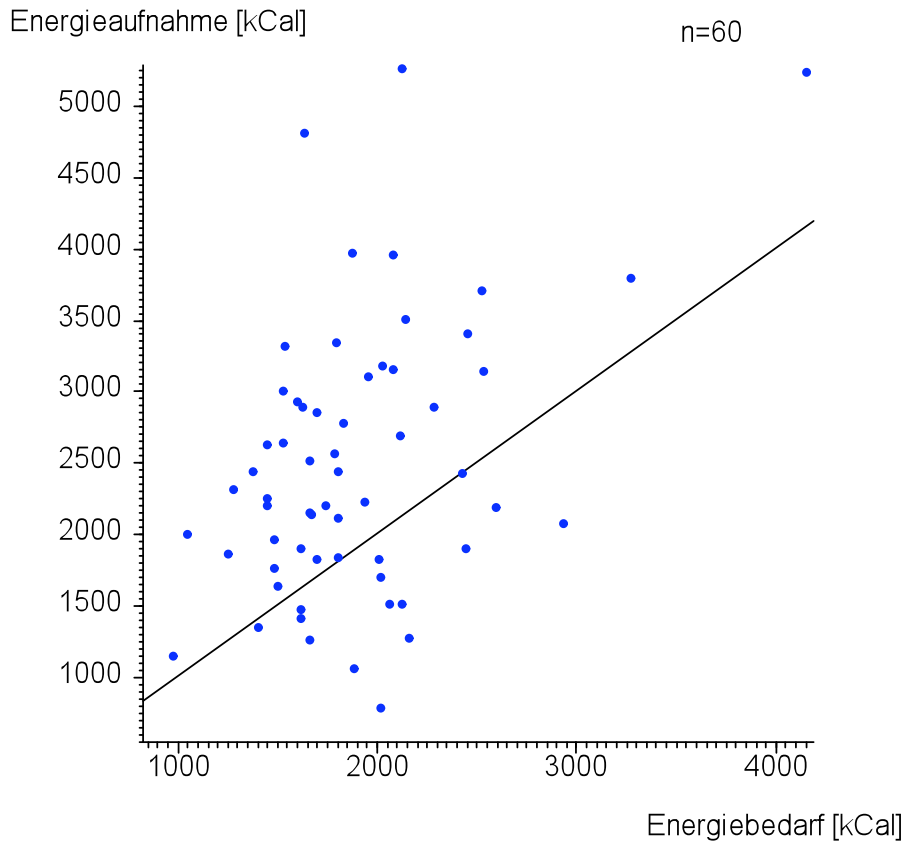
### 3.7 Energiebilanz

Der mittlere Energiebedarf der 60 Patienten wurde mit 1897 kCal berechnet (s. Tabelle 8), die anamnestisch erhobene mittlere Energieaufnahme betrug laut der Ernährungsprotokolle 2478 kCal. Damit lag der Energieüberschuss im Mittel bei 581 kCal. Es gab aber 15 Patienten mit einem Energiedefizit bis zu 1254 kCal.

	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
Energiebedarf	1896,89	521,61	1804,74	1492,07 2248,34	987,2	4160,7
Energieaufn.	2477,86	967,60	2266,54	1542,98 3320,62	770,0	5244,9
E.-Überschuss	580,97	878,15	585,50	-296,44 1220,00	-1254,0	3155,8

**Tabelle 8.** Energiehaushalt. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich, Min = kleinster Wert, Max = größter Wert. Energieaufn = Energieaufnahme, E.-Überschuss = Differenz Energieaufnahme - Energiebedarf. Angaben in kCal. n = 60.

Abbildung 5 veranschaulicht das Verhältnis von Energiebedarf und –aufnahme.



**Abbildung 5.** Energieaufnahme und Energiebedarf. Jeder Punkt stellt einen Patienten dar, dessen Energiebedarf auf der x-Achse und dessen Energieaufnahme man auf der y-Achse ablesen kann. Auf der Geraden würden die Punkte der Patienten liegen, die genau ihre Energieaufnahme verbrauchen. Punkte unterhalb der eingezeichneten Linie stellen energetisch unterernährte Patienten dar, die weniger Energie zugeführt hatten als sie verbrauchten.

### 3.7.1 Demographie und Energiebilanz

Der Energiebedarf der Patientinnen lag signifikant unter dem der männlichen Patienten, während der Unterschied in der Energieaufnahme nicht signifikant war (s. Tabelle 9).

	<b>Geschlecht</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>ST</b>	<b>p</b>
Energiebedarf [kcal]	m	32	2123,492	541,115	0,00003***
	w	28	1637,919	357,687	
Energieaufnahme [kcal]	m	32	2714,392	1130,355	0,096
	w	28	2207,529	660,920	
Energieüberschuss [kcal]	m	32	590,900	1099,639	0,82
	w	28	569,610	544,518	

**Tabelle 9.** Geschlechtsunterschiede im Energiehaushalt. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Mit zunehmendem Alter der Patienten waren sowohl Energieverbrauch als auch Energieaufnahme signifikant niedriger ( $\tau = -0.27$ ,  $p = 0,0025^{**}$  und  $\tau = -0.26$ ,  $p = 0,0040^{**}$  in der Kendallschen Rangkorrelation). Der Energieüberschuss dagegen ließ keine Abhängigkeit vom Alter erkennen.

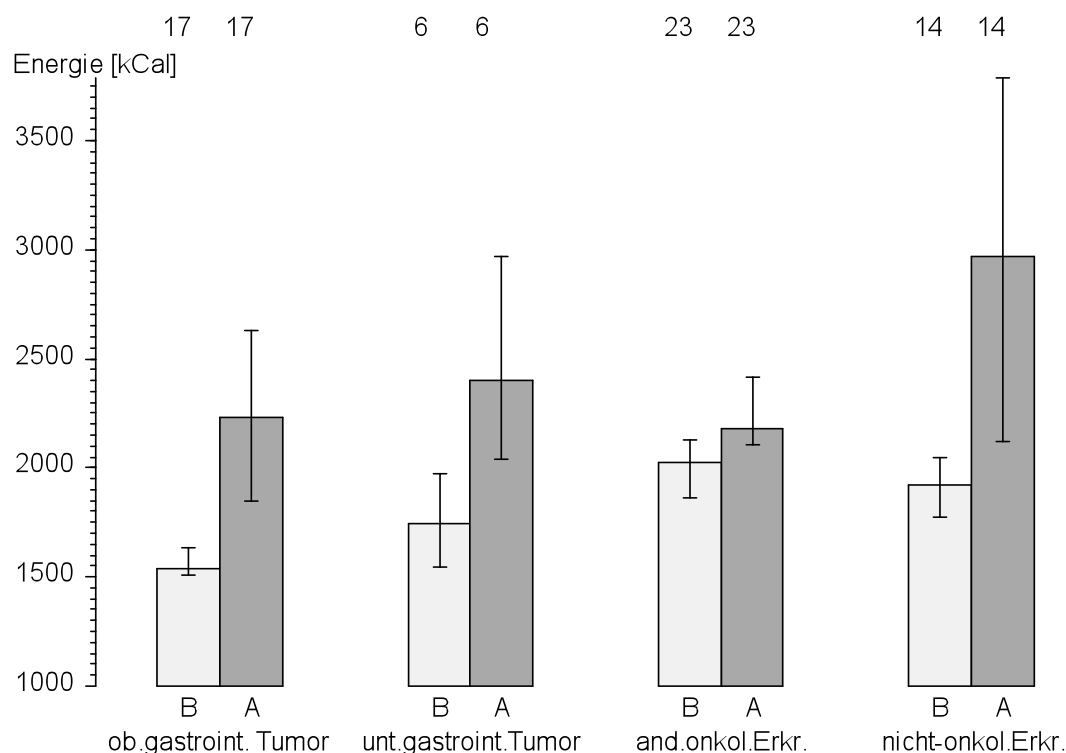
### **3.7.2 Diagnosen und Energiebilanz**

In der Gruppe der Tumoren des oberen GI-Traktes lag der mittlere Energiebedarf bei  $1635 \pm 298$  kcal, in der Gruppe der unteren GI-Tumoren bei  $1733 \pm 311$  kcal. Anderweitig onkologisch Erkrankte hatten einen mittleren Energiebedarf von  $2050 \pm 506$  kcal, bei Patienten ohne onkologische Diagnose betrug der Energiebedarf  $2033 \pm 701$  kcal. Die Patienten mit Tumoren des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes hatten damit einen signifikant niedrigeren Energiebedarf als die Patienten mit nicht-gastrointestinalen Tumoren sowie die nicht onkologisch Erkrankten ( $p=0,00062^{***}$  im U-Test nach Mann und Whitney).

In Bezug auf die Energieaufnahme wurde dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Diagnosegruppen gefunden ( $p=0,24$  in der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis).

In Abbildung 6 sind errechneter Energiebedarf sowie anamnestisch erhobene Energieaufnahme für die verschiedenen Diagnosegruppen getrennt aufgetragen.

## Ergebnisse



**Abbildung 6.** Energiebedarf (B) und Energieaufnahme (A). Median mit 68%-Vertrauensbereich des Medians der Patienten nach Diagnose. ob.gastrointest. Tumor = Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes, unt.gastrointest. Tumor = Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes, and.onkol.Erkr. = andere onkologische Erkrankungen, nicht-onkol.Erkr. = nicht-onkologische Erkrankungen.

### 3.7.3 NRS-Score und Energiebilanz

Bei höherem krankheitsbedingten Stressfaktor waren sowohl die Energieaufnahme als auch der Energieüberschuss signifikant erniedrigt ( $p = -0,3126$ ,  $\tau = 0,0004^{***}$  und  $p = -0,2324$ ,  $\tau = 0,0087^{**}$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

Auch ein höherer NRS-Score ging mit erniedrigter Energieaufnahme einher, wenn auch weniger signifikant ( $p = -0,2051$ ,  $\tau = 0,021^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

Siehe dazu auch nachfolgende Tabelle 10.

	MW Energieaufnahme [kcal]	MW Energieüberschuss [kcal]
Stressfaktor 0	4235,73	910,27
Stressfaktor 1	2442,41	634,29
Stressfaktor 2	1791,72	-199,17
NRS-Score 3	2723,88	666,91
NRS-Score 4	2328,64	584,13
NRS-Score 5	1271,87	-739,53

**Tabelle 10.** Energiebilanz und Stressfaktor bzw. NRS-Score. MW = Mittelwert.

### 3.8 Ernährungsanamnese

Die anamnestisch erhobene absolute und relative Nahrungszusammensetzung der Patienten ist in Tabelle 11 aufgeführt.

	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
Wasser [g]	3442.008	1248.156	3288.145	2334.755	4704.593	1334.4	6206.3
Eiweiß [g]	82.805	31.488	81.525	54.799	110.061	30.8	197.25
Fett [g]	102.621	41.172	100.940	62.276	146.055	28.88	247.05
Kohlehydrate [g]	271.485	104.346	257.570	166.932	389.847	89.93	561.05
Ballastst. [g]	26.281	11.036	24.320	14.902	36.614	12.2	56.44
Alkohol [g]	15.000	50.560	0.620	0.011	9.908	0	323.8
%Eiweiß	14.183	3.095	14.000	12.000	17.000	7	23
%Fett	37.433	7.718	37.000	29.361	45.639	17	51
%KH	45.700	8.375	45.500	37.361	55.279	31	63
%Alkohol	2.600	7.522	0.000	0.000	2.639	0	43

**Tabelle 11.** Ernährungsanamnese. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich, Min = kleinster Wert, Max = größter Wert, Ballastst. = Ballaststoffe, KH = Kohlehydrate. Die Prozentangaben beziehen sich auf die gesamte Energieaufnahme.  $n = 60$ .

#### 3.8.1 Demographie und Ernährungsanamnese

Es bestanden nur wenige Zusammenhänge zwischen der Ernährung der Patienten und Alter oder Geschlecht. Die weiblichen Patienten hatten weniger Alkoholkonsum angegeben, sowohl absolut ( $1,6 \pm 3,7$  g gegenüber  $26,7 \pm 67,5$  g bei den männlichen Patienten) als auch noch deutlicher relativ als  $0,43 \pm 1,14\%$  gegenüber  $4,50 \pm 9,03\%$  bei den männlichen Patienten ( $p = 0,027^*$  und  $p = 0,0029^{**}$  im U-Test nach Mann und Whitney).

Weiter wies die Nahrungszusammensetzung der Patientinnen einen geringeren Fettanteil,  $35,2 \pm 7,4\%$ , auf als die der männlichen Patienten mit  $40,0 \pm 7,3\%$  ( $p = 0,021^*$  im U-Test nach Mann und Whitney).

Je älter die Patienten waren, desto weniger Wasser, Eiweiß, Fett und Kohlehydrate hatten sie absolut verzehrt. (tau zwischen  $-0,28$  und  $-0,21$ ,  $p = 0,0014^{**}$  bis  $0,19^*$ ). Der prozentuale Anteil von Eiweiß, Fett, Kohlehydraten und Alkohol in der Nahrung war aber nicht signifikant vom Alter abhängig.

### 3.8.2 Diagnosen und Ernährungsanamnese

Mit Ausnahme des relativen Eiweißanteils der Nahrung unterschied sich die anamnestisch erhobene Nahrungszusammensetzung zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen nicht signifikant.

So fand sich bei Patienten mit unteren gastrointestinalen Tumoren mit  $12,2 \pm 3,2\%$  ein signifikant niedrigerer relativer Eiweißanteil ( $p = 0,026^*$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis), während er bei Patienten mit nicht-gastrointestinalen Tumoren mit  $15,8 \pm 3,1\%$  signifikant höher lag als bei den übrigen Gruppen. Patienten mit oberen GI-Tumoren sowie gutartig Erkrankte lagen mit  $13,5 \pm 2,5\%$  bzw.  $13,2 \pm 2,7\%$  Eiweiß in der Nahrung dazwischen.

### 3.8.3 NRS-Score und Ernährungsanamnese

Bei erhöhtem krankheitsbedingten Stressfaktor war die absolute Zufuhr von Wasser, Eiweiß, Fett, Kohlehydraten und Ballaststoffen signifikant erniedrigt (tau zwischen  $-0,3194$  und  $-0,2187$ ,  $p$  zwischen  $0,0003^{***}$  und  $0,014^*$ ), diese Patienten hatten also insgesamt weniger Nahrung zugeführt. Die prozentuale Zusammensetzung der Nahrung war jedoch nicht signifikant anders als bei Patienten mit niedrigerem Stressfaktor.

Ebenso verhielt es sich bei höherem NRS-Score, allerdings war die Signifikanz hier weniger stark ausgeprägt.

Tabelle 12 zeigt die Menge an zugeführten Nahrungsbestandteilen unterteilt nach Stressfaktor bzw. NRS-Score.

	Wasser [g]	Eiweiß [g]	Fett [g]	Kohlenhydrate [g]	Ballaststoffe [g]
Stressfaktor 0	5190,94	164,37	183,56	437,11	40,89
Stressfaktor 1	3426,49	79,55	99,78	270,14	25,96
Stressfaktor 2	2554,03	67,73	83,58	186,08	20,88
NRS-Score 3	3823,89	89,38	112,60	295,17	28,99
NRS-Score 4	3153,35	77,88	96,64	258,87	23,91
NRS-Score 5	2425,50	64,60	52,54	129,20	23,94

**Tabelle 12.** Ernährungsanamnese und Stressfaktor bzw. NRS-Score. Angegeben ist jeweils der Mittelwert.

## 3.9 Anamnestische Vitamin- und Spurenelementaufnahme

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die anamnestisch erhobene Aufnahme von Vitaminen und Spurenelementen der Patienten. Eine eventuelle Substitution ist hierbei zu den aus den Ernährungsprotokollen ermittelten Aufnahmewerten hinzugerechnet.

## Ergebnisse

	MW	ST	Median	68%-CI		min	max
Vitamin B <sub>1</sub> [mg]	3,957	13,488	1,335	0,897	2,355	0,58	101,38
Vitamin C [mg]	324,508	356,454	225,645	100,251	444,884	45,09	1798,5
Vitamin E [mg]	29,574	67,596	13,905	6,083	27,275	2,7	383,85
Carotinoide [mg]	6,044	4,471	4,580	2,447	9,453	1,1	23,1
Folsäure [µg]	192,710	159,216	133,650	84,082	290,259	50,5	789,88
Zink [mg]	14,211	6,764	12,785	8,155	19,550	4,94	33,63

**Tabelle 13.** Anamnese der Vitamin- und Spurenelementaufnahme pro Tag. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich, Min = kleinster Wert, Max = größter Wert. n = 60.

### 3.9.1 Supplementierung

22 der 60 Patienten (36,7%) hatten angegeben, Mikronährstoffe zusätzlich zur regulären Aufnahme mit der Nahrung in Form von Nahrungsergänzungsmitteln zu substituieren. Die meisten dieser Patienten nahmen die substituierten Substanzen jedoch nur unregelmäßig ein, was eine exakte Quantifizierung erheblich erschwerte. Die anamnestisch ermittelten Daten sind in nachfolgender Tabelle 14 aufgeführt.

	n	MW	ST	Median	68%-CI		min	max
Vitamin B <sub>1</sub> [mg]	13	11,995	27,751	1,40	0,550	15,357	0,46	100
Vitamin C [mg]	16	389,375	544,616	100,00	33,039	924,035	10	1578
Vitamin E [mg]	14	72,336	126,820	11,00	5,063	165,185	4,6	372
β-Carotin [mg]	8	2,811	4,966	1,20	0,600	1,978	0,09	15
Folsäure [µg]	14	241,429	166,727	190,00	100,000	400,000	50	600
Zink [mg]	12	7,558	4,668	5,85	4,192	11,713	3	18

**Tabelle 14.** Substitution von Vitaminen und Spurenelementen pro Tag in der Anamnese. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich, Min = kleinster Wert, Max = größter Wert. n = 60.

Bezeichnenderweise konnte bei keinem der untersuchten Vitamine oder Spurenelemente festgestellt werden, dass eine Substitution bevorzugt bei erniedrigter Aufnahme des entsprechenden Stoffes mit der normalen Nahrung erfolgte.

Tabelle 15 zeigt, wie viele Patienten jeweils welche der auch anhand der Ernährungsprotokolle in der regulären Nahrung erfassten Substanzen substituierten und bei wie vielen die Substitution unzureichend oder unnötig war.



## Ergebnisse

So fand sich beispielsweise bei 14 Patienten eine unzureichende Vitamin B<sub>1</sub>-Zufuhr in der regulären Ernährung. 12 dieser Patienten führten dennoch keine Vitamin B<sub>1</sub>-Substitution durch. Ein Patient substituierte, allerdings zu wenig, um insgesamt eine ausreichende Zufuhr zu erreichen. Nur ein Patient konnte durch Substitution eine unzureichende Zufuhr mit der normalen Ernährung ausgleichen, während weitere 11 Patienten Vitamin B<sub>1</sub>-haltige Präparate einnahmen, obwohl sie bereits durch die tägliche Nahrung den Mindestbedarf an Vitamin B<sub>1</sub> gedeckt hatten.

	nicht subst., Mangel	nicht subst., ausreichend	zu wenig subst.	ausr. subst.	Unnötig subst.	
Vitamin B <sub>1</sub>	12	35	1	<b>1</b>		11
Vitamin C	9	35	1	<b>0</b>		15
Vitamin E	28	18	0	<b>8</b>		6
Folsäure	46	0	8	<b>5</b>		1
Zink	17	31	1	<b>1</b>		10

**Tabelle 15.** Anzahl der Patienten nach Art der Substitution. nicht subst., Mangel = In der Nahrung ungenügend vorhanden, Patient hat nicht substituiert. nicht subst., ausreichend = Substanz war in der Nahrung ausreichend vorhanden, der Patient hat nicht substituiert. Zu wenig subst. = in der Nahrung war zu wenig von der betreffenden Substanz enthalten, der Patient hat substituiert, aber zu wenig. Ausr. subst. = In der Nahrung des Patienten war die Substanz nicht genügend vorhanden, es wurde aber eine Menge substituiert, die den Bedarf deckte. Unnötig subst. = in der Nahrung war die Substanz ausreichend vorhanden, trotzdem wurde substituiert.

### 3.9.2 Demographie und Vitamin-/Spurenelementaufnahme

Zwischen den Geschlechtern bestand kein Unterschied im Hinblick auf die anamnestiche Aufnahme von Vitaminen und Spurenelementen.

Mit höherem Alter der Patienten ging dagegen laut Ernährungsanamnese eine verminderte Aufnahme von Vitamin B<sub>1</sub> und Zink einher (tau = -0,2867 bis -0,2164, p = 0,0012\*\* bis 0,015\*).

### 3.9.3 Diagnosen und Vitamin-/Spurenelementaufnahme

Ein signifikanter Unterschied der anamnestiche erhobenen Aufnahme von Vitaminen und Spurenelementen zwischen den einzelnen Diagnosegruppen konnte nicht festgestellt werden.

### 3.9.4 NRS-Score und Vitamin-/Spurenelementaufnahme

Die Höhe des Ernährungszustandsscores ließ keinen signifikanten Zusammenhang mit den anamnestisch aufgenommenen Vitaminen oder Spurenelementen erkennen.

Ein höherer krankheitsbedingter Stressfaktor ging mit signifikant weniger Vitamin B<sub>1</sub>, Vitamin C, Vitamin E,  $\beta$ -Carotin, Zink und besonders deutlich weniger Folsäure in der Nahrung einher.

Bei hohem NRS-Score wurde in der Ernährungsanamnese eine signifikant erniedrigte Aufnahme von  $\beta$ -Carotin, Folsäure und Zink gefunden. Außerdem lag bei diesen Patienten auch die Zufuhr von Vitamin B<sub>1</sub>, Vitamin C und Vitamin E unter der von Patienten mit niedrigerem NRS-Score, wenn auch mit geringer ausgeprägter Signifikanz.

Zum Zusammenhang zwischen NRS-Score und anamnestischer Vitamin- / Spurenelementaufnahme siehe auch Tabelle 16.

	Korrelation mit					
	Ernährungszustand		krankheitsbed. Stress		NRS	
	tau	p	tau	p	tau	p
Vitamin B <sub>1</sub>	-0,0416	0,64	-0,2203	0,013 *	-0,1848	0,037 *
Vitamin C	-0,0352	0,69	-0,2553	0,0039**	-0,1790	0,043 *
Vitamin E	-0,0689	0,44	-0,2760	0,0018**	-0,2183	0,014 *
$\beta$ -Carotin	-0,0978	0,27	-0,2851	0,0013**	-0,2466	0,0054**
Folsäure	-0,0884	0,32	-0,3263	0,0002***	-0,2666	0,0026**
Zink	-0,0822	0,35	-0,2830	0,0014**	-0,2591	0,0034**

**Tabelle 16.** Vitamine und Spurenelemente in der Nahrung in Abhängigkeit von den Scores Ernährungszustand, krankheitsbedingter Stressfaktor sowie Nutritional Risk Screening-Score (NRS). tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

### 3.10 Mikronährstoffmessungen

Die Bestimmung der Mikronährstoffkonzentrationen erfolgte einerseits im Blutplasma, für einen Teil der Substanzen zusätzlich auch in Zellen der Buccalmucosa. Die Referenzbereiche für die Konzentrationen im Plasma stammen aus Literaturangaben. Die Normwerte für die Spiegel in der Buccalmucosa entsprechen der 25. bzw. 75. Perzentile eines Pools von 800 Proben des BioTeSys-Labors. Zwar konnten von allen 60 Studienpatienten zunächst Plasma- und Buccalmucosaprobe asserviert werden. Die Vitamin D-Bestimmung im Hauslabor war jedoch für fünf Proben nicht möglich, somit gilt hier n=55. Weiter wurde bei sieben Patienten nur sehr wenig buccales Zellmaterial

## Ergebnisse

gewonnen. Da eine fehlerfreie Messung daraus nicht gewährleistet war wurden die entsprechenden Werte nicht in die Berechnungen mit einbezogen. Hier gilt n=53.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der Mikronährstoffmessungen im Plasma, die Ergebnisse für die Buccalmucosa sind in Tabelle 18 dargestellt.

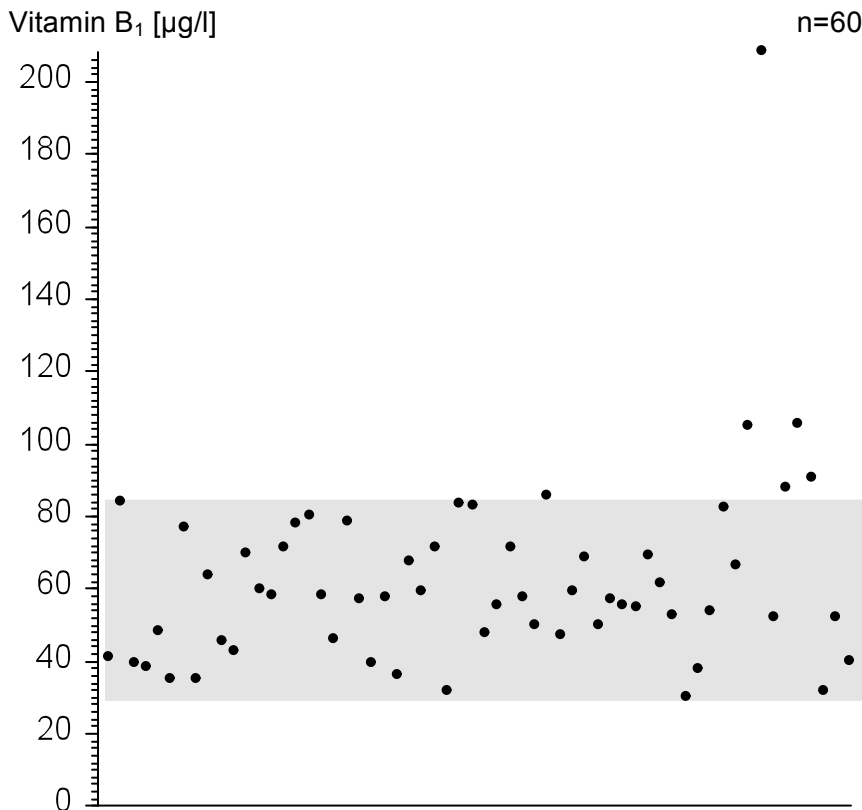
Plasmawerte	MW	ST	Median	95%-CI		Min	Max
Vitamin B <sub>1</sub>	61,918	26,339	57,400	31,695	105,063	30,2	208
Vitamin B <sub>12</sub>	870,267	615,291	615,291	195,875	2524,525	119	3000
Vitamin C	51,168	36,330	45,345	5,162	128,970	2,31	177,89
Vitamin D	14,998	11,032	12,100	5,000	46,115	5	55,4
Vitamin E	36,267	14,261	32,785	19,199	71,104	17,46	94,47
β-Carotin	0,411	0,428	0,300	0,035	1,261	0,02	2,7
Lycopin	0,278	0,227	0,220	0,024	0,773	0,018	1,33
Coenzym Q <sub>10</sub>	0,851	0,418	0,725	0,279	1,747	0,25	1,8
Folsäure	13,788	8,029	11,350	4,848	30,000	4,2	30
Zink	15,867	5,977	15,050	5,795	27,610	4,6	33,4
Selen	0,919	0,308	0,880	0,419	1,620	0,33	2

**Tabelle 17.** Vitamine und Spurenelemente im Plasma. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich, Min = kleinster Wert, Max = größter Wert. n = 60, (n = 55 bei Vitamin D). Vitamin B<sub>12</sub> = 3000 bedeutet über 2000, Lycopin = 0,018 bedeutet unter 0,02 (Messgrenze). Vitamin D = 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> [ng/ml]. In Klammern jeweils die unteren und oberen Normwerte. Einheiten: Vitamin B<sub>1</sub> [ng/ml] (28/85), Vitamin B<sub>12</sub> [pg/ml] (197/866), Vitamin C [μmol/l] (30/80), Vitamin D [ng/ml] (10/68), Vitamin E [μmol/l] (15/45), β-Carotin [μmol/l] (0,2/1,0), Lycopin [μmol/l] (0,2/0,8), Coenzym Q<sub>10</sub> [μmol/l] (0,87/1,16), Folsäure [ng/ml] (2,0/9,1), Zink [μmol/l] (11/20), Selen [μmol/l] (0,7/1,3)

Mucosawerte	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
Vitamin C	7,957	5,160	7,170	3,635	11,655	0,15	24,97
Vitamin E	14,803	12,102	12,070	3,758	23,400	1,3	55,03
β-Carotin	0,157	0,285	0,070	0,015	0,245	0,015	1,79
Lycopin	0,126	0,195	0,040	0,020	0,225	0,02	0,98
Coenzym Q <sub>10</sub>	5,468	2,950	5,490	2,190	8,077	0,13	14,86

**Tabelle 18.** Vitamine und Spurenelemente in der Buccalmucosa. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, Vertrauensbereich, Min = kleinster Wert, Max = größter Wert. n = 53. Bei 7 Patienten war die Bestimmung der Werte wegen zu wenig Zellmaterials nicht zuverlässig möglich. Alle Werte sind als pmol/μg DNA angegeben. Einige Werte lagen unter der Meßgrenze und wurden geschätzt: Vitamin C (5) 0,15, Vitamin E (13) 1,3, β-Carotin (19) 0,015, Lycopin (31) 0,02, Coenzym Q<sub>10</sub> (7) 0,13. Untere und obere Normwerte: Vitamin C 7,0/31,0, Vitamin E 18,0/40,0, β-Carotin 0,3/1,2, Lycopin 0,3/1,0, Coenzym Q<sub>10</sub> 5,3/7,8

### 3.10.1 Vitamin B<sub>1</sub>



*Abbildung 7. Vitamin B<sub>1</sub> im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.*

Abbildung 7 zeigt die Höhe von Vitamin B<sub>1</sub> im Plasma der untersuchten Patienten. Der Mittelwert lag bei 61,9 µg/l mit einer Standardabweichung von 26,3 µg/l und einem Median von 57,4 µg/l. Der Referenzbereich für Vitamin B<sub>1</sub> im Plasma beträgt 28 – 85 µg/l. Bei 6 Patienten (10%) wurde ein Wert oberhalb des Normbereiches gemessen, zu niedrige Spiegel fanden sich bei keinem der 60 Patienten.

#### 3.10.1.1 Vitamin B<sub>1</sub> und Demographie

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter oder Geschlecht der Patienten und der Höhe der Vitamin B<sub>1</sub>-Spiegel im Plasma konnte nicht gefunden werden.

#### 3.10.1.2 Vitamin B<sub>1</sub> und Diagnosen

Zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen bestand kein signifikanter Unterschied der Vitamin B<sub>1</sub>-Spiegel im Plasma ( $p = 0,30$  in der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis).

### **3.10.1.3 Vitamin B<sub>1</sub> und BMI/relativer Gewichtsverlust**

Signifikante Unterschiede der Vitamin B<sub>1</sub>-Spiegel im Plasma bezogen auf Body Mass Index oder relativen Gewichtsverlust der Patienten wurden nicht gefunden.

### **3.10.1.4 Vitamin B<sub>1</sub> und NRS-Score**

Während zwischen Ernährungszustands- und NRS-Score der Patienten und der Höhe von Vitamin B<sub>1</sub> im Plasma kein signifikanter Zusammenhang bestand, lag bei Patienten mit höherem krankheitsbedingtem Stressfaktor Vitamin B<sub>1</sub> im Plasma signifikant niedriger (tau = -0,24, p=0,0069\*\* in der Kendallschen Rangkorrelation).

### **3.10.1.5 Vitamin B<sub>1</sub> und Ernährung**

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der anamnestischen Nahrungszusammensetzung und dem Vitamin B<sub>1</sub>-Spiegel im Plasma fand sich nicht.

Bei einer empfohlenen täglichen Aufnahme von mindestens 1,0 mg Vitamin B<sub>1</sub> lag die mittlere tägliche Aufnahme der Studienpatienten bei 3,9 mg mit einer Standardabweichung von 13,5 mg und einem Median von 1,3 mg. Die geringste tägliche B<sub>1</sub>-Aufnahme lag bei 0,6 mg, der höchste Wert betrug 101,4 mg.

Die Höhe der Gesamtaufnahme an Vitamin B<sub>1</sub> hatte keinen signifikanten Einfluss auf den B<sub>1</sub>-Plasmaspiegel (p=0,60 in der Spearmanschen Rangkorrelation).

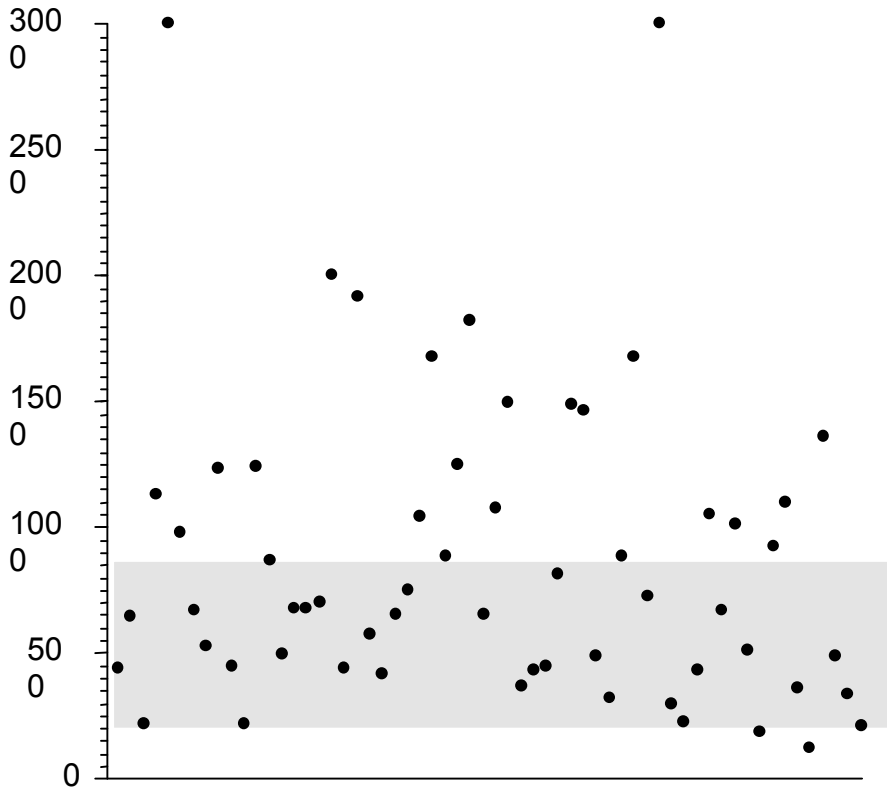
13 Patienten (21,7%) gaben an, zusätzlich zur normalen Ernährung Vitamin B<sub>1</sub>-haltige Präparate einzunehmen. Bei einem dieser Patienten lag auch unter Berücksichtigung der substituierten Menge die Vitamin B<sub>1</sub>-Gesamtaufnahme weiter unter der empfohlenen Mindestaufnahme, nur ein Patient erreichte durch die Substitution die Mindestaufnahme, die er ohne Nahrungsergänzung unterschritten hätte, während 11 Patienten auch ohne die Substitution bereits ausreichend Vitamin B<sub>1</sub> aufgenommen hätten. Dagegen bestand bei 12 der 47 Patienten, die kein Vitamin B<sub>1</sub> substituierten, eine Mangelversorgung.

Der Vitamin B<sub>1</sub>-Plasmaspiegel der Patienten ohne Substitution lag mit  $56,9 \pm 18,1 \mu\text{g/l}$  signifikant niedriger als bei Patienten mit B<sub>1</sub>-Substitution, bei denen der Spiegel im Mittel  $79,9 \pm 41,2 \mu\text{g/l}$  betrug (p=0,0060\* im U-Test nach Mann und Whitney).

### 3.10.2 Vitamin B<sub>12</sub>

Vitamin B<sub>12</sub> [pg/ml]

n=60



**Abbildung 8.** Vitamin B<sub>12</sub> im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

Die Höhe der Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel im Plasma der untersuchten Patienten zeigt Abbildung 8. Der Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel lag im Mittel bei  $870,3 \pm 615,3$  pg/ml, der Median betrug ebenfalls 615,3 pg/ml. Bei einem Normbereich zwischen 197 und 866 pg/ml wiesen 24 Patienten (40%) Werte oberhalb dieses Normbereiches auf und 2 Patienten (3,3%) hatten eine Unterversorgung.

#### 3.10.2.1 Vitamin B<sub>12</sub> und Demographie

Eine Geschlechts- oder Altersabhängigkeit der Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel im Plasma wurde nicht gefunden.

### **3.10.2.2 Vitamin B<sub>12</sub> und Diagnosen**

Die Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel im Plasma unterschieden sich zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen nicht signifikant ( $p=0,078$  in der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis).

### **3.10.2.3 Vitamin B<sub>12</sub> und BMI/relativer Gewichtsverlust**

Eine Abhängigkeit der Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel im Plasma vom Body Mass Index oder relativen Gewichtsverlust der Patienten wurde nicht gefunden.

### **3.10.2.4 Vitamin B<sub>12</sub> und NRS-Score**

Bei höherem Ernährungszustandsscore wurde ein signifikant höherer Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel im Plasma gemessen ( $p=0,042^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation). Ein Zusammenhang zwischen Stressfaktor oder NRS-Score fand sich dagegen nicht.

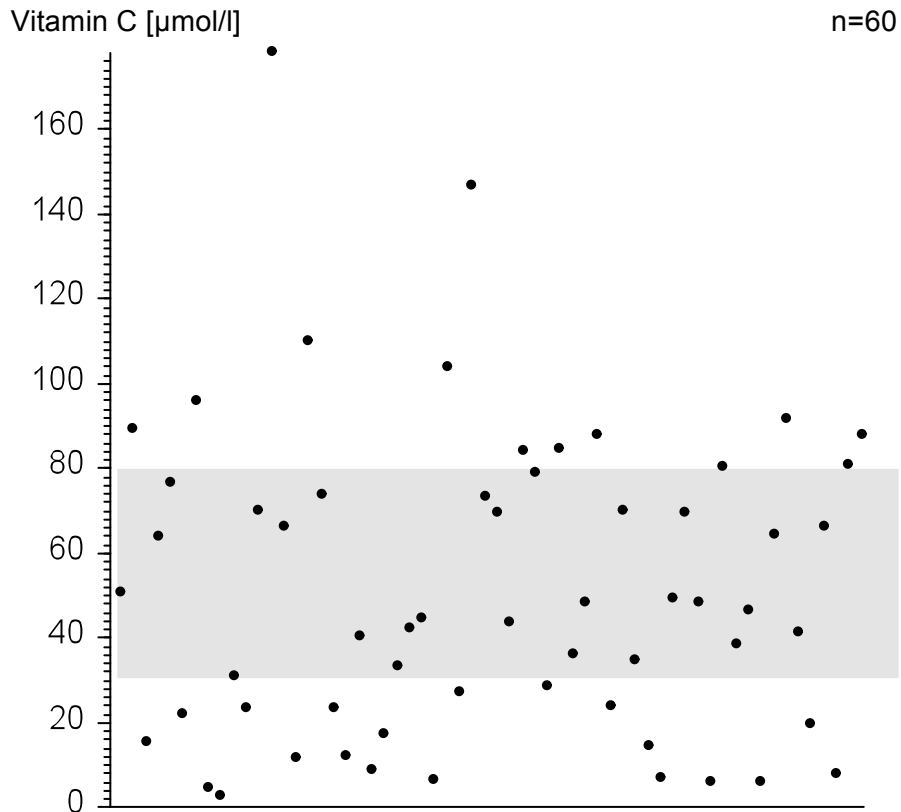
### **3.10.2.5 Vitamin B<sub>12</sub> und Ernährung**

Zwischen der anamnestisch ermittelten Nahrungszusammensetzung und der Höhe des Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegels im Plasma fand sich kein signifikanter Zusammenhang.

Die Vitamin B<sub>12</sub>-Aufnahme wurde anhand der Ernährungsprotokolle nicht erfasst. Allerdings gaben 13 Patienten (21,7%) an, Vitamin B<sub>12</sub> zu substituieren. Die mittlere täglich substituierte Menge betrug  $6,0 \pm 10,7 \mu\text{g}$ .

Die Substitution hatte keinen erkennbaren Einfluss auf den B<sub>12</sub>-Plasmaspiegel.

## 3.10.3 Vitamin C

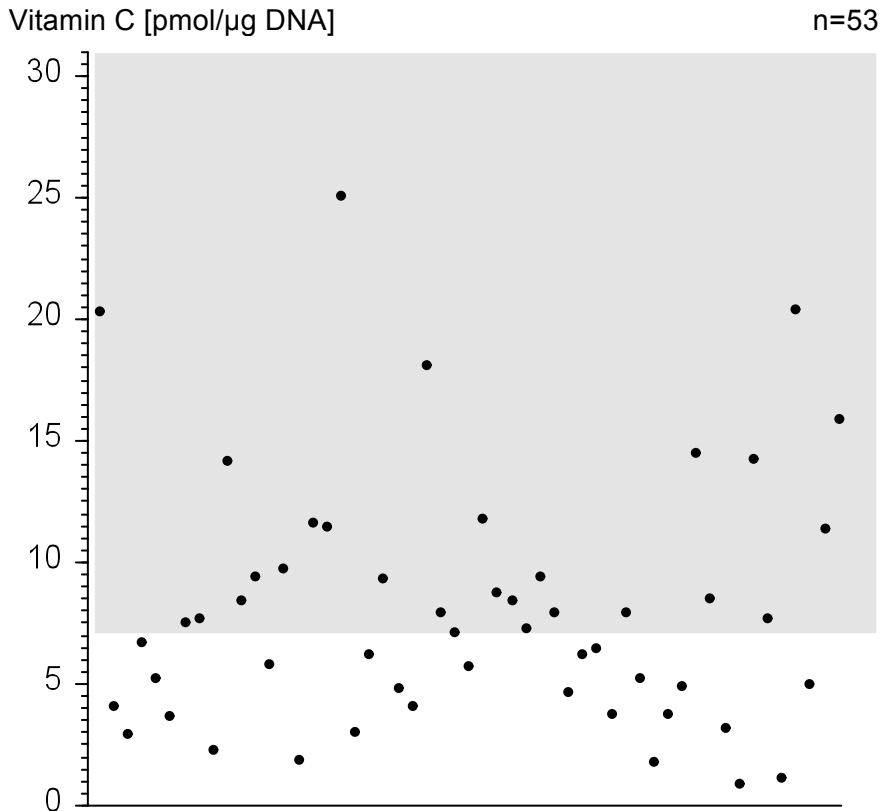


**Abbildung 9.** Vitamin C im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

Vitamin C wurde sowohl im Plasma als auch in der Buccalmucosa der Studienpatienten gemessen. Die Plasmaspiegel von Vitamin C sind in Abbildung 9 dargestellt. Der mittlere Vitamin C-Gehalt im Plasma betrug  $51,2 \pm 36,3 \mu\text{mol/l}$ , der Median lag bei  $45,3 \mu\text{mol/l}$ . Der Referenzbereich für Vitamin C im Plasma liegt bei  $30 - 80 \mu\text{mol/l}$ . Bei 33 Patienten wurde ein Plasmaspiegel innerhalb dieser Grenzen gemessen. 20 Patienten (33,3%) hatten Vitamin C-Spiegel unterhalb des Normbereichs, während bei 13 Patienten (21,6%) der Vitamin C-Gehalt sogar oberhalb der oberen Normgrenze lag.



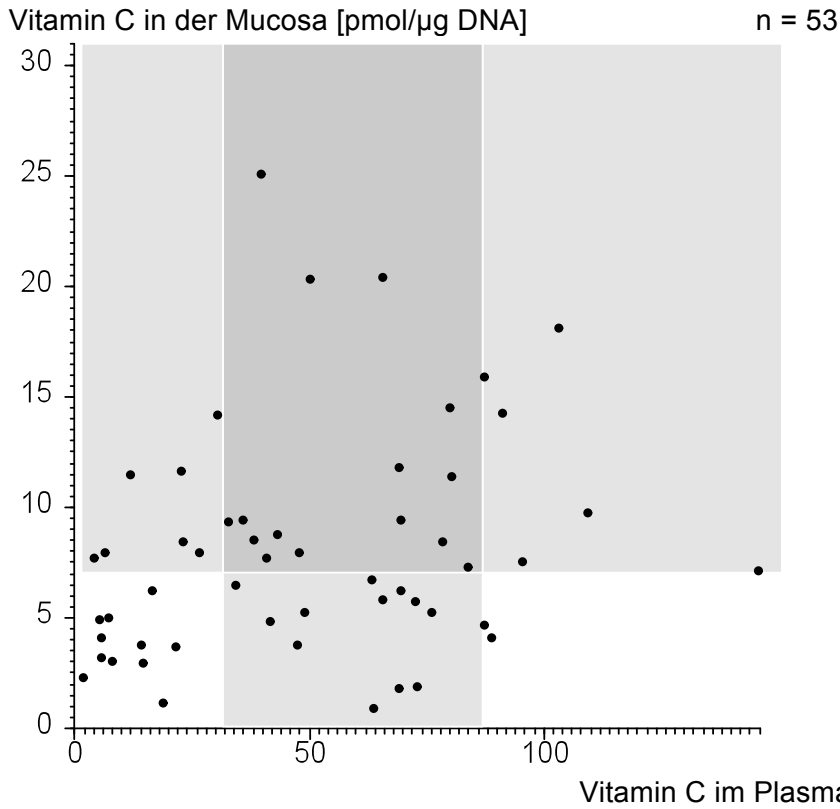
## Ergebnisse



**Abbildung 10.** Vitamin C in der Buccalmucosa. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

In Abbildung 10 ist die Höhe der Vitamin C-Spiegel in der Buccalmucosa für die 53 Patienten gezeigt, für die Werte ermittelt werden konnten. Der Vitamin C-Gehalt der Buccalmucosa betrug im Mittel  $8,0 \pm 5,2$  pmol Vitamin C pro  $\mu\text{g}$  DNA. Der Median lag bei 7,2 (68%-CI = 3,6 – 11,7) pmol/ $\mu\text{g}$ . Für den Vitamin C-Gehalt in der Buccalmucosa gilt ein Referenzbereich von 7,0 bis 31,0 pmol Vitamin C pro  $\mu\text{g}$  DNA. Im Normbereich lagen 28 Patienten (52,8%), 25 (47,2%) hatten Werte darunter. Spiegel oberhalb des Referenzbereiches wurden nicht beobachtet.

Je höher der Vitamin C-Spiegel im Plasma lag, desto höhere Spiegel wurden auch in der Buccalmucosa gemessen. Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant ( $\rho=0,30$ ,  $p=0,030^*$  in der Spearmanschen Rangkorrelation). Siehe hierzu Abbildung 11.



**Abbildung 11.** Vitamin C im Plasma und in der Buccalmucosa. Referenzbereiche durch Markierung gekennzeichnet.

### 3.10.3.1 Vitamin C und Demographie

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht der Patienten sowie dem Vitamin C-Gehalt in Plasma oder Buccalmucosa konnte nicht gefunden werden.

### 3.10.3.2 Vitamin C und Diagnosen

Zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen bestand kein signifikanter Unterschied der Plasma- oder Mucosaspiegel von Vitamin C.

### 3.10.3.3 Vitamin C und BMI/relativer Gewichtsverlust

Auch bezüglich BMI oder relativem Gewichtsverlust wurde kein Unterschied der Spiegel in Plasma oder Buccalmucosa gesehen.

### 3.10.3.4 Vitamin C und NRS-Score

Auch Ernährungszustand, krankheitsbedingter Stressfaktor oder NRS-Score hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Plasma- oder Buccalmucosaspiegel von Vitamin C.

### 3.10.3.5 Vitamin C und Ernährung

Die Zusammensetzung der Nahrung hatte keine signifikante Auswirkung auf die Plasma- oder Buccalmucosaspiegel von Vitamin C.

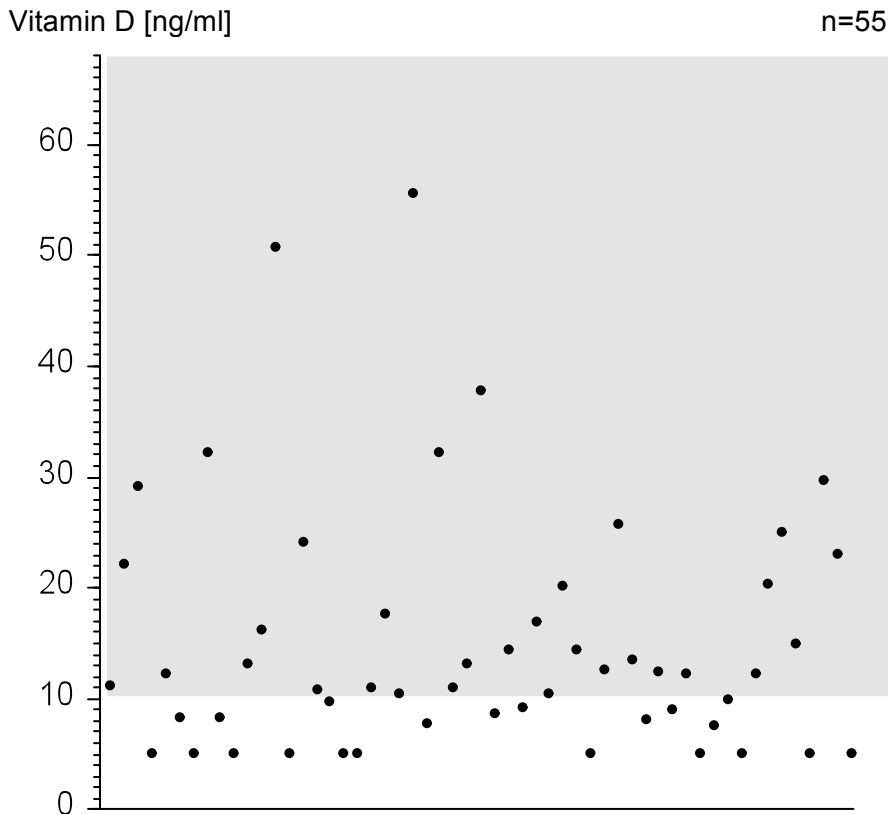
Anamnestisch wurde eine durchschnittliche tägliche Vitamin C-Aufnahme von  $324,5 \pm 356,5$  mg ermittelt, der Median betrug 225,6 mg. Die niedrigste ermittelte Aufnahme lag bei 45,09 mg täglich, die höchste bei 672,82 mg. Empfohlen wird eine tägliche Zufuhr von mindestens 100 mg Vitamin C.

Die zugeführte Menge an Vitamin C korrelierte signifikant mit der Höhe des Vitamin C-Plasmaspiegels ( $\rho=0,45$ ,  $p=0,0003^{***}$  in der Spearman'schen Rangkorrelation). Weiter wurden bei höherer Vitamin C-Zufuhr auch signifikant höhere Spiegel in der Buccalmucosa gemessen ( $\rho=0,33$ ,  $p=0,017^*$ ).

Eine Vitamin C-Zufuhr in Form von Nahrungsergänzungspräparaten gaben 16 Patienten (26,7%) an. Bei einem Patienten ergab sich auch unter Berücksichtigung der substituierten Dosis keine ausreichende Vitamin C-Gesamtaufnahme, während die übrigen 15 Patienten Vitamin C substituierten, obwohl sie schon über ihre normale Ernährung genügend Vitamin C zu sich nahmen. Wiederum 9 der 44 Patienten, die keine Vitamin C-Substitution durchführten, nahmen anamnestisch dagegen weniger als die empfohlene tägliche Mindestmenge mit der normalen Nahrung auf.

Der mittlere Vitamin C-Plasmaspiegel bei Patienten ohne Substitution lag mit  $44,6 \pm 35,8$   $\mu\text{mol/l}$  signifikant unter dem mittleren Spiegel der Patienten mit Vitamin C-Substitution, der  $69,3 \pm 32,2$   $\mu\text{mol/l}$  betrug ( $p=0,0065^{**}$  im U-Test nach Mann und Whitney). Die Mucosaspiegel wiesen dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Vitamin C-Substitution auf.

### 3.10.4 Vitamin D



*Abbildung 12. Vitamin D im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.*

Abbildung 12 lässt die Höhe der Vitamin D-Plasmaspiegel der Studienpatienten erkennen. Im Plasma lag der Vitamin D-Spiegel im Mittel bei 15,0 ng/ml, die Standardabweichung betrug 11,0 ng/ml, der Median 12,1 ng/ml. Innerhalb des Normbereichs zwischen 10 und 68 ng/ml lagen 34 Patienten (61,8%), 21 Patienten (38,2%) hatten Spiegel unterhalb des Normbereichs, Werte darüber wurden nicht gemessen.

#### 3.10.4.1 Vitamin D und Demographie

Die Vitamin D-Spiegel im Plasma wiesen keine Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht der Patienten auf.

#### 3.10.4.2 Vitamin D und Diagnosen

Zwischen den einzelnen Diagnosegruppen fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Vitamin D-Plasmaspiegel.

#### **3.10.4.3 Vitamin D und BMI/relativer Gewichtsverlust**

Sowohl BMI als auch relativer Gewichtsverlust der Patienten hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Vitamin D-Spiegel.

#### **3.10.4.4 Vitamin D und NRS-Score**

Der Stressfaktor der Patienten wies keinen Zusammenhang mit dem Vitamin D-Plasmaspiegel auf. Dagegen wurden bei schlechterem Ernährungszustand sowie höherem NRS-Score signifikant niedrigere Spiegel von Vitamin D im Plasma gemessen (tau=-0,25, p=0,0065\*\* bzw. tau=-0,214, p=0,0087\*\* in der Kendallschen Rangkorrelation).

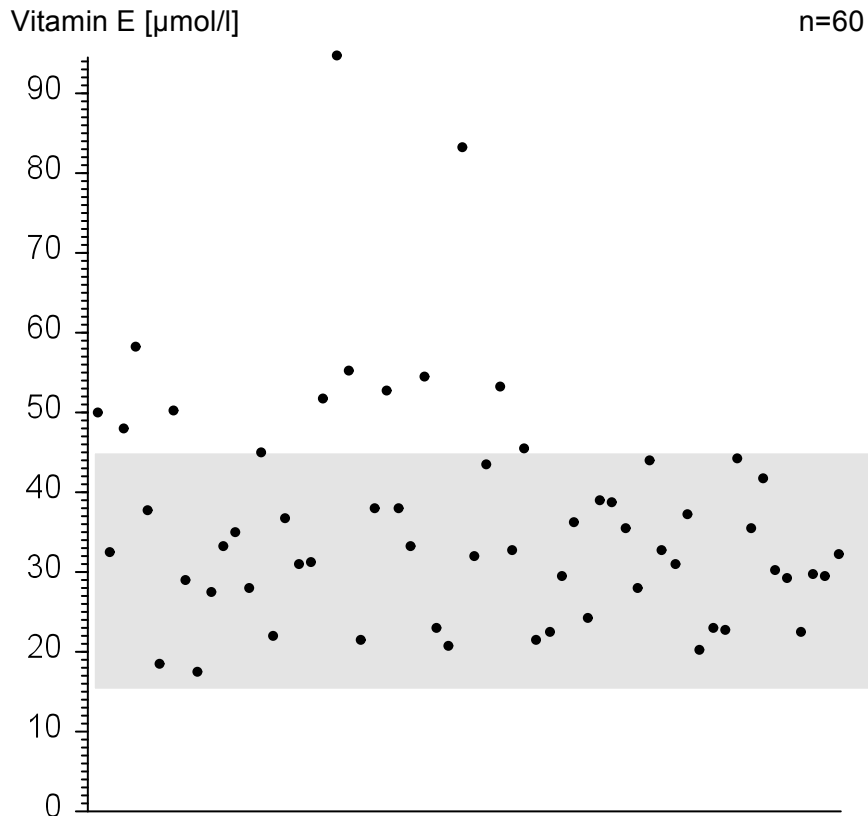
#### **3.10.4.5 Vitamin D und Ernährung**

Ein Zusammenhang zwischen anamnestisch erhobener Nahrungszusammensetzung und Vitamin D-Spiegel wurde nicht gefunden.

Aus den Ernährungsprotokollen liegen keine Daten über die tägliche Vitamin D-Aufnahme vor. Jedoch gaben 7 Patienten (11,7%) eine regelmäßige zusätzliche Einnahme Vitamin D-haltiger Nahrungsergänzungsmittel an. Die mittlere zugeführte Menge lag bei  $5,4 \pm 2,2 \mu\text{g}$ .

Die Substitution von Vitamin D hatte signifikant höhere Plasmaspiegel zur Folge (mittlerer Plasmawert bei Patienten ohne Substitution  $13,3 \pm 9,3 \text{ ng/ml}$ , mit Substitution  $23,7 \pm 15,4 \text{ ng/ml}$ , p=0,015\* im U-Test nach Mann und Whitney).

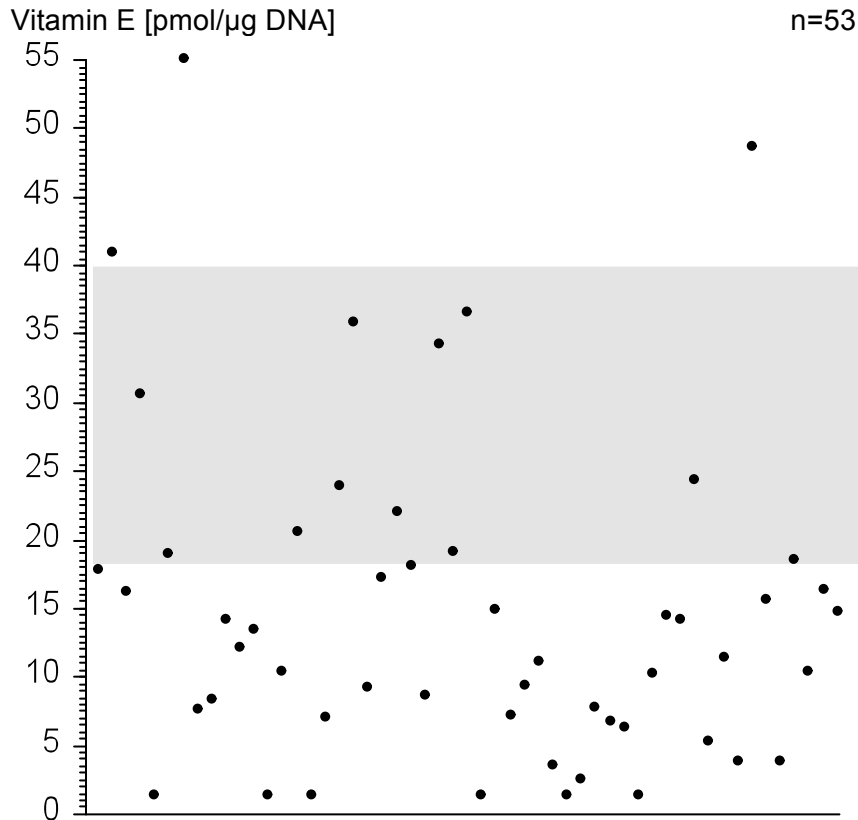
### 3.10.5 Vitamin E



**Abbildung 13.** Vitamin E im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

Vitamin E wurde sowohl im Plasma als auch in den Buccalmucosazellen der untersuchten Patienten gemessen. Die jeweiligen Plasmaspiegel von Vitamin E zeigt Abbildung 13. Im Mittel lag der Vitamin E-Plasmaspiegel bei  $36,3 \mu\text{mol/l}$ , die Standardabweichung betrug  $14,3 \mu\text{mol}$  und der Median  $32,8 \mu\text{mol}$ . Der Referenzbereich lag zwischen  $15$  und  $45 \mu\text{mol/l}$ . Eine Minderversorgung mit Plasmaspiegeln unterhalb des Referenzbereiches konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden,  $12$  Patienten ( $20\%$ ) lagen mit ihren Vitamin E-Spiegeln sogar über dem Referenzbereich.

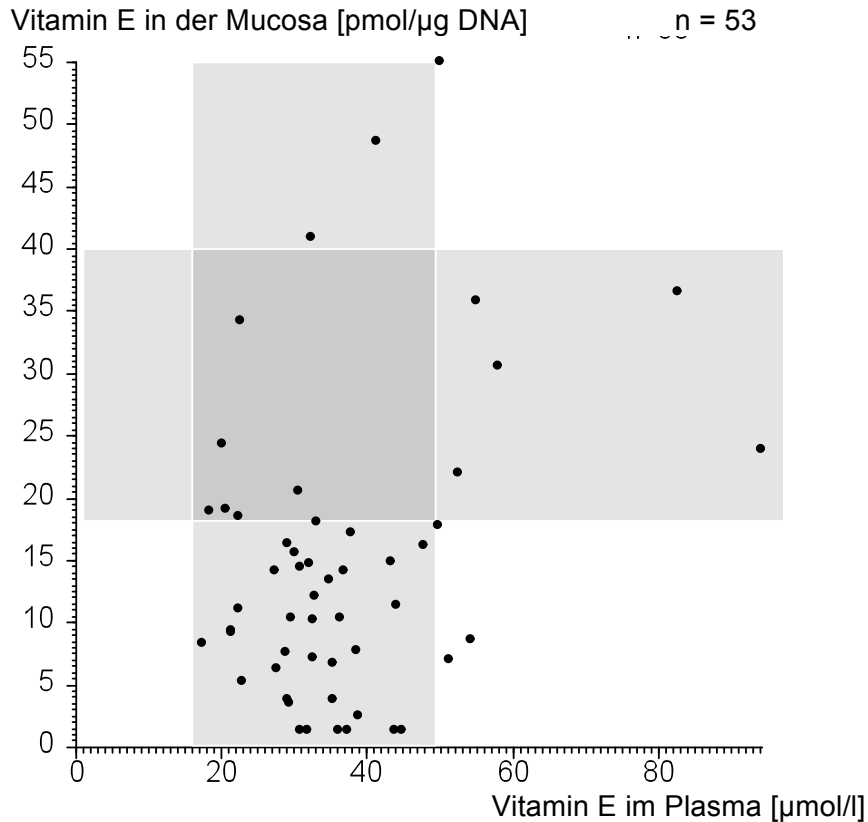
## Ergebnisse



**Abbildung 14.** Vitamin E in der Buccalmucosa. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

Die Vitamin E-Versorgung der Buccalmucosa von 53 Patienten ist in Abbildung 14 dargestellt. Dabei lag bei 6 Patienten (11,3%) der Messwert unterhalb der Nachweisgrenze, für diese Patienten wurde ein geschätzter Wert von 1,3 pmol/µg DNA verwendet. Der Mittelwert des Vitamin E-Spiegels betrug  $14,8 \pm 12,1$  pmol Vitamin E pro µg DNA, der Median lag bei 12,1 (68%-CI = 3,8 bis 23,4) pmol/µg DNA. Für Vitamin E in der Mucosa besteht ein Referenzbereich von 18,0 – 40,0 pmol/µg DNA. Damit lagen 38 Patienten (71,7%) mit ihrem Spiegel unterhalb des Referenzbereichs, während bei 3 Patienten (5,7%) sogar Werte darüber gemessen wurden.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Spiegeln im Plasma und der Buccalmucosa konnte nicht ermittelt werden.



*Abbildung 15. Vitamin E im Plasma und in der Buccalmucosa. Referenzbereiche durch Markierung gekennzeichnet.*

### 3.10.5.1 Vitamin E und Demographie

Mit höherem Alter der Patienten wurden signifikant höhere Vitamin E-Spiegel im Plasma gefunden ( $\rho=0,47$ ,  $p=0,0002^{***}$  in der Spearmanschen Rangkorrelation). Weitere Zusammenhänge zwischen Alter oder Geschlecht und der Höhe von Vitamin E in Plasma oder Buccalmucosa wurden nicht gesehen.

### 3.10.5.2 Vitamin E und Diagnosen

Patienten mit Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes wiesen signifikant höhere Vitamin E-Spiegel im Plasma auf als Patienten der übrigen Diagnosegruppen ( $p=0,0039^{**}$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis).

Die Spiegel in der Buccalmucosa zeigten dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen.



### **3.10.5.3 Vitamin E und BMI/relativer Gewichtsverlust**

Sowohl die Plasma- als auch die Mucosaspiegel von Vitamin E zeigten keine Abhängigkeit vom BMI oder relativen Gewichtsverlust der Patienten.

### **3.10.5.4 Vitamin E und NRS-Score**

Auch Ernährungszustandsscore, krankheitsbedingter Stressfaktor oder NRS-Score hatten keinen Einfluss auf die Plasma- oder Buccalmucosaspiegel.

### **3.10.5.5 Vitamin E und Ernährung**

Bei niedrigerem ermitteltem Energiebedarf der Patienten wurde ein signifikant höherer Vitamin E-Gehalt im Plasma gefunden ( $\tau = -0,22$ ,  $p = 0,011^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

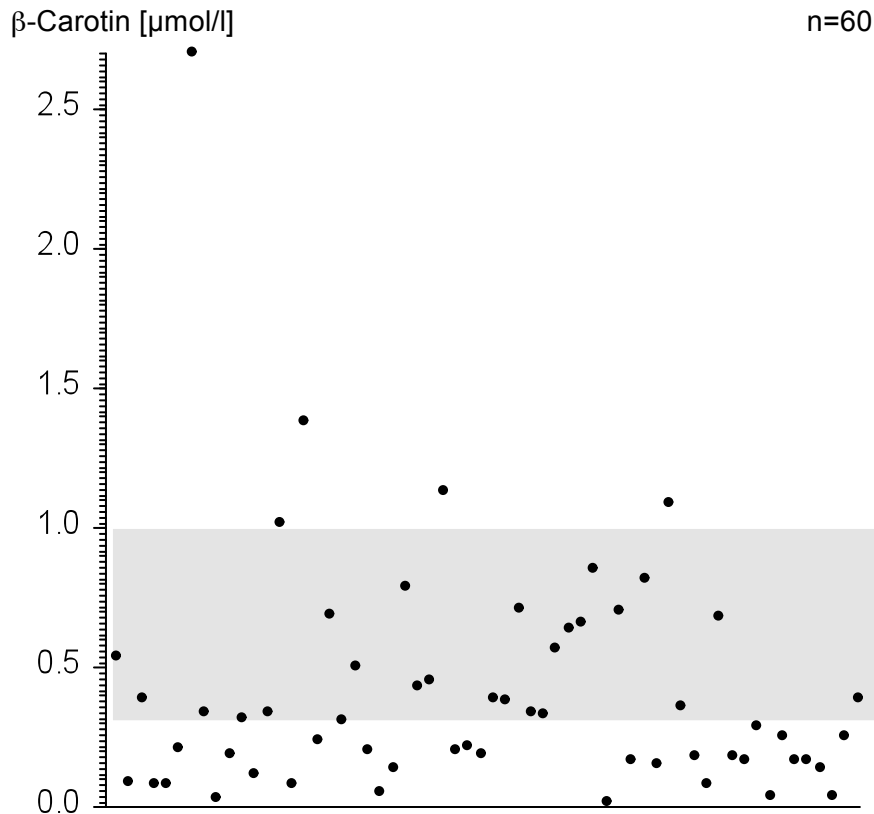
Anhand der Ernährungsprotokolle wurde eine mittlere tägliche Aufnahme an Vitamin E von  $29,6 \pm 67,7$  mg ermittelt. Der Median betrug 13,9 mg. Die anamnestische mittlere Tagesdosis lag zwischen 2,7 und 383,9 mg. Es wird eine tägliche Aufnahme von mindestens 12 mg Vitamin E empfohlen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der aufgenommenen Menge an Vitamin E und dem Gehalt in Plasma oder Buccalmucosa konnte nicht gefunden werden.

Für 14 Patienten (23,3%) wurde eine zusätzliche Einnahme von Vitamin E-haltigen Präparaten ermittelt. Die Mehrheit der Patienten ohne Substitution, nämlich 28 von 46, nahm mit der täglichen Nahrung nicht ausreichend Vitamin E auf, führte jedoch keine Substitution durch. Immerhin 8 der substituierenden Patienten erreichten dadurch eine ausreichende Gesamtaufnahme, während 6 Patienten Vitamin E-haltige Präparate einnahmen, obwohl sie bereits mit der täglichen Nahrung ausreichend versorgt waren.

Die Plasmaspiegel der Patienten ohne Substitution lagen mit  $32,9 \pm 9,9$   $\mu\text{mol/l}$  signifikant unter denen der substituierten Patienten, die einen mittleren Plasmaspiegel von  $47,2 \pm 20,4$   $\mu\text{mol/l}$  aufwiesen ( $p = 0,0069^{**}$  im U-Test nach Mann und Whitney).

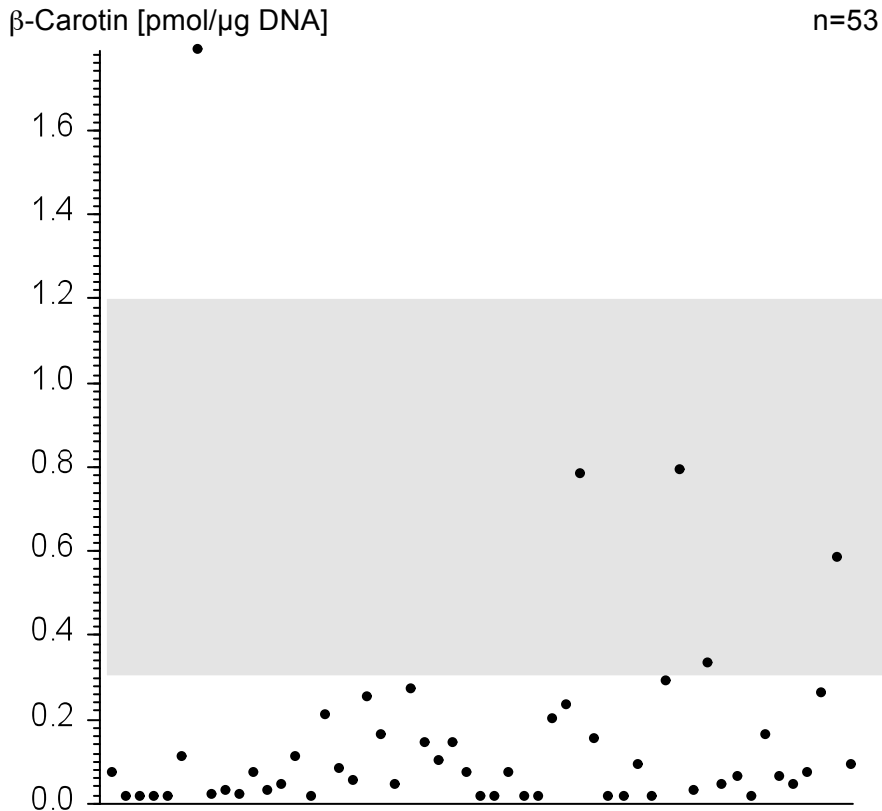
Eine Abhängigkeit der Mucosaspiegel von der Substitution wurde nicht gefunden.

3.10.6  $\beta$ -Carotin

**Abbildung 16.**  $\beta$ -Carotin im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

Auch  $\beta$ -Carotin wurde im Plasma und in der Buccalmucosa bestimmt. Die Höhe der  $\beta$ -Carotin-Spiegel im Plasma ist Abbildung 16 zu entnehmen. Hier wurde ein mittlerer Spiegel von  $0,4 \mu\text{mol/l}$  gefunden, die Standardabweichung lag ebenfalls bei  $0,4 \mu\text{mol/l}$ , der Median bei  $0,3 \mu\text{mol/l}$ . Ausgehend von einem Referenzbereich zwischen  $0,3$  und  $1,0 \mu\text{mol/l}$  lagen  $30$  der  $60$  Patienten ( $50\%$ ) mit ihrem Spiegel unterhalb dieses Bereiches,  $5$  Patienten ( $8,3\%$ ) dagegen zeigten Spiegel, die sogar oberhalb davon lagen.

## Ergebnisse

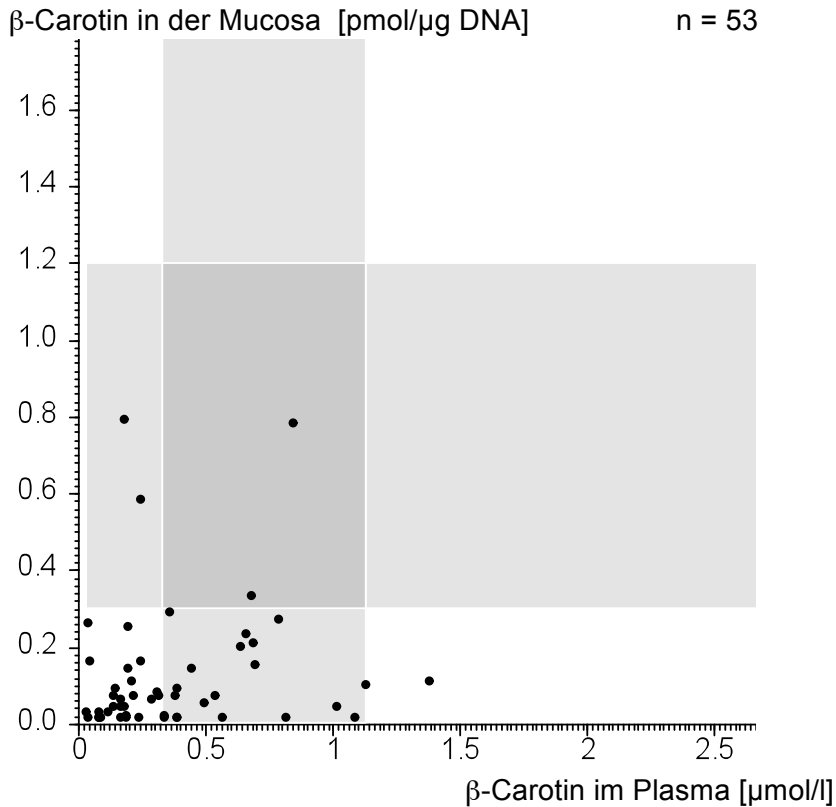


*Abbildung 17.  $\beta$ -Carotin in der Buccalmucosa. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.*

Die  $\beta$ -Carotin-Spiegel in der Buccalmucosa sind in Abbildung 17 gezeigt. Die Werte von 12 Patienten (22,6%) lagen unterhalb der Nachweisgrenze und wurden daher mit 0,015 pmol/ $\mu$ g DNA geschätzt. Im Mittel lag das  $\beta$ -Carotin in der Buccalmucosa bei  $0,15 \pm 0,28$  pmol/ $\mu$ g DNA mit einem Median von 0,7 (68%-CI = 0,02 – 0,24) pmol/ $\mu$ g DNA. Der Referenzbereich lag zwischen 0,3 und 1,2 pmol/ $\mu$ g DNA. Davon ausgehend lagen 48 Patienten (90,6%) mit ihrem Wert unterhalb dieses Bereiches, während bei einem Patienten ein Wert darüber gemessen wurde.

Bei höherem  $\beta$ -Carotin-Spiegel im Plasma wurde auch ein signifikant höherer Wert in der Buccalmucosa gemessen (tau=0,22, p=0,020\* in der Kendallschen Rangkorrelation).

## Ergebnisse



*Abbildung 18.*  $\beta$ -Carotin im Plasma und in der Buccalmucosa. Referenzbereiche durch Markierung gekennzeichnet.

### 3.10.6.1 $\beta$ -Carotin und Demographie

Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit der Plasma- oder Mucosaspiegel konnte nicht gefunden werden.

### 3.10.6.2 $\beta$ -Carotin und Diagnosen

Die einzelnen Diagnosegruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Höhe der jeweiligen Plasma- oder Mucosaspiegel von  $\beta$ -Carotin.

### 3.10.6.3 $\beta$ -Carotin und BMI/relativer Gewichtsverlust

Auch BMI oder der relative Gewichtsverlust zeigten keinen erkennbaren Einfluss auf die Höhe der Spiegel in Plasma oder Buccalmucosa.

#### **3.10.6.4 $\beta$ -Carotin und NRS-Score**

Sowohl bei erhöhtem krankheitsbedingtem Stressfaktor als auch bei höherem NRS-Score wurden signifikant niedrigere  $\beta$ -Carotinspiegel im Plasma gemessen ( $\tau=-0,22$ ,  $p=0,013^*$  bzw.  $\tau=-0,21$ ,  $p=0,020^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

Ein Einfluss des Ernährungszustandsscores auf den Plasmaspiegel wie auch jeglicher Zusammenhang mit dem Spiegel in der Mucosa wurde nicht gefunden.

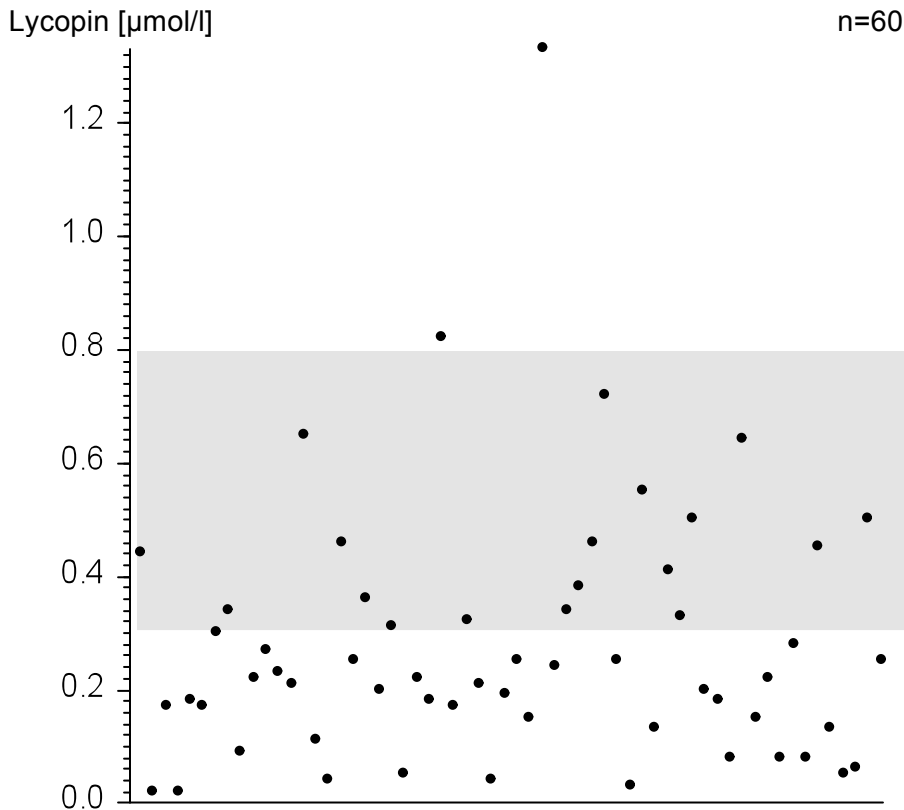
#### **3.10.6.5 $\beta$ -Carotin und Ernährung**

Die Zusammensetzung der Ernährung hatte keinen Einfluss auf die Spiegel in Plasma oder Buccalmucosa.

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle erbrachte eine mittlere tägliche Gesamtcarotinaufnahme von  $6,04 \pm 4,5$  mg mit einem Median von 4,6 mg. Dabei schwankte die interindividuelle tägliche Aufnahme zwischen 1,1 und 23,1 mg. Eine Differenzierung der verschiedenen Carotinoide wie  $\beta$ -Carotin, Lycopin oder Lutein war dabei nicht möglich. 8 Patienten (13,3%) gaben darüber hinaus eine zusätzliche Einnahme  $\beta$ -carotinhaltiger Präparate an. Die substituierte Menge lag bei durchschnittlich 2,8 mg.

Insgesamt fand sich ein geringfügiger aber signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der täglichen Aufnahme an Carotinoiden insgesamt und dem Spiegel von  $\beta$ -Carotin im Plasma ( $\tau = 0,18$ ,  $p = 0,037^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation). Eine Abhängigkeit des Buccalmucosaspiegels von der täglich aufgenommenen Menge wurde dagegen nicht gefunden. Auch wurde zwischen Patienten mit und ohne Substitution ein Unterschied weder in Bezug auf die Plasma- noch auf die Mucosaspiegel gesehen.

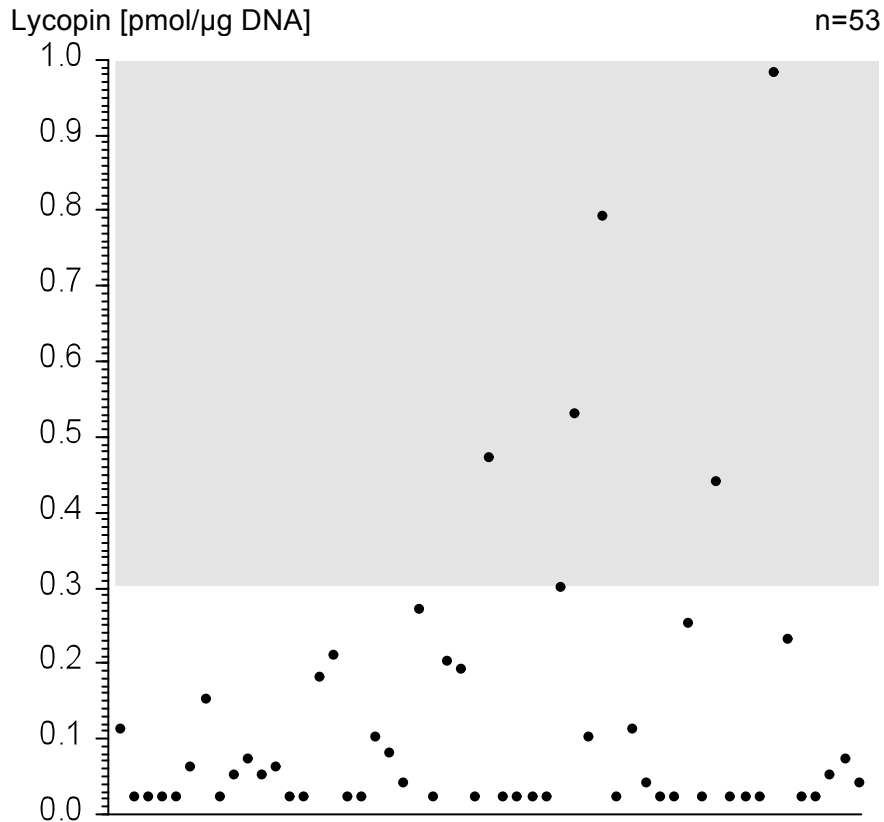
## 3.10.7 Lycopin



**Abbildung 19.** Lycopin im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

Lycopin wurde ebenfalls im Plasma sowie in den Zellen der Mundschleimhaut bestimmt. Die dabei ermittelten Plasmaspiegel sind in Abbildung 19 dargestellt. Im Mittel lag der Plasmaspiegel von Lycopin bei  $0,3 \mu\text{mol/l}$ , die Standardabweichung betrug  $0,2 \mu\text{mol/l}$ , der Median ebenfalls  $0,2 \mu\text{mol/l}$ . Der Referenzbereich beträgt für Lycopin  $0,3 - 0,8 \mu\text{mol/l}$ . Damit lagen 39 Patienten (65%) mit ihrem Wert unter der Untergrenze, während bei 2 Patienten (3,3%) ein Wert oberhalb der Obergrenze gemessen wurde.

## Ergebnisse

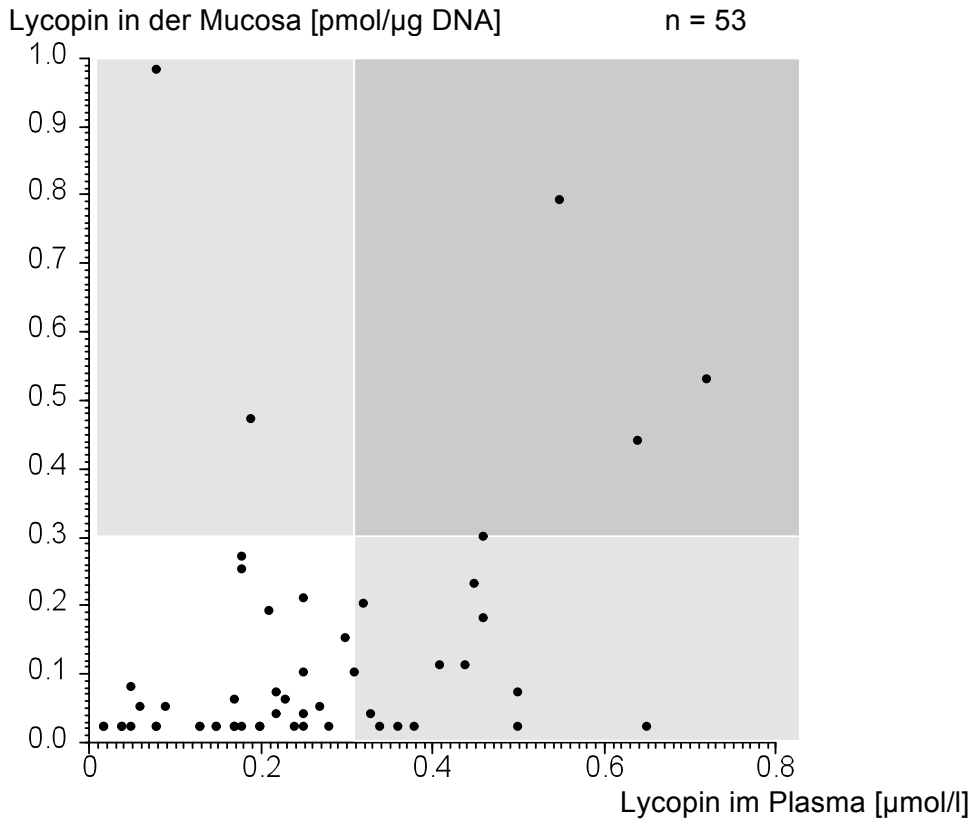


**Abbildung 20.** Lycopin in der Buccalmucosa. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

In Abbildung 20 sind die ermittelten Lycopinwerte in der Buccalmucosa der 53 Patienten, bei denen eine Messung möglich war, aufgetragen. Bei 21 Patienten (39,6%) lag der Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze, für diese Patienten wurde ein geschätzter Spiegel von 0,02  $\mu\text{mol/l}$  angesetzt. Es fand sich ein Mittelwert von  $0,126 \pm 0,195$  pmol/ $\mu\text{g DNA}$  mit einem Median von 0,04 pmol/ $\mu\text{g DNA}$ . In der Buccalmucosa beträgt der Referenzbereich für Lycopin 0,3 – 1,0 pmol/ $\mu\text{g DNA}$ . Davon ausgehend fand sich bei 47 Patienten (88,7%) ein Wert unterhalb des Referenzbereichs. Eine besonders gute Versorgung, die sich durch Spiegel oberhalb des Referenzbereichs ausdrücken würde, wurde bei keinem der 53 Patienten gefunden.

Bei höheren Plasmaspiegeln wurden auch signifikant höhere Buccalmucosaspiegel gemessen ( $\text{tau}=0,30$ ,  $p=0,0014^{**}$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

## Ergebnisse



*Abbildung 21. Lycopin im Plasma und in der Buccalmucosa. Referenzbereiche durch Markierung gekennzeichnet.*

### 3.10.7.1 Lycopin und Demographie

Die Lycopinspiegel im Plasma zeigten keine Abhängigkeiten von Alter oder Geschlecht der Studienpatienten. Der Gehalt in der Buccalmucosa lag bei Männern mit  $0,10 \pm 0,20$  pmol/μg DNA signifikant unter dem der Frauen mit  $0,16 \pm 0,19$  pmol/μg DNA ( $p=0,047^*$  im U-Test nach Mann und Whitney). Das Alter hatte auch hier dagegen keinen Einfluss.

### 3.10.7.2 Lycopin und Diagnosen

Signifikante Unterschiede der Lycopinspiegel in Plasma und Mucosa konnten zwischen den einzelnen Diagnosegruppen nicht ermittelt werden.

### 3.10.7.3 Lycopin und BMI/relativer Gewichtsverlust

Ein Einfluss von Body Mass Index oder relativem Gewichtsverlust wurde nicht gesehen.



### **3.10.7.4 Lycopin und NRS-Score**

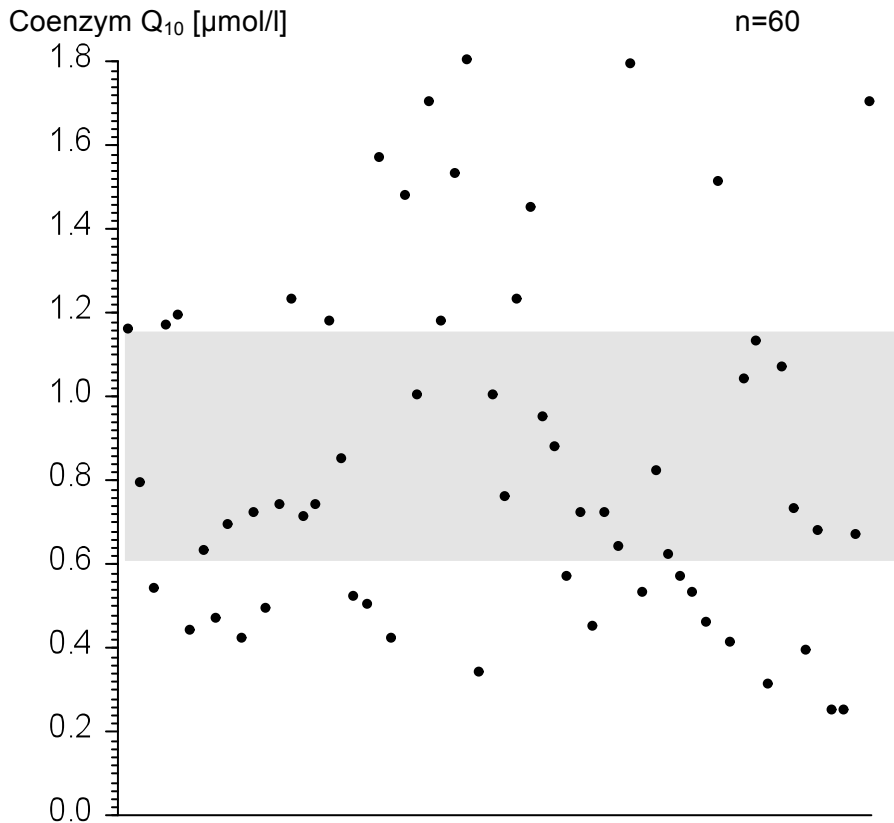
Während der Ernährungszustandsscore keinen Einfluss auf Plasma- oder Mucosaspiegel hatte, wurden dagegen bei höherem krankheitsbedingtem Stressfaktor sowie höherem NRS-Score signifikant niedrigere Lycopinspiegel im Plasma gemessen ( $\tau=-0,35$ ,  $p=0,0001^{***}$  bzw.  $\tau=-0,28$ ,  $p=0,0015^{**}$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

Einfluss auf die Mucosaspiegel hatten jedoch auch krankheitsbedingter Stressfaktor und NRS-Score nicht.

### **3.10.7.5 Lycopin und Ernährung**

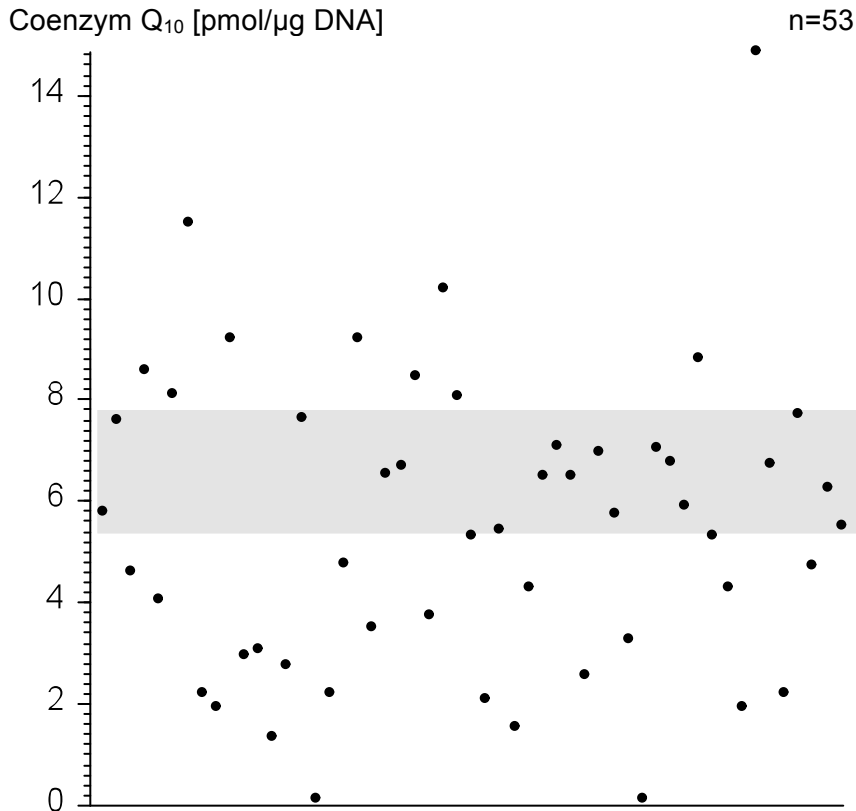
Die anamnestisch ermittelte Nahrungszusammensetzung hatte keinen relevanten Einfluss auf den Plasma- oder Buccalmucosagehalt an Lycopin.

Die Ernährungsprotokolle liefern keine Daten zur täglichen Zufuhr an Lycopin. Auch konnte anamnestisch keine Einnahme lycopinhaltiger Nahrungsergänzungsmittel ausgemacht werden, so dass weitere statistische Untersuchungen hier nicht erfolgen können.

3.10.8 Coenzym Q<sub>10</sub>

**Abbildung 22.** Coenzym Q<sub>10</sub> im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

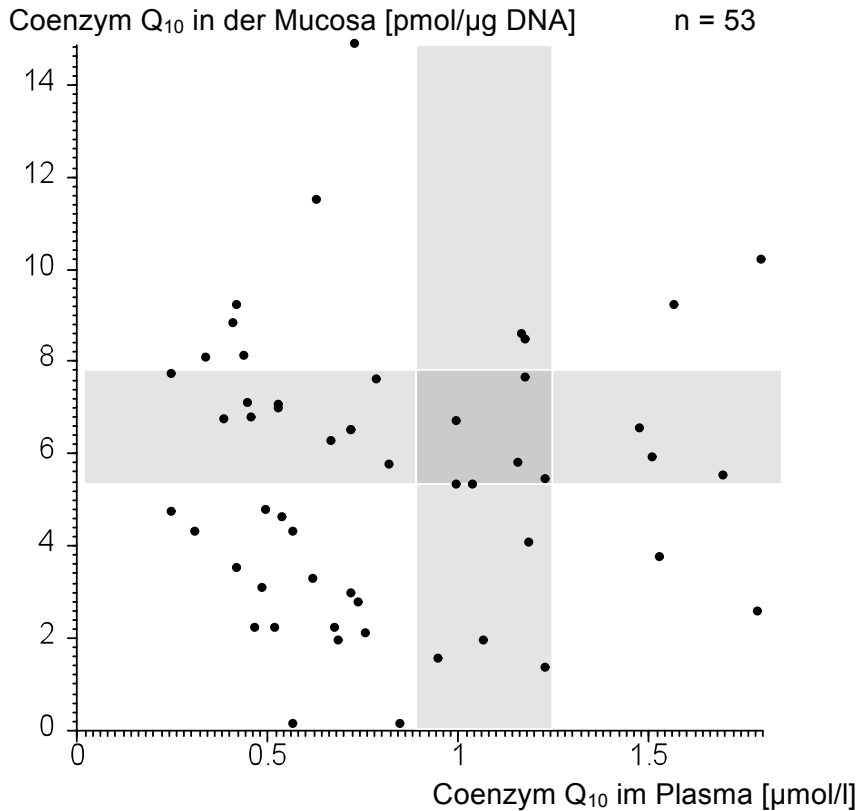
Auch Coenzym Q<sub>10</sub> wurde sowohl im Plasma als auch in der Buccalmucosa der Studienpatienten gemessen. Die Plasmaspiegel zeigt Abbildung 22. Im Plasma wurde ein mittlerer Spiegel von 0,9  $\mu\text{mol/l}$  gemessen mit einer Standardabweichung von 0,2  $\mu\text{mol/l}$ , auch der Median lag bei 0,2  $\mu\text{mol/l}$ . Für Coenzym Q<sub>10</sub> im Plasma beträgt der Referenzbereich 0,60 – 1,16  $\mu\text{mol/l}$ . 20 Patienten (33,3%) lagen mit ihren Spiegeln unter dem Referenzbereich, 15 Patienten (25%) dagegen darüber.



**Abbildung 23.** Coenzym Q<sub>10</sub> in der Buccalmucosa. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

In Abbildung 23 sind die ermittelten Coenzym Q<sub>10</sub>-Spiegel in den Buccalmucosazellen von 53 Patienten dargestellt. Hier lag bei 2 Patienten (3,8%) der Spiegel unter der Nachweisgrenze, er wurde mit 0,13 pmol Coenzym Q<sub>10</sub> pro µg DNA geschätzt. Der Spiegel lag im Mittel bei  $5,47 \pm 2,95$  pmol/µg DNA, der Median betrug 5,49 (68%-CI = 2,19 – 8,08) pmol/µg DNA. In der Mucosa liegt der Referenzbereich für Coenzym Q<sub>10</sub> zwischen 5,3 und 7,8 pmol/µg DNA. Bei 24 Patienten (45,3%) wurde ein Wert unter der unteren Grenze dieses Referenzbereichs gemessen, 10 Patienten (18,9%) lagen mit ihrem Wert über der Obergrenze.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe der Spiegel in Plasma und Buccalmucosa fand sich nicht.



*Abbildung 24. Coenzym Q<sub>10</sub> im Plasma und in der Buccalmucosa. Referenzbereiche durch Markierung gekennzeichnet.*

### 3.10.8.1 Coenzym Q<sub>10</sub> und Demographie

Alter oder Geschlecht der Studienpatienten ließen keinen Einfluss auf die Höhe der Coenzym Q<sub>10</sub>-Spiegel in Plasma oder Mucosa erkennen.

### 3.10.8.2 Coenzym Q<sub>10</sub> und Diagnosen

Zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen wurde kein relevanter Unterschied der Plasma- oder Buccalmucosaspiegel festgestellt.

### 3.10.8.3 Coenzym Q<sub>10</sub> und BMI/relativer Gewichtsverlust

Weder Plasma- noch Mucosaspiegel von Coenzym Q<sub>10</sub> zeigte eine signifikante Abhängigkeit von BMI oder relativem Gewichtsverlust der untersuchten Patienten.

### 3.10.8.4 Coenzym Q<sub>10</sub> und NRS-Score

Krankheitsbedingter Stressfaktor, Ernährungszustands- oder NRS-Score ließen keinen signifikanten Zusammenhang mit Coenzym Q<sub>10</sub> im Plasma oder der Buccalmucosa erkennen.

### 3.10.8.5 Coenzym Q<sub>10</sub> und Ernährung

Die anamnestisch ermittelte Nahrungszusammensetzung hatte keinen Einfluss auf Plasma- oder Buccalmucosaspiegel.

Die Ernährungsprotokolle lieferten keine Daten bezüglich der täglichen Coenzym Q<sub>10</sub>-Zufuhr. Auch gaben nur 2 Patienten (3,3%) die Substitution Coenzym Q<sub>10</sub>-haltiger Nahrungsergänzungspräparate an, die tägliche Dosis dabei betrug 13,8 bzw. 17,5 mg. Diese beiden Patienten hatten tendentiell eher niedrige Plasma- sowie höhere Buccalmucosaspiegel, ohne dass jedoch ein signifikanter Zusammenhang bestand.

### 3.10.9 Folsäure

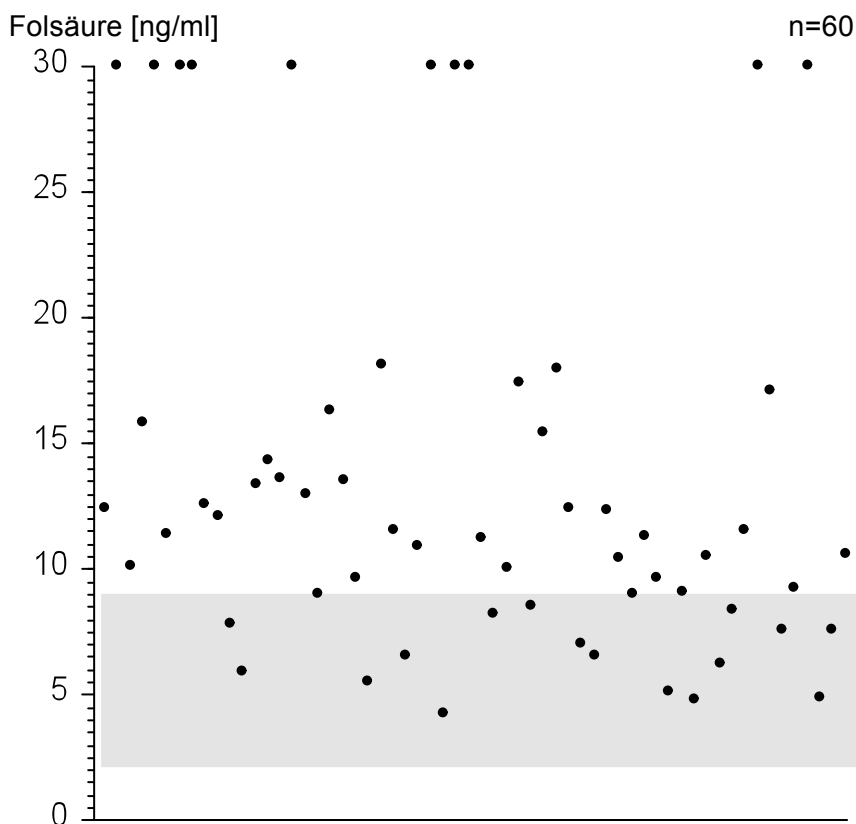


Abbildung 25. Folsäure im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.

Für die Folsäurewerte im Plasma wurde ein Mittelwert von 13,8 ng/ml gemessen, die Standardabweichung lag bei 8,1 ng/ml, der Median bei 11,4 ng/ml. Die Spiegel sind in Abbildung 25 dargestellt. Bei einem Referenzbereich von 2,0 bis 9,1 ng/ml Folsäure im Plasma konnte kein Folsäuremangel in Form von Werten unterhalb des Referenzbereichs dokumentiert werden. 41 Patienten (68,3%) wiesen sogar Spiegel oberhalb der oberen Normgrenze auf.

### **3.10.9.1 Folsäure und Demographie**

Alter oder Geschlecht der Studienpatienten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Folsäure im Plasma.

### **3.10.9.2 Folsäure und Diagnosen**

Patienten aus der Gruppe der unteren gastrointestinalen Tumoren wiesen signifikant niedrigere Folsäurespiegel im Plasma auf als Patienten der anderen Gruppen ( $p=0,0071^{**}$  aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis).

### **3.10.9.3 Folsäure und BMI/relativer Gewichtsverlust**

Der Folsäurespiegel im Plasma ließ keine Abhängigkeit von Body Mass Index oder relativem Gewichtsverlust erkennen.

### **3.10.9.4 Folsäure und NRS-Score**

Einfluss von Ernährungszustandsscore, Stressfaktor oder NRS-Score auf die Höhe der Folsäure im Plasma wurde nicht gefunden.

### **3.10.9.5 Folsäure und Ernährung**

Patienten mit niedrigerem Energiebedarf wiesen signifikant höhere Folsäurespiegel im Plasma auf ( $\tau=-0,18$ ,  $p=0,047^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

Anamnestisch wurde eine tägliche Zufuhr an Folsäure in Höhe von im Mittel 192,7  $\mu\text{g}$  bei einer Standardabweichung von 159,2  $\mu\text{g}$  und einem Median von 133,7  $\mu\text{g}$  erhoben. Die geringste tägliche Zufuhr betrug 50,5  $\mu\text{g}$  Folsäure, die höchste 879,9  $\mu\text{g}$ . Eine minimale Aufnahme von 400  $\mu\text{g}$  pro Tag wird empfohlen.

Bei höherer Zufuhr an Folsäure wurden signifikant höhere Plasmaspiegel gemessen ( $\tau=0,19$ ,  $p=0,032^*$  in der Kendallschen Rangkorrelation).



Patienten (16,7%) Werte unterhalb des Referenzbereiches, während 15 Patienten (25%) mit Werten über der oberen Grenze eine gute Zinkversorgung zeigten.

### **3.10.10.1 Zink und Demographie**

Alter oder Geschlecht der Studienpatienten zeigten keine erkennbare Abhängigkeit vom Zinkspiegel im Plasma.

### **3.10.10.2 Zink und Diagnosen**

Der Zinkspiegel wies keinen eindeutigen Unterschied zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen auf.

### **3.10.10.3 Zink und BMI/relativer Gewichtsverlust**

Eine Abhängigkeit des Zinkspiegels von BMI oder relativem Gewichtsverlust der Patienten konnte nicht gefunden werden.

### **3.10.10.4 Zink und NRS-Score**

Zwischen Ernährungszustandsscore, krankheitsbedingtem Stressfaktor oder NRS-Score und dem Zinkspiegel im Plasma bestand keine erkennbare Abhängigkeit.

### **3.10.10.5 Zink und Ernährung**

Die anamnestisch ermittelte Zusammensetzung der Nahrung hatte keinen Einfluss auf die Höhe des Zinkspiegels.

Anamnestisch wurde eine mittlere tägliche Zinkzufuhr von 14,2 mg mit einer Standardabweichung von 6,8 mg und einem Median von 12,8 mg gefunden. Die kleinste täglich aufgenommene Zinkmenge betrug 4,9 mg, die größte 33,6 mg. Empfohlen wird eine tägliche Zinkzufuhr von mindestens 10 mg.

Die Höhe der täglich zugeführten Menge an Zink zeigte keinen Einfluss auf den Plasmagehalt von Zink.

12 Patienten (20%) gaben an, Zink zusätzlich zur normalen Ernährung zu substituieren. Nur ein Patient konnte durch die Substitution eine nicht genügende Aufnahme mit der normalen Ernährung ausgleichen, bei einem Patienten lag die Gesamtaufnahme auch unter Einberechnung der substituierten Dosis unter der Mindestzufuhr. Dagegen nahmen 10 Patienten zinkhaltige Präparate ein, obwohl sie bereits mit der normalen Nah-

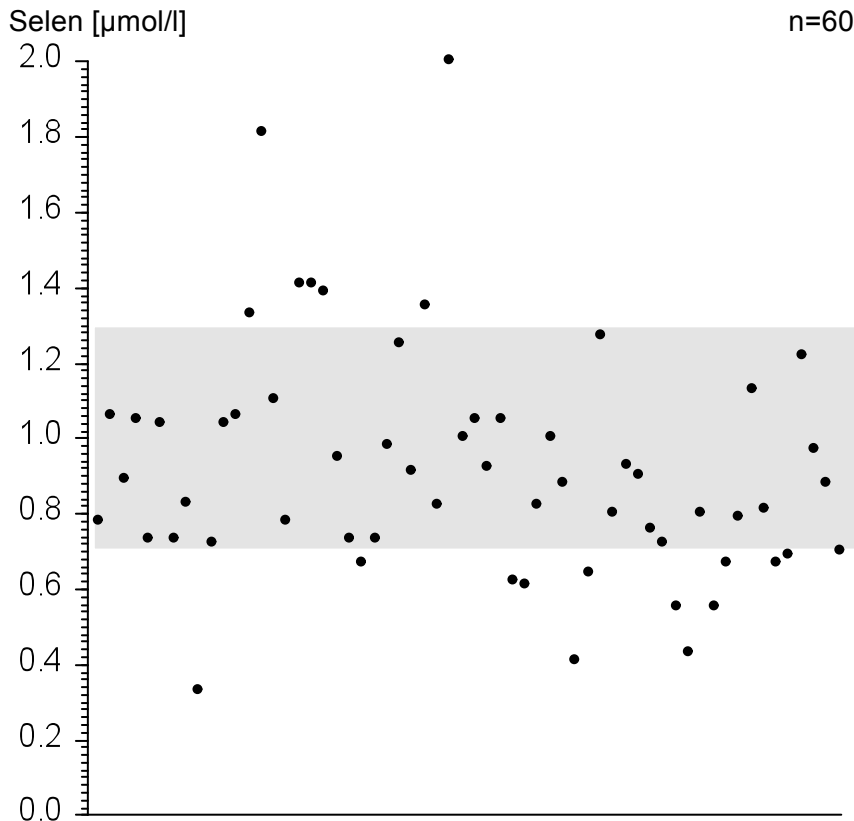


## Ergebnisse

zung ausreichend Zink zuführten. Von den 48 Patienten ohne Substitution nahmen nur 31 die empfohlene Mindestmenge oder mehr auf.

Patienten ohne Substitution hatten keine signifikant unterschiedlichen Zinkspiegel im Vergleich mit Patienten, die zusätzlich Zink substituierten.

### 3.10.11. Selen



*Abbildung 27. Selen im Plasma. Referenzbereich durch Markierung gekennzeichnet.*

Die im Plasma gemessenen Selenspiegel sind in Abbildung 27 aufgetragen. Für Selen wurde ein Mittelwert von 0,9 µmol/l errechnet. Die Standardabweichung betrug 0,3 µmol/l, der Median 0,9 µmol/l. Der Referenzbereich für Selen im Plasma beträgt 0,7 – 1,3 µmol/l. 12 der 60 Patienten (20%) wiesen Werte unterhalb der Untergrenze auf, 7 Patienten (11,7%) dagegen lagen mit ihrem Selenspiegel über dem Referenzbereich.

#### 3.10.11.1 Selen und Demographie

Ein Alters- oder Geschlechtseinfluss auf den Selenspiegel im Plasma konnte nicht gefunden werden.

#### **3.10.11.2 Selen und Diagnosen**

Die Patienten der einzelnen Diagnosegruppen unterschieden sich in ihren jeweiligen Selenspiegeln nicht relevant.

#### **3.10.11.3 Selen und BMI/relativer Gewichtsverlust**

Body Mass Index oder relativer Gewichtsverlust hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Höhe der Selenspiegel der Patienten.

#### **3.10.11.4 Selen und NRS-Score**

Patienten mit höherem krankheitsbedingten Stressfaktor zeigten signifikant niedrigere Selenspiegel ( $\tau=-0,23$ ,  $p=0,0093^{**}$  in der Kendallschen Rangkorrelation). Ernährungszustands- oder NRS-Score hatten dagegen keine erkennbare Auswirkung.

#### **3.10.11.5 Selen und Ernährung**

Die Nahrungszusammensetzung zeigte keinen Einfluss auf den Selengehalt im Plasma. Die Aufnahme von Selen wurde durch die Ernährungsprotokolle nicht erfasst. Jedoch konnte für 12 Patienten eine Einnahme selenhaltiger Nahrungsergänzungspräparate ermittelt werden. Die mittlere substituierte Menge betrug dabei  $64,9 \pm 82,5 \mu\text{g}$ . Die Spiegel der Patienten mit und ohne Selensubstitution unterschieden sich allerdings nicht signifikant voneinander.

### **3.11 Übersicht Mikronährstoffe**

Die umseitigen Tabellen 17 und 18 sollen nochmals einen Überblick über die zu den einzelnen Mikronährstoffen in Plasma und Buccalmucosa gefundenen Zusammenhänge geben.

	B <sub>1</sub>	B <sub>12</sub>	C	D	E	Carotin	Lycopin	CoQ <sub>10</sub>	Folsäure	Zink	Selen
Alter	0,91	0,60	0,95	0,47	<b>0,0002***</b>	0,20	0,17	0,083	0,54	0,53	0,96
Geschlecht	0,38	0,92	0,38	0,18	0,57	0,10	0,55	0,15	0,34	0,17	0,97
Diagnosen	0,30	0,078	0,91	0,20	<b>0,0039**</b>	0,71	0,29	0,33	<b>0,0071**</b>	0,86	0,64
BMI	0,41	0,62	0,17	0,62	0,25	0,24	0,67	0,38	0,25	0,42	0,94
rel. Gew.verl.	0,11	0,35	0,43	0,58	0,27	0,17	0,11	0,56	0,051	0,056	0,66
Ernährung	0,72	<b>0,042*</b>	0,20	<b>0,0065**</b>	0,11	0,24	0,31	0,25	0,29	0,078	0,82
Stress	<b>0,0069**</b>	0,27	0,35	0,53	0,87	<b>0,013*</b>	<b>0,0001***</b>	0,62	0,057	0,39	<b>0,0093**</b>
NRS-Score	0,096	0,17	0,11	<b>0,0087**</b>	0,22	<b>0,020*</b>	<b>0,0015**</b>	0,39	0,058	0,46	0,34
Zufuhr	0,60	0,14	<b>0,0003***</b>	-	0,34	<b>0,037*</b>	-	0,075	0,032*	0,17	0,096
Substitution	<b>0,0060*</b>	0,15	<b>0,0065**</b>	<b>0,015*</b>	<b>0,0069**</b>	0,62	-	0,078	<b>0,0018**</b>	0,63	0,12
BMC	-	-	<b>0,030*</b>	-	0,37	<b>0,020*</b>	<b>0,0014**</b>	0,60	-	-	-

**Tabelle 19.** Statistische Zusammenhänge zu Mikronährstoffen im Plasma. Angegeben sind jeweils die errechneten p-Werte. Signifikanzen sind hervorgehoben. B<sub>1</sub> = Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub> = Vitamin B<sub>12</sub>, C = Vitamin C, D = Vitamin D, E = Vitamin E, Carotin =  $\beta$ -Carotin, CoQ<sub>10</sub> = Coenzym Q<sub>10</sub>, rel. Gew.verl. = relativer Gewichtsverlust, Ernährung = Ernährungszustand, Stress = krankheitsbedingter Stressfaktor, Zufuhr = Vitaminzufuhr, BMC = Buccalmucosa.

	Vitamin C	Vitamin E	$\beta$ -Carotin	Lycopin	Coenzym Q <sub>10</sub>
Alter	0,80	0,56	0,54	0,25	0,57
Geschlecht	0,56	0,75	0,57	<b>0,047*</b>	0,35
Diagnosen	0,72	0,13	0,20	0,56	0,73
BMI	0,56	0,80	0,27	0,17	0,46
relativer Gewichtsverlust	0,34	0,14	0,11	0,064	0,50
Ernährungszustand	0,12	0,93	0,36	0,37	0,12
krankheitsbedingter Stressfaktor	0,49	0,13	0,42	0,44	0,49
NRS-Score	0,12	0,30	0,21	0,82	0,077
Vitaminzufuhr	<b>0,017*</b>	0,58	0,55	-	0,54
Substitution	0,77	0,21	0,74	-	0,61
Plasma	<b>0,030*</b>	0,37	<b>0,020*</b>	<b>0,0014**</b>	0,60

**Tabelle 20.** Statistische Zusammenhänge zu Mikronährstoffen in der Buccalmucosa. Angegeben sind jeweils die errechneten p-Werte. Signifikanzen sind hervorgehoben.

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war die Erhebung des Mikronährstoffstatus mangelernährter Patienten am Katharinenhospital Stuttgart. Die Messung der Mikronährstoffe erfolgte dabei einerseits im Plasma zur Erfassung der extrazellulären Versorgungslage, bei ausgewählten Substanzen zusätzlich auch in Zellen der Mundschleimhaut, um Informationen über die intrazelluläre Versorgungslage zu erhalten. Ergänzend wurde das Ernährungsverhalten der Studienteilnehmer während der letzten vier Wochen vor der Untersuchung mit Hilfe eines retrospektiven Ernährungsprotokolls erfasst.

Von Januar bis April 2005 wurden auf den vier an der Studie beteiligten Stationen des Zentrums für Innere Medizin insgesamt 771 Aufnahmen verzeichnet. Nach Abzug der während des Studienzeitraums wiederholt aufgenommenen Patienten sowie derer mit Vorliegen von Ausschlusskriterien verblieben 420 Patienten, von denen mittels Nutritional Risk Screening Score nach Kondrup für 88 Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung ermittelt wurde. Der Anteil potentiell mangelernährter Patienten lag mit 21% im Erwartungsbereich, nachdem andere Studien für Deutschland einen Anteil von 10 – 50% bei Aufnahme in ein Krankenhaus Mangelernährter ermittelt hatten.

### 4.1 Demographie

Mit einem Altersmittelwert von 59,1 Jahren waren die in die Studie eingeschlossenen Patienten eher älter. Einerseits ist ein höheres Alter erwiesenermaßen ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Mangelernährung. Andererseits weist das internistische Patientenkollektiv per se ein höheres Alter auf, und aus diesem Patientenkollektiv wurden die Studienpatienten rekrutiert.

Männliche und weibliche Patienten waren etwa gleich stark repräsentiert, und auch bezüglich der Altersverteilung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen. Somit konnte hinter einem eventuell gefundenen Alterseinfluss nicht etwa ein verkappter Geschlechtseinfluss stehen oder umgekehrt.

Mit 50% waren Tumoren des Gastrointestinaltraks die vorherrschenden Malignome der Studienpatienten. Dies ist mit darauf zurückzuführen, dass zwei der vier an der Studie beteiligten Stationen auf die Behandlung von — auch malignen — Erkrankungen des Magen-Darmtraktes spezialisiert waren. Da zudem die beiden übrigen Stationen nahezu

rein onkologische Stationen waren verwundert nicht, dass mit 76,7% mehr als drei Viertel der Studienpatienten an einem Malignom litten. Allerdings erhöht ein Tumorleiden auch das Risiko für das Vorliegen einer Mangelernährung erheblich, so dass gerade diese Patienten besonderer Aufmerksamkeit bezüglich ihres Ernährungsstatus bedürfen.

### **4.2 Elemente und Ergebnisse des Nutritional Risk Screening Scores**

Als Test auf Vorliegen einer Mangelernährung wurde in dieser Untersuchung der Nutritional Risk Screening Score nach Kondrup benutzt. Dabei werden jeweils Ernährungsstatus und krankheitsbedingter Stress der Patienten bewertet, wobei in die Beurteilung des Ernährungszustandes der Body Mass Index, der relative Gewichtsverlust während der vergangenen vier Wochen sowie die Nahrungszufuhr innerhalb der letzten Woche einfließen. Aus der Summe der Punkte für Ernährungszustand und krankheitsbedingtem Stress ergibt sich eine Gesamtpunktzahl, wobei ab 3 Punkten und mehr von einem deutlich erhöhten Risiko für eine Mangelernährung ausgegangen werden muss.

Mangelernährung wird allgemein mit einem eher kachektischen, untergewichtigen Erscheinungsbild gleichgesetzt. Im Kontrast dazu fand sich bei nur 22% der Studienteilnehmer ein Body Mass Index unter  $18,5 \text{ kg/m}^2$ , was definitionsgemäß als untergewichtig gilt. Fast ebenso viele Patienten, nämlich knapp 17%, erfüllten mit einem BMI von  $25 \text{ kg/m}^2$  und mehr die Kriterien von Übergewicht oder sogar Adipositas. Daraus folgt, dass der Body Mass Index allein kein geeignetes Kriterium zur Erkennung von Mangelernährung sein kann, da durchaus auch adipöse Patienten eine Mangelernährung aufweisen können. Bemerkenswerterweise wiesen auch die drei Patienten mit dem höchsten relativen Gewichtsverlust — alle drei hatten angegeben, in den vier Wochen vor Krankenhausaufnahme 25% und mehr an Gewicht verloren zu haben — zum Zeitpunkt der Aufnahme noch einen Body Mass Index zwischen  $20$  und  $25 \text{ kg/m}^2$  auf und waren somit formal normalgewichtig. Dagegen hatte die Patientin mit dem mit nur  $12,2 \text{ kg/m}^2$  niedrigsten BMI im Feld in den vergangenen Wochen überhaupt keinen Gewichtsverlust zu beklagen.

Dass starker Gewichtsverlust nicht unbedingt mit niedrigem BMI einhergeht und umgekehrt ist auch daran zu sehen, dass die Patientengruppe mit oberen gastrointestinalen Tumoren einerseits mit im Mittel  $19,5 \text{ kg/m}^2$  den niedrigsten BMI, andererseits mit 4% nur den geringsten relativen Gewichtsverlust aller nach Diagnosen unterteilten Gruppen zu verzeichnen hatte. Zur Abschätzung einer Mangelernährung sollten daher immer

sowohl Body Mass Index als auch der relative Gewichtsverlust in den letzten Wochen herangezogen werden.

Generell sind vermeintlich signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen (Malignome des oberen vs. unteren Gastrointestinums, sonstige Malignome, nicht-onkologisch Erkrankte) zurückhaltend zu bewerten, da es sich jeweils nur um Gruppen mit geringen Fallzahlen handelt.

Die Bewertung des Ernährungszustandes streute breiter als die des krankheitsbedingten Stressfaktors (Ernährungszustandsscore von 1 bei einem, 2 bei 27 Patienten, EZ-Score von 3 bei 32 Patienten, während 87% einen Stressfaktor von 1 boten). Dabei flossen in die Bewertung des Ernährungszustandes retrospektiv viel mehr die besser objektivierbaren Parameter Body Mass Index und relativer Gewichtsverlust ein, während eine eventuelle Verringerung der Nahrungsaufnahme während der letzten Woche von den meisten Patienten der Studie nur schwer quantifiziert werden konnte. Dass mit 87% bei der großen Mehrheit der Patienten der Stressfaktor identisch bei 1 lag ist sicher auf das vorselektionierte Patientenkollektiv von vier peripheren internistischen Stationen zurückzuführen. Nicht oder nur geringfügig Erkrankte, die einen Score von 0 erhalten würden, finden sich hier kaum, während die für einen höheren krankheitsbedingten Stressscore geforderten Erkrankungen eher auf chirurgischen oder sogar Intensivstationen zu suchen sind.

### **4.3 Patientenliegedauer**

Die stationäre Verweildauer der Studienpatienten betrug durchschnittlich etwas über 10 Tage. Die einzelnen Diagnosegruppen wiesen Unterschiede bezüglich der Liegezeit auf. Allgemein könnte man erwarten, dass Tumorpatienten bedingt durch komplizierte Krankheitsverläufe generell eine höhere Liegedauer als nicht-onkologisch Erkrankte aufweisen. Dies konnte nur insofern bestätigt werden, als dass die Patienten mit nicht-gastrointestinalen Tumoren in der Tat eine um durchschnittlich 4 Tage längere Verweildauer hatten als die Patienten, die nicht an einem Malignom litten. Die Patienten mit Tumoren sowohl des oberen wie auch des unteren Gastrointestinums dagegen verweilten im Durchschnitt deutlich kürzer im Krankenhaus. Von diesen Patienten unterzog sich allerdings zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein großer Teil einer zyklischen Chemotherapie, in deren Rahmen die einzelnen Krankenhausaufenthalte, falls keine Komplikationen auftreten, jeweils eher kurz sind.

Eine mit einem besonders hohen oder niedrigen Body Mass Index einhergehende Liegezeitverlängerung konnte, wie eigentlich zu erwarten gewesen wäre, hier nicht gezeigt werden. Dagegen konnte der bereits aus Voruntersuchungen bekannte Zusammenhang zwischen hohem relativem Gewichtsverlust vor Aufnahme und höherer Krankenhausverweildauer auch durch die aktuellen Daten belegt werden. Weiter ging auch ein höherer NRS-Score mit einer signifikant verlängerten Liegedauer einher. Dies belegt die Erkenntnis, dass Malnutrition einen längeren Krankenhausaufenthalt und damit auch einen deutlich erhöhten Ressourcenverbrauch der betroffenen Patienten zur Folge hat. Dieser nicht zuletzt im DRG-Zeitalter relevante Umstand sollte entschieden dazu führen, der Erkennung und Behebung von Mangelernährung im Krankenhaus mehr Aufmerksamkeit zu widmen als dies im Klinikalltag bislang der Fall ist.

### **4.4 Ernährungsanamnese**

Zur Analyse der Ernährungsgewohnheiten der Studienpatienten erfolgte anhand eines Ernährungsprotokolls die Erfassung der Zufuhr verschiedener Nahrungsmittel während der letzten vier Wochen vor der Krankenhausaufnahme. Computergestützt wurde aus diesen Angaben die Höhe der Zufuhr einzelner Nahrungsbestandteile ermittelt. Weiter wurden unter Berücksichtigung von Alter, Größe, Gewicht und Aktivität der individuelle Energiebedarf sowie die tatsächliche Energiezufuhr errechnet. Für die männlichen Patienten ergab sich ein durchschnittlicher Energiebedarf von ca. 2120 kcal, für die weiblichen Patienten von ca. 1640 kcal. Der Bedarf lag damit im Rahmen der Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), die für Männer zwischen 51 und 65 Jahren bei geringer körperlicher Aktivität, wie sie bei Kranken zu erwarten ist, einen Bedarf von 2200 kcal und ab 65 Jahren von 2000 kcal angibt, für Frauen dagegen zwischen 51 und 65 Jahren einen Bedarf von 1800 kcal und ab 65 Jahren noch von 1600 kcal. Die ermittelte Energieaufnahme der Studienteilnehmer lag dagegen im Durchschnitt deutlich höher, nämlich für die männlichen Patienten bei ca. 2710 kcal und für die Frauen bei ca. 2210 kcal. Somit ergab sich für Männer wie für Frauen im Durchschnitt ein deutlicher Energieüberschuss, wenngleich 15 Patienten ein Energiedefizit von bis zu 1250 kcal aufwiesen. Unklar bleibt, weshalb die Patienten trotz eines formalen Energieüberschusses mehrheitlich an Gewicht verloren und/oder einen erniedrigten BMI aufwiesen. Möglicherweise ist der tatsächliche Energiebedarf im Einzelfall erkrankungsbedingt höher anzusetzen als der verwendete errechnete Wert, so dass die

Patienten trotz rechnerischem Energieüberschuss ihren in Wirklichkeit noch darüber liegenden Bedarf mehrheitlich nicht decken konnten. Andererseits sind die anhand der Ernährungsprotokolle gewonnenen Daten unter Vorbehalt zu betrachten, da es sich um eine retrospektive Abschätzung der Ernährungsgewohnheiten handelt. Dabei ist es denkbar, dass Patienten ihren tatsächlichen Nahrungskonsum im Nachhinein überschätzen und höher angeben.

Der Fettanteil der Nahrung lag unter den Studienpatienten im Mittel bei ca. 37% und damit über dem empfohlenen Anteil von 30%. Dabei kamen Frauen dieser Empfehlung mit einem Fettanteil von 35% noch eher nach als Männer mit einem Fettanteil von sogar 40%. Für Proteine wird ein Anteil an der Gesamtenergiezufuhr von 10 – 15% empfohlen, mit durchschnittlich 14% lag der Eiweißanteil der untersuchten Patienten somit im Rahmen der Empfehlungen. Mit einem Kohlenhydratanteil von ca. 46% blieb dieser dagegen unter den allgemein empfohlenen 55 – 60% der Gesamtenergiezufuhr. Gleiches galt für den Ballaststoffgehalt der Nahrung. Hier wird eine tägliche Aufnahme von mindestens 30g empfohlen, die Studienpatienten nahmen dagegen im Schnitt nur 26g Ballaststoffe am Tag zu sich.

Bezüglich der Energieaufnahme unterschieden sich die Patienten der einzelnen Diagnosegruppen nicht signifikant voneinander. Dagegen konnte gezeigt werden, dass bei höherem krankheitsbedingtem Stressfaktor sowohl die Energieaufnahme als auch der Energieüberschuss signifikant erniedrigt waren, und analog dazu ging ein höherer NRS-Score ebenfalls mit einer geringeren Energieaufnahme einher. Unabhängig von der Art der Erkrankung ging bei den untersuchten Patienten also mit zunehmender Erkrankungsschwere die Energieaufnahme unter unveränderter relativer Zusammensetzung der Nahrung zurück. Dadurch nimmt das Risiko einer Malnutrition zu mit der Gefahr einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes bis hin zur Ausbildung eines Circulus vitiosus.



## 4.5 Die Mikronährstoffe im Einzelnen

### 4.5.1 Vitamin B<sub>1</sub>

Die Versorgungslage für Vitamin B<sub>1</sub> stellte sich bei den untersuchten Patienten durchweg gut dar, in keinem Fall fand sich eine Plasmakonzentration unterhalb des Normbereiches. Ein manifester Vitamin B<sub>1</sub>-Mangel ist in westlichen Industrienationen vor allem eine Erscheinung des chronischen Alkoholismus [McIntosh et al., 2004]. Dabei werden sowohl die Resorption als auch der Metabolismus von Thiamin beeinträchtigt [Singleton et al., 2001]. Dass bei keinem der Studienpatienten ein Vitamin B<sub>1</sub>-Mangel nachgewiesen werden konnte, überrascht insofern, als dass bei immerhin fünf Patienten ein chronischer Alkoholabusus dokumentiert war. Für Nordamerika beschreiben Studien einen marginalen Thiaminmangel bei immerhin 15 – 30% der Bevölkerung [Lee et al., 2000].

Die gefundenen Korrelationen lassen keine eindeutige Schlussfolgerungen zu: so nahmen ältere Patienten zwar signifikant weniger Vitamin B<sub>1</sub> mit der Nahrung zu sich, der Plasmaspiegel zeigte dagegen keine altersabhängigen Schwankungen. Weiter boten Patienten, die Thiamin substituierten, höhere Spiegel als Patienten ohne Substitution, gleichzeitig konnte jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der gesamten Vitamin B<sub>1</sub>-Zufuhr und der Konzentration im Plasma gefunden werden. Allerdings hatten Patienten mit höherem krankheitsbedingtem Stressfaktor sowie höherem NRS-Score eine erniedrigte Vitamin B<sub>1</sub>-Zufuhr zu Protokoll gegeben, und tatsächlich korrelierte höherer krankheitsbedingter Stress signifikant mit niedrigeren Plasmaspiegeln. Ein Zusammenhang zwischen Thiaminmangel und chronischen Erkrankungen ist bekannt, etwa bei der Herzinsuffizienz [Witte et al., 2001].

Für Thiamin wie auch für die übrigen Mikronährstoffe gilt, dass die Ergebnisse der Messungen im Plasma insgesamt dadurch beeinträchtigt sind, dass die entsprechenden Blutentnahmen für die verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten am Tag erfolgten. Die Plasmaspiegel sind je nach Abstand zur letzten Nahrungszufuhr gewissen Schwankungen unterworfen. Für zukünftige Arbeiten ist diesbezüglich eine strengere Standardisierung zu fordern, etwa Blutabnahmen bei allen Patienten nüchtern zur selben Uhrzeit. Die anamnestischen Angaben zu Nahrungsmenge und -zusammensetzung, woraus die Höhe der Vitaminzufuhr mit der normalen Nahrung errechnet

errechnet wurde, weisen weiter eine methodenbedingte Unschärfe auf, da die Studienteilnehmer retrospektiv zu Fehleinschätzung, vor allem Überschätzung der Nahrungsmenge neigen. Auch ist eine Verfälschung der Angaben im Sinne der sozialen Erwünschtheit denkbar, so dass etwa Obstkonsum höher bzw. Alkoholgenuss geringer angesetzt wird als es den tatsächlichen Ernährungsgewohnheiten entspricht. Für die Supplementierung von Mikronährstoffen gilt schließlich, dass diese häufig unregelmäßig erfolgt, in der Klinik eventuell nicht fortgesetzt wird und somit auch ein Rückschluss von einer Einzelmessung im Plasma auf die grundsätzliche Versorgungslage des Organismus kritisch ist.

Aussagekräftiger als die Messung des Thiaminspiegels im Plasma ist hinsichtlich der Nährstoffstatusbestimmung der Erythrozytentransketolase-Aktivitätstest [Talwar et al., 2000]. Die Erythrozyten sind als erstes von einem Thiaminmangel betroffen, in dessen Folge die Aktivität der Transketolase abnimmt. Diese Spezialuntersuchung war im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht möglich.

Empfehlungen zur Vitamin B<sub>1</sub>-Substitution können aus den erhobenen Daten nicht abgeleitet werden.

### **4.5.2 Vitamin B<sub>12</sub>**

Die Versorgungslage der Studienpatienten mit Vitamin B<sub>12</sub> stellte sich gut dar, bei 24 Patienten lagen die Plasmakonzentrationen sogar oberhalb des Normbereiches. Möglicherweise erfolgte die Blutentnahme bei diesen Patienten in einer Phase postprandial erhöhter Cobalaminaufnahme. Eine klinische Relevanz haben die erhöhten Werte jedoch nicht, da für Vitamin B<sub>12</sub> keine Hypervitaminosen beschrieben werden.

Zwar erfassten die Ernährungsprotokolle die durchschnittliche Zufuhr von Cobalamin mit der normalen Nahrung nicht explizit. Jedoch wird Vitamin B<sub>12</sub> in Mitteleuropa mehrheitlich erfahrungsgemäß in Dosen aufgenommen, die den täglichen Bedarf von ca. 3 µg deutlich überschreiten. Darüber hinaus gaben 13 Patienten die Einnahme Vitamin B<sub>12</sub>-haltiger Nahrungsergänzungspräparate an, die allein dadurch erreichte Zufuhr betrug im Mittel 6,0 µg pro Tag. Ein Einfluss dieser Substitution auf die Höhe von Vitamin B<sub>12</sub> im Plasma konnte nicht festgestellt werden, wobei unsicher ist, ob und wie regelmäßig die Substitution von den Patienten während des Aufenthaltes im Krankenhaus fortgeführt wurde.

Neben Malabsorptionssyndromen stellt die Gastrektomie die häufigste Ursache für einen Cobalaminmangel dar [Beyan et al., 2007]. Auch nach nur partieller Gastrektomie entwickeln bis zu 18% der Patienten eine megaloblastäre Anämie als Mangelsymptom. Allerdings zeichnet sich Vitamin B<sub>12</sub> durch relativ hohe Körperbestände bei geringer Turnover-Rate aus, weshalb Mangelerscheinungen auch nach Gastrektomie frühestens nach einem Jahr beobachtet werden [Adachi et al., 2000]. Bei cobalaminfreier Diät treten Symptome häufig erst nach 5 Jahren auf. Zwar bestand bei einem Teil der Studienpatienten Zustand nach totaler oder partieller Gastrektomie etwa im Rahmen einer Whipple-Operation. Dass dennoch kein relevanter B<sub>12</sub>-Mangel gefunden wurde mag an der erwähnten Latenzzeit bis zum Auftreten von Mangelsymptomen liegen. Bei Risikopatienten sollte daher im Verlauf auf eine eventuelle Mangelentwicklung geachtet und gegebenenfalls Cobalamin substituiert werden, wobei Adachi et al. selbst nach totaler Gastrektomie mit oraler Substitution eine ausreichende Anhebung der Vitamin B<sub>12</sub>-Konzentrationen erreichten.

Die hier gefundene insgesamt gute Versorgungslage der Studienpatienten bzgl. Cobalamin deckt sich mit den Ergebnissen von Untersuchungen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen, die keine relevante Verbreitung von Mangelzuständen ergaben [Lechner et al., 2005]. Eine Notwendigkeit zur Substitution von Vitamin B<sub>12</sub> ergibt sich nicht.

### 4.5.3 Vitamin C

Immerhin ein Drittel der untersuchten Patienten wiesen Vitamin C-Plasmakonzentrationen unterhalb des Normbereiches auf, in den Buccalmucosazellen fand sich sogar bei annähernd der Hälfte eine unzureichende Versorgung. Entgegen der Ansicht, dass eine Vitamin C-Unterversorgung vor allem Senioren betrifft, hatte das Alter hier keinen Einfluss auf die Messergebnisse.

Wie aus großen Studien bekannt korrelierte auch hier die anamnestisch ermittelte tägliche Vitamin C-Zufuhr mit den Konzentrationen in Plasma [Wrieden et al., 2000].

Zwar betrug die durchschnittliche tägliche Zufuhr laut den Ernährungsprotokollen mit 324,5 mg weit mehr als die empfohlenen 100 mg, immerhin bei zehn Patienten aber lag die ermittelte Menge teils deutlich darunter. Unterstellt man, dass Probanden retrospektiv eher dazu neigen, ihren Obst- und Gemüsekonsum höher anzusetzen, liegt die Zahl derer, die in unzureichender Menge Vitamin C-haltige Lebensmittel konsumieren, wohl noch um einiges höher.

Unklar bleibt der Nutzen der Substitution Vitamin C-haltiger Nahrungsergänzungspräparate. Zwar konnte gezeigt werden, dass die Supplementierung von Vitamin C höhere Plasmaspiegel zur Folge hatte, auf die Versorgungslage in der Buccalmucosa hatte diese Supplementierung aber keinen messbaren Effekt. Allerdings supplementierten auch fast ausnahmslos Patienten, die bereits auf herkömmliche Weise genügend Vitamin C aufnahmen, während nur einer der zehn Patienten mit anamnestisch ungenügender Vitamin C-haltiger Ernährung eine Nahrungsergänzung durchführte. Man kann annehmen, dass eine Supplementierung von Mikronährstoffen tendenziell eher von Menschen praktiziert wird, die sich auch sonst bewusst ernähren und daher der Supplementierung häufig gar nicht bedürften, während die eher schlecht Ernährten auch seltener zu Nahrungsergänzungspräparaten greifen.

Die Korrelation zwischen der Vitamin C-Konzentration in Plasma und Buccalmucosa belegt, dass Patienten mit einer höheren Vitamin C-Aufnahme über die Nahrung auch höhere Konzentrationen von Vitamin C im Plasma aufweisen, was wiederum eine bessere Versorgung im Gewebe zur Folge hat. Da die molekularen Mechanismen der intrazellulären Vitamin C-Aufnahme u.a. über natrium- oder glukoseabhängige Transporter ubiquitär sind [Astuya et al., 2005], kann die Buccalmucosa als exemplarisch für die übrigen Körpergewebe angesehen werden.

Nicht abschließend geklärt werden kann die Frage, warum gut 47% der Studienteilnehmer erniedrigte Ascorbinsäurekonzentrationen in den Mucosazellen aufwiesen, während wiederum mehr als die Hälfte dieser Patienten keine erniedrigten Plasmakonzentrationen zeigte. Infrage kommen spezifische Transportprobleme, da Alter und Krankheit bekanntlich die Regulation der Vitamin C-Aufnahme in die Zielzelle beeinflussen [Wilson, 2005]. Daneben muss krankheitsbedingter Stress als Ursache diskutiert werden, da gesteigerter oxidativer Stress bekanntlich zu erhöhtem intrazellulären Verbrauch von Vitamin C führt [Kojo, 2004]. Zwar konnte die vorliegende Untersuchung keinen signifikanten Einfluss des krankheitsbedingten Stress-Scores aufzeigen. Allerdings muss hier wie bereits erwähnt auf die methodikbedingt geringe Varianz des Stressfaktors verwiesen werden - bei 86,7% der Patienten lag der Stressfaktor bei 1. Einen möglichen Stresseinfluss sowie die Frage, in welchem Fall eine Vitamin C-Substitution erforderlich ist, können erst Untersuchungen von Patienten klären, deren Stressfaktor sich stärker unterscheidet, etwa intensivpflichtige vs. minderschwer erkrankte Patienten.

### 4.5.4 Vitamin D

Rund 38% der untersuchten Patienten boten Vitamin D-Konzentrationen im Plasma unterhalb des Normalbereiches. Leider wurden keine Daten zur täglichen Vitamin D-Aufnahme der Patienten gewonnen, so dass Aussagen zu einem Einfluss der Zufuhr auf die Plasmaspiegel hier nicht möglich sind. Andere Studien zeigten jedoch eine Abhängigkeit der Vitamin D-Konzentration im Plasma von der Höhe der Aufnahme [Hintzpeter et al., 2007]. Dagegen ging in dieser Untersuchung die Einnahme Vitamin D-haltiger Nahrungsergänzungspräparate signifikant mit höheren Plasmaspiegeln einhergehend. Ohne Kenntnis der normalen Zufuhr kann daraus zwar nicht ohne weiteres ein Nutzen der Supplementierung abgeleitet werden, ein positiver Effekt von Vitamin D-Supplementierung auf die Plasmaspiegel ist aber aus Voruntersuchungen bekannt [Andersen et al., 2005]. Dieser Tatsache kommt große Bedeutung zu, da die Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung oft zu gering ist. Bis zu 81% der Männer und 89% der Frauen erreichen nicht die empfohlenen 5 µg täglich [Hintzpeter et al., 2007].

Der NRS- und auch der Ernährungszustandsscore korrelierten signifikant mit dem Vitamin D-Spiegel dahingehend, dass Patienten mit höheren Scores niedrigere Plasmakonzentrationen aufwiesen. Hinweise auf stressbedingtem Mehrverbrauch fanden sich nicht, eine etwaige Stressabhängigkeit kann aber eventuell nicht erkannt werden, da wie beschrieben 87% der Patienten einen Stressfaktor gleicher Höhe hatten. Unter ausreichender UV-Exposition kann Vitamin D vom Körper selbst synthetisiert werden. Chronisch Erkrankte, die sich durch körperliche Schwäche und lange Krankenhausaufenthalte nicht in ausreichendem Maß der Sonneneinstrahlung aussetzen können, sind besonders mangelgefährdet. Die UV-Exposition sinkt während der Wintermonate, entsprechend werden nach dieser Zeit bis zu doppelt so oft grenzwertige und zu niedrige Vitamin D-Plasmakonzentrationen gefunden [Liu et al., 1997]. Die vorliegende Untersuchung wurde vorwiegend in der zweiten Winterhälfte durchgeführt, weshalb dieser Effekt hier berücksichtigt werden muss. Dennoch ist aus den erhobenen Daten und dem bekannten Effekt der Substitution der Schluss zu ziehen, Patienten mit erhöhtem NRS-Score die Einnahme Vitamin D-haltiger Nahrungsergänzungsmittel zu empfehlen.

### 4.5.5 Vitamin E

Die isolierte Betrachtung der Vitamin E-Konzentrationen im Plasma der Studienpatienten suggeriert eine durchweg ausgeglichene Versorgungslage, während andere Untersu-

chungen für Patienten bei Krankenhausaufnahme in ca. 10% einen Vitamin E-Mangel beschreiben [Dzieniszewski et al., 2005]. In den buccalen Mucosazellen fanden sich dagegen bei rund drei Viertel der Patienten Konzentrationen unterhalb des Referenzbereiches. Dabei hatte die Höhe der Plasmaspiegel keinen Einfluss auf die intrazelluläre Konzentration. Als ursächlich für die Diskrepanz zwischen der Situation in Plasma und Buccalmucosa wird diskutiert, dass bei absinkenden Plasmaspiegeln Tocopherole aus den Speichern im Fettgewebe und aus der Leber durch das Tocopheroltransportprotein alpha-TTP freigesetzt werden, so dass sich eine Mangelsituation im Extremfall erst nach mehreren Jahren durch erniedrigte Plasmaspiegel zeigt [Eggermont, 2006].

Sowohl höheres Alter als auch ein erniedrigter Energiebedarf gingen in dieser Untersuchung mit signifikant höheren Werten für Vitamin E im Plasma einher. Die Messungen in der Buccalmucosa zeigten dagegen keine entsprechende Abhängigkeit. Der scheinbare Effekt des erniedrigten Energiebedarfes ist vermutlich kein eigenständiger Faktor, sondern weist wohl ebenfalls auf die Altersabhängigkeit hin, da höheres Alter ja wie oben beschrieben mit verringertem Energiebedarf korreliert. Die Aufnahme von Tocopherol aus dem Plasma in die Zielzellen erfolgt neben noch nicht abschließend untersuchten Mechanismen auch über rezeptorvermittelte Endozytose von LDL [Herrera et al., 2001]. Möglicherweise nehmen diese Mechanismen mit dem Alter an Aktivität ab, so dass weniger Vitamin E ins Zielgewebe übertreten kann mit irreführend erhöhten Plasmaspiegeln als Folge.

Patienten mit Malignomen des unteren Gastrointestinaltraks unterschieden sich von den übrigen Patienten durch signifikant höhere Tocopherolspiegel im Plasma, nicht aber in der Buccalmucosa. Einschränkend gilt, dass die Gruppe der unteren gastrointestinalen Tumoren aus nur sechs Patienten mit zudem heterogenen Erkrankungen bestand, so dass das Ergebnis allenfalls als Tendenz gesehen werden kann und gegebenenfalls durch weitere Untersuchungen erhärtet werden muss.

14 Patienten gaben die Einnahme tocopherolhaltiger Nahrungsergänzungspräparate an. Die anamnestisch ermittelte durchschnittliche Aufnahme von Vitamin E insgesamt lag mit 29,6 mg/d zwar deutlich über den mindestens geforderten 12 mg täglich. Abzüglich der Supplemente ergab sich allerdings eine mit 12,7 mg nur wenig darüber liegende Zufuhr mit der normalen Nahrung. Zudem nahmen von den Patienten ohne Substitution gut 60% weniger als die empfohlenen 12 mg Tocopherol zu sich. Ein Einfluss der aufgenommenen Menge an Vitamin E auf die Spiegel in Plasma oder Buccalmucosa kann-

te zwar nicht gefunden werden, jedoch wurden bei Patienten, die eine Vitamin E-Substitution durchführten, signifikant höhere Plasmawerte als bei Patienten ohne Substitution gemessen. Hierbei muss auf mögliche Ungenauigkeiten des verwendeten Ernährungsprotokolls hingewiesen werden: Speiseöle stellen einen wichtigen Lieferanten für Vitamin E dar, wobei der Vitamin E-Gehalt zwischen den verschiedenen Ölen stark differiert. Das Ernährungsprotokoll unterscheidet jedoch nicht zwischen den unterschiedlichen Ölen, und auch retrospektive Angaben zu Art und Menge der verwendeten Öle sind erfahrungsgemäß schwierig und ungenau.

Die erhobenen Daten entsprechen der Erfahrung, dass die Zufuhrempfehlung für Tocopherole in Deutschland häufig nicht erreicht wird [Beitz et al., 2002]. Als Schutz vor Peroxidationsprozessen ist eine höhere Zufuhr jedoch empfehlenswert, insbesondere bei Patienten mit konsumierenden Erkrankungen [Jarrett et al., 2006]. Eine Beurteilung der Vitamin E-Versorgungslage allein aufgrund der Plasmaspiegel scheint dabei nicht sinnvoll. Daher sollten auch Patienten mit normwertigen Plasmakonzentrationen bei Hinweis auf eine Mangelernährung substituiert werden.

### 4.5.6 $\beta$ -Carotin

Lagen die  $\beta$ -Carotinspiegel im Plasma bereits bei 50% der untersuchten Patienten unterhalb des Referenzbereiches, fanden sich in den buccalen Mucosazellen sogar bei gut 90 % erniedrigte Werte. Die hier festgestellte Korrelation zwischen den Konzentrationen in Plasma und Mucosazellen bestätigt gleichartige Ergebnisse aus früheren Untersuchungen [Peng et al., 1995].

Auch konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Plasmakonzentrationen von  $\beta$ -Carotin unter vermehrter Aufnahme von Carotinoiden steigen. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass nur die Gesamtcarotinoide und nicht explizit  $\beta$ -Carotin durch die Ernährungsanamnese erfasst wurden. Im Unterschied zu Studien, die eine Abhängigkeit auch der Konzentrationen in der buccalen Mucosa von der Höhe der täglichen Aufnahme sowie einer eventuellen Substitution gezeigt hatten [Reifen et al., 2003; Pateau et al., 1999], wurde hier kein Einfluss der Ernährung oder Substitution auf die Mucosa gefunden. Allerdings lag die mittlere tägliche Aufnahme mit nur gut 6 mg eher an der Untergrenze des empfohlenen Bereiches. Die Untergruppe, die substituierte, war mit 8 Patienten klein und die mittlere Substitutionsdosis von 2,8 mg  $\beta$ -Carotin gering.

Die Untersuchung zeigte, dass bei höherem krankheitsbezogenen Stress wie auch insgesamt bei erhöhtem NRS-Score die  $\beta$ -Carotinkonzentration im Plasma signifikant erniedrigt war. Akute und chronische Erkrankungen können oxidativen Stress bedingen, die dadurch ausgelöste Entzündungskaskade etwa über Interleukin-6 verschlechtert die Prognose weiter. Carotinoide als Antioxidantien wirken protektiv, werden aber auch vermehrt verbraucht [Walston et al., 2006, Metnitz et al., 1999].

Formal kann aus den hier vorliegenden Daten keine Empfehlung zur Substitution von  $\beta$ -Carotin bei Patienten mit Risiko für eine Mangelernährung abgeleitet werden. Da das Fehlen eines in anderen Studien gezeigten Effektes einer Substitution in dieser Untersuchung wegen oben genannter Schwächen aber kritisch zu hinterfragen ist, sind angesichts des Ausmaßes der festgestellten Minderversorgung in Plasma und Buccalmucosa Interventionsstudien an mangelernährten Patienten erforderlich, um die Frage des Nutzens einer  $\beta$ -Carotinsubstitution definitiv zu klären.

### **4.5.7 Lycopin**

Die erhobenen Daten zur Lycopinversorgung der untersuchten Patienten ähneln denen zu  $\beta$ -Carotin stark. Dies ist plausibel, da beide Substanzen zu den Carotinoiden zählen und sich ihre Stoffwechselwege gleichen. Die Versorgungssituation ist ähnlich unbefriedigend: 65% der untersuchten Personen boten Plasmakonzentrationen unterhalb des Normbereiches, in den buccalen Mucosazellen lagen rund 89% der gemessenen Werte unterhalb der unteren Normgrenze. Auch für Lycopin konnte die vorbeschriebene Korrelation zwischen den Konzentrationen in Plasma und Buccalmucosa nachvollzogen werden [Peng et al., 1995].

Die schon für  $\beta$ -Carotin festgestellte Korrelation zwischen krankheitsbedingtem Stressfaktor, NRS-Score und den Plasmaspiegeln wurde ebenfalls für Lycopin gefunden. Auch hier konnte kein entsprechender Einfluss auf die Konzentration in der Buccalmucosa nachgewiesen werden. Unklar ist, wie schnell die Konzentration in der Buccalmucosazelle auf veränderte Plasmaspiegel anspricht. Eine Untersuchung hatte ergeben, dass nach einer zweiwöchigen lycopinfreien Diät zwar die Plasmakonzentrationen deutlich abnahmen, der Gehalt in den buccalen Mucosazellen jedoch konstant blieb. Nach einer anschließenden vierwöchigen Phase lycopinreicher Kost stiegen dagegen die Konzentrationen sowohl im Plasma wie auch in der Buccalmucosa [Allen et al., 2003].



Damit bleibt offen, ob eine langfristige Minderzufuhr oder ein erhöhter Mehrverbrauch Ursache der erniedrigten Buccalmucosakonzentration ist.

Die in dieser Untersuchung festgestellten Unterschiede zwischen den Lycopinkonzentrationen männlicher und weiblicher Patienten sind kritisch zu sehen. Über geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Carotinoidzufuhr oder -verstoffwechslung ist nichts bekannt. Auch war im Unterschied zu den übrigen Zusammenhängen die Buccalmucosa und nicht der Plasmagehalt betroffen. Zudem lag das Signifikanzniveau eher niedrig.

Die Ernährungsprotokolle geben keinen Aufschluss über die Höhe der täglichen Lycopinzufuhr, so dass ein Einfluss der Zufuhr auf die Plasma- und Gewebkonzentrationen hier nicht untersucht werden konnte. Eine Erhebung ergab für Deutschland eine durchschnittliche Zufuhr von 1,28 mg. Tomaten stellen die Hauptquelle für Lycopin dar – in Italien, wo deutlich mehr Tomaten konsumiert werden, liegt die durchschnittliche Lycopinaufnahme bei 7,4 mg und Tag [Lucarini et al., 2006] – und korrelieren unter den Gemüsen am stärksten mit Lycopin im Plasma [Al-Delaimy et al., 2005]. Der Erhebungszeitraum dieser Studie lag zwischen Januar und April, einer Zeit, in der das Angebot an Tomaten und anderen frischen Gemüsen besonders niedrig ist. Deshalb stellt sich die Lycopinversorgung in dieser Untersuchung unter Umständen schlechter dar als es etwa bei einer Erhebung im Spätsommer der Fall gewesen wäre. Weitere Untersuchungen sollten wiederholte Messungen über das Jahr hinweg beinhalten.

### **4.5.8 Coenzym Q<sub>10</sub>**

Auch für Coenzym Q<sub>10</sub> fand sich eine insgesamt unbefriedigende Versorgungslage: Im Plasma wurden bei einem Drittel der Patienten Konzentrationen unterhalb der Normgrenzen gemessen, in den buccalen Mucosazellen lagen die Spiegel in rund 45% darunter. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Coenzym Q<sub>10</sub>-Spiegel im Plasma und den buccalen Mucosazellen nachgewiesen werden. Dies erklärt sich dadurch, dass zwar mit der Nahrung aufgenommenes Q<sub>10</sub> im Plasma zirkuliert und daraus in die Gewebe aufgenommen werden kann [Turunen et al., 2004]. Daneben ist aber unter normalen Bedingungen jede Körperzelle in der Lage, Coenzym Q selbst zu synthetisieren [Dallner et al., 2003]. Die Regulationswege dieser Synthese sind komplex und noch nicht hinreichend verstanden.

Da die Ernährungsprotokolle die Zufuhr von Ubichinonen mit der Nahrung nicht erfassen und nur zwei Patienten Coenzym Q<sub>10</sub>-haltige Nahrungsergänzungsmittel einnahmen, kann hier keine Aussage über einen eventuellen Einfluss von zugeführtem Q<sub>10</sub> auf die Versorgungslage der untersuchten Patienten getroffen werden. Prospektive Studien, allerdings an gesunden Probanden, hatten aber bereits einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen nach zwei- bzw. sechsmonatiger Supplementierung mit Coenzym Q<sub>10</sub> gezeigt [Zita et al., 2003; Wolters et al., 2003]

Im Widerspruch zu der Erkenntnis, dass mit steigendem Alter niedrigere Coenzym Q<sub>10</sub>-Konzentrationen etwa im Myokard gefunden werden, konnte für die hier untersuchten Patienten kein Alterseinfluss auf die Höhe der Q<sub>10</sub>-Spiegel in Plasma oder Buccalmucosa festgestellt werden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich dabei um mehrheitlich schwer erkrankte, mangelernährte Patienten handelte. Auch waren die in diese Studie eingeschlossenen Patienten überwiegend älter, was das Auffinden statistisch signifikanter Unterschiede erschwert.

Nicht berücksichtigt wurde in dieser Studie, welche Patienten unter einer Dauertherapie mit Cholinesteraseinhibitoren standen. Die weit verbreiteten Statine senken neben dem Serumcholesterin aber nachweislich auch die Konzentration von Coenzym Q sowohl im Plasma als auch intrazellulär [Passi et al., 2003]. In künftigen Untersuchungen muss dieser Effekt mit einbezogen werden.

### **4.5.9 Folsäure**

Obwohl Folsäure im Allgemeinen zu den kritischen Mikronährstoffen zählt, wies keiner der Studienpatienten Plasmakonzentrationen unterhalb des Normbereiches auf, rund 68% lagen mit ihren Werten sogar über der oberen Normgrenze. Verdeutlicht wird die offenbar gute Versorgungslage durch einen hier gefundenen Mittelwert von 13,8 ng Folsäure je ml Plasma, während epidemiologische Untersuchungen an über 23.000 repräsentativen US-Bürgern eine mittlere Plasmakonzentration von 7,2 ng/ml ergaben [Wright et al., 1998].

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle dagegen ergab, dass die tägliche Aufnahme von Folsäure mit durchschnittlich 192,7 µg deutlich unter den von der DGE geforderten 400 µg/d lag. Eine höhere Zufuhr führte dabei zu signifikant höheren Plasmaspiegeln. Der Zusammenhang zwischen Aufnahme und Plasmakonzentrationen ist bekannt [Nath et al., 2006]. Auch Supplementierung hatte in dieser Untersuchung einen signifikanten

Anstieg der Plasmakonzentrationen zur Folge, was sich ebenfalls mit bestehenden Erkenntnissen deckt. Supplementierung von Folsäure ist der Aufnahme derselben Dosis über die normale Ernährung überlegen, da Stabilität und Resorbierbarkeit der synthetischen Folsäure höher liegen, während sich in der natürlichen Nahrung Folsäure in unterschiedlich konjugierter Form mit teils deutlich geringerer Bioverfügbarkeit findet [McNulty et al., 2000].

Der Grund für das hier beobachtete Missverhältnis zwischen unterdurchschnittlicher Folsäureaufnahme und überdurchschnittlich hohen Folsäurekonzentrationen im Plasma bleibt unklar. Denkbar wäre, dass sich die Patienten bei der retrospektiven Quantifizierung der folsäurerelevanten Nahrungsmittel im Ernährungsprotokoll nach unten verschätzt hatten und die tatsächliche Aufnahme höher lag. Der Konsum der an Folsäure besonders reichen Gemüse wie Bohnen, Spinat oder Tomaten dürfte bei Befragungen aber eher beschönigend etwas nach oben korrigiert werden. Möglicherweise liegt die Ursache der hohen Plasmakonzentrationen in der folsäurereichen Kost in der Klinik, die die Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits mindestens einen Tag lang konsumiert hatten. Die Konzentration der wasserlöslichen Folsäure im Plasma steigt nach Aufnahme entsprechender Nahrung rasch an. Aufschlussreich wäre diesbezüglich eine Messung des intraerythrozytären Folsäuregehaltes, da dieser unabhängig von kurzfristigen Plasmaspiegelschwankungen die Folsäureversorgung innerhalb der letzten drei Monate entsprechend der Lebensdauer der Erythrozyten widerspiegelt [Heseker et al., 1987].

Signifikant erniedrigte Folsäureplasmaspiegel wies die Subgruppe der unteren gastrointestinalen Malignome auf. Eine schlechtere Resorption sollte dafür aber nicht ursächlich sein, da Folsäure überwiegend im proximalen Dünndarm resorbiert wird, dieser Darmabschnitt bei den betreffenden Patienten jedoch intakt war. Zu diskutieren ist ein chemotherapiebedingter Effekt, bei einer Gruppenstärke von nur sechs Personen muss das Ergebnis insgesamt jedoch unter Vorbehalt gesehen werden.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich keine generelle Empfehlung zur Folsäurebestimmung oder -substitution. Dies sollte individuell in Abhängigkeit von Klinik und eventuell auffälligem Blutbild erfolgen.

### 4.5.10 Zink

Die Zinkkonzentration im Plasma lag lediglich bei knapp 17% der Studienpatienten unterhalb des Normbereiches. Die Zinkzufuhr mit der täglichen Nahrung lag im Durchschnitt mit 14,2 mg/d über den empfohlenen 10 mg. Beides suggeriert eine insgesamt gute Zinkversorgung der untersuchten Patienten. Allerdings war keine Korrelation zwischen der Höhe der täglichen Aufnahme und dem Plasmaspiegel zu erkennen. Auch der Einsatz zinkhaltiger Nahrungsergänzungspräparate zeigte keine Auswirkung auf die Konzentration im Plasma, wobei wiederum fraglich ist, ob die Supplementierung während des Klinikaufenthaltes fortgesetzt wurde. Eine lineare Beziehung zwischen Zinkzufuhr und Plasmakonzentration ist allerdings aufgrund der Homöostasemechanismen auch nicht zu erwarten. So ist der aktive Transport von Zink aus dem Darmlumen in die Enterozyten bei Zinkmangel gesteigert, während durch erhöhte Zinkresorption vermehrt gebildetes mukosales Metallothionin die Resorption in der Folge herabsetzt [Cragg et al., 2005].

Da sich nur ein Bruchteil des Körperbestandes an Zink im Plasma befindet, während vor allem Leber, Muskulatur und Knochen reichlich Zink enthalten und bei Verschlechterung der Versorgungslage ins Plasma freisetzen, kann ein Zinkmangel im Plasma unter Umständen lange nicht erkennbar sein. Umgekehrt führen beispielsweise Akutphasereaktionen, körperliche Belastung, Stress, Infektionen oder chronische Erkrankungen zu einer vermehrten Aufnahme von Zink in die Körpergewebe, wodurch der Plasmaspiegel gesenkt wird. Daher ist der Plasmaspiegel allein zur Bestimmung des Zinkstatus kaum geeignet. Die Etablierung eines verlässlichen Messverfahrens ist bislang noch Gegenstand der Forschung. Infrage kommt etwa die Bestimmung des zinkliganden Metallothionin, der sich proportional zum Zinkstatus verhält, sowie die Messung der zinkabhängigen Zytokinexpression in Lymphozyten [Cao et al., 2000; Aydemir et al., 2006]. Eine Empfehlung zur Zinksubstitution kann anhand dieser Studie nicht gegeben werden.

### 4.5.11 Selen

Für Selen schließlich fanden sich bei 20% der untersuchten Patienten erniedrigte Plasmakonzentrationen.

Informationen über die Höhe der Selenzufuhr mit der täglichen Nahrung konnten aus den Ernährungsprotokollen nicht gewonnen werden, weshalb keine Aussagen zu einer

eventuellen Abhängigkeit der Plasmakonzentrationen von der Höhe der aufgenommenen Selenmenge möglich sind. Allerdings führten zwölf Patienten eine Supplementierung mit selenhaltigen Präparaten durch, wobei die mittlere substituierte Menge mit rund 65 µg/d im Bereich der empfohlenen Tagesmenge von 30 – 70 µg Selen lag. Die Patienten, die selenhaltige Nahrungsergänzungspräparate einnahmen, hatten jedoch keine signifikant höheren Plasmaspiegel als die Patienten, die nicht substituierten. Wiederum bleibt unsicher, ob und in welchem Umfang die Substitution von den Patienten während des Klinikaufenthaltes fortgeführt wurde. Andere Untersuchungen konnten unter Selensubstitution einen konsekutiven Anstieg der Plasmakonzentrationen zeigen [Mishra et al., 2007].

Ein höherer krankheitsbedingter Stressfaktor korrelierte signifikant mit niedrigeren Selenplasmakonzentrationen. Im NRS-Score spiegelte sich diese Beziehung allerdings nicht wider. Ohne Kenntnis der genauen Selenzufuhr kann hierbei nicht geklärt werden, ob die niedrigeren Konzentrationen Folge eines krankheitsbedingt erhöhten Selenbedarfs oder auf eine geringere Aufnahme der schwerer erkrankten Patienten zurückzuführen sind. Bei schweren Erkrankungen werden häufig niedrige Selenspiegel im Plasma gefunden. Diskutiert wird neben verminderter Aufnahme und erhöhtem Verbrauch eine Umverteilung in Gewebe mit krankheitsbedingt erhöhtem oxidativem Stress [Berger et al., 2006; Geoghegan et al., 2006]. In einer Interventionsstudie zeichnet sich ein Trend zur Reduktion von Morbidität und Mortalität unter Selensubstitution bei schweren Erkrankungen ab [Angstwurm et al., 2006].

Zur Beurteilung des Selenstatus insgesamt ist der Plasmaspiegel allein nicht ausreichend, da sich der Körperbestand an Selen auf mindestens 30 verschiedene Selenoproteine verteilt [Brown et al, 2001]. Aufschlussreich ist etwa die Bestimmung des in der Leber synthetisierten Selenoprotein-P sowie der vorwiegend in der Niere gebildeten Glutathionperoxidase [Burk et al., 2003]. Daher sind aus den hier vorliegenden Daten keine Empfehlungen zu einer Selensubstitution bei Malnutrition abzuleiten.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erhebung des Mikronährstoffstatus mangelernährter Krankenhauspatienten, der im Gegensatz zur Energie-Protein-Malnutrition bislang wenig erforscht ist. Neben der Mikronährstoffkonzentration im Blutplasma sollte auch die Versorgung im zellulären Milieu untersucht werden, da von der Plasmakonzentration nicht direkt auf die Versorgung im Gewebe geschlossen werden kann.

60 mittels des modifizierten Nutritional Risk Screening nach Kondrup als mangelernährt identifizierte Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Im Plasma wurden die Konzentrationen der Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub>, C, D, E,  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Coenzym Q<sub>10</sub> sowie von Folsäure, Zink und Selen bestimmt. Die intrazellulären Konzentrationen wurden daneben für Vitamin C, E,  $\beta$ -Carotin, Lycopin und Coenzym Q<sub>10</sub> durch Analyse von buccalen Mucosazellen gemessen. Die Höhe der Aufnahme der jeweiligen Nährstoffe sowie eine eventuelle Vitaminsubstitution wurden durch eine retrospektive Ernährungsanamnese quantifiziert.

Diese Ernährungsanamnese ergab eine insgesamt gute Versorgung mit Mikronährstoffen. Bei 80% der untersuchten Substanzen lag die mittlere tägliche Aufnahme über der empfohlenen Mindestmenge, die Zufuhr betrug durchschnittlich 208,7% der Mindestmenge. Eine Ausnahme bildete Folsäure, bei der im Durchschnitt nur 48,2% der empfohlenen Dosis aufgenommen wurde.

Dagegen zeigten die Messungen im Plasma bei durchschnittlich 23,3% der Patienten Konzentrationen unterhalb des Normbereiches, in den buccalen Mucosazellen wurden sogar bei durchschnittlich 68,7% erniedrigte Werte gemessen. Besonders ausgeprägt war die Mangelversorgung bei den Carotinoiden: Bei  $\beta$ -Carotin lagen 50% der Patienten mit ihrer Plasmakonzentration unterhalb der unteren Normgrenze, bei Lycopin 65%, bei Coenzym Q<sub>10</sub> 33,3% der Patienten; in den Buccalmucosazellen wurde  $\beta$ -Carotin bei 90,6% der Patienten zu niedrig gemessen, Lycopin bei 88,7% und Coenzym Q<sub>10</sub> bei 45,3%.

Für Vitamin C,  $\beta$ -Carotin und Lycopin konnte eine statistisch signifikante Korrelation der Konzentrationen in Plasma und Buccalmucosa gezeigt werden. Für diese Mikronährstoffe kann deshalb durch alleinige Messung im Plasma auch die Gewebsversorgung hinreichend beurteilt werden.

## Zusammenfassung

Die Ergebnisse zeigen, dass mangelernährte Patienten trotz ausreichender Zufuhr einen teils massiven Mangel an Mikronährstoffen aufweisen. Anhand der vorliegenden Daten konnte nicht eindeutig beurteilt werden, ob dieser Mikronährstoffmangel durch krankheitsbedingten Mehrverbrauch, eine vermehrte Ausscheidung oder gestörte Stoffwechselwege bedingt ist.

Aus der unzureichenden Versorgung der Studienpatienten mit Mikronährstoffen kann gefolgert werden, alle mangelernährten Patienten einem Screening auf Mikronährstoffmangel zu unterziehen. Eine blinde Substitution kann anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht generell empfohlen werden.

Ziel weiterer Forschung muss die Klärung der genaueren Ursachen des hier festgestellten Mikronährstoffmangels sein. Daneben sind Interventionsstudien erforderlich um die Frage zu beantworten, welche Mikronährstoffe bei malnutritiven Patienten zusätzlich substituiert werden sollten.

## 6. Literaturverzeichnis

- Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K (2000)  
Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastrectomy B12 deficiency  
*Ann Surg*, 232: 199-201
- Al-Delaimy WK, Ferrari P, Slimani N, Pala V, Johansson I, Nilsson S (2005)  
Plasma carotenoids as biomarkers of intake of fruits and vegetables: individual-level correlations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)  
*Eur J Clin Nutr*, 59: 1387-96
- Allen CM, Schwartz SJ, Craft NE, Giovannucci EL, De Groff VL, Clinton SK (2003)  
Changes in plasma and oral mucosal lycopene isomer concentrations in healthy adults consuming standard servings of processed tomato products  
*Nutr Cancer*, 47: 48-56
- Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Chabros E (2005)  
Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status  
*Eur J Clin Nutr*, 59: 533-41
- Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P (2007)  
Selenium in Intensive Care: results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-centre study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock  
*Crit Care Med*, 35: 118-26
- Angstwurm WM, Gaertner R (2006)  
Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients  
*Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 9: 233-8
- Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ (1993)  
Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases  
*Am J Clin Nutr*, 57: 236-9
- Astuya A, Caprile T, Castro M, Salazar K, García Mde L, Rodríguez F (2005)  
Vitamin C uptake and recycling among normal and tumor cells from the central nervous system  
*J Neurosci Res*, 79: 146-56
- Aydemir TB, Blanchard RK, Cousins RJ (2006)  
Zinc supplementation of young men alters metallothionein, zinc transporters, and cytokine gene expression in leukocyte populations  
*Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 1699-704



## Literaturverzeichnis

- Ballmer PE, Steffen P, Imoberdorf R  
Mangelernährung – ein stark unterschätztes Problem  
Schweiz Med Forum, 36: 887-91
- Bannerman E, Ghosh S (2000)  
The prognostic value of the corrected arm-muscle area  
Clin Nutr, 19: 70-1
- Bayliss RM, Brookes R, McCulloch J et al. (1984)  
Urinary thiamine excretion after oral physiological doses of the vitamin  
Int J Vitam Nutr Res, 54: 161-4
- Beitz R, Mensink GB, Fischer B, Thamm M (2002)  
Vitamins – dietary intake and intake from dietary supplements in Germany  
Eur J Clin Nutr, 56: 539-45
- Berger MM, Shenkin A (2006)  
Update on clinical micronutritional supplementation studies in the critical ill  
Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 9: 711-6
- Bernstein LH, Shaw-Stiffel TA, Schorow M, Brouillette R (1993)  
Financial implications of malnutrition  
Clin Lab Med, 13: 491-507
- Beyan C, Beyan E, Kaptan K, Ifran A, Uzar AI (2007)  
Post-gastrectomy anemia: evaluation of 72 cases with post-gastrectomy anemia  
Hematology, 12: 81-4
- Biesalski HK (2002)  
Auswahl und Zugänglichkeit von Probenmaterial zur Vitaminbestimmung  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe,  
Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 665-6
- Bistrrian BR (1977)  
Nutritional assesment and therapy of protein-calorie malnutrition in the hospital  
J Am Diet Assoc, 71: 393-7
- Bitsch R (2002)  
Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin)  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe,  
Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 85-94
- Bjorneboe A, Bjorneboe GEA, Hagen BR, Nossen JO, Drevon CA (1987)  
Secretion of  $\alpha$ -tocopherol from cultured rat hepatocytes  
Biochim Biophys Acta, 922: 199-205
- Blackburn GL, Bistrrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF (1977)  
Nutritional and metabolic asesment of the hospitalized patient  
J Parenter Enter Nutr, 1: 11-22

- Böck A (2000)  
Biosynthesis of selenoproteins: an overview  
Biofactors, 11: 77-8
- Brigelius-Flohé R, Traber MG (1999)  
Vitamin E: function and metabolism  
FASEB J, 13: 1145-55
- Brown KM, Arthur JR (2001)  
Selenium, selenoproteins and human health: a review  
Public Health Nutr, 4: 593-9
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (1996)  
Bundeslebensmittelschlüssel II, 2
- Burk RF, Hill KE, Motley AK (2003)  
Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function of selenoprotein P  
J Nutr, 133: 1517-20
- Burton K (1956)  
A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid  
Biochemistry, 62: 315-23
- Buzby GP, Williford WO, Peterson OL et al. (1988)  
A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design  
Am J Clin Nutr, 47: 357-65
- Cao J, Cousins RJ (2000)  
Metallothionein mRNA in monocytes and peripheral blood mononuclear cells and in cells from dried blood spots increases after zinc supplementation in men  
J Nutr, 130: 2180-7
- Chandra RK (2002)  
Nutrition and the immune system from birth to old age  
Eur J Clin Nutr, 56: 73-6
- Cohn W, Gross P, Grun H, Loechleiter F, Muller DPR, Zulauf M (1992)  
Tocopherol transport and adsorption  
Proc Nutr Soc, 51: 179-88
- Cominacini L, Garbin U, Pasini AF et al. (1999)  
The expression of adhesion molecules on endothelial cells is inhibited by troglitazone through its antioxidant activity  
Cell Adhes Commun, 7: 223-31

## Literaturverzeichnis

Cragg RA, Phillips SR, Piper JM, Varma JS, Campbell FC, Mathers JC, Ford D (2005)  
Homeostatic regulation of zinc transporters in the human small intestine by dietary zinc supplementation  
*Gut*, 54: 469-78

Crane FL (2001)  
Biochemical functions of coenzyme Q10  
*J Am Coll Nutr*, 20: 591-8

Cunningham D, Pyrphonen S, James RD et al. (1998)  
Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer  
*Lancet*, 352: 1413-8

Dallner G, Brismar K, Chojnacki T, Swiezewska E (2003)  
Regulation of coenzyme Q biosynthesis and breakdown  
*Biofactors*, 18: 11-22

DeJong PCM, Wesdorp RICO, Vovovics A et al. (1985)  
The value of objective measurements to select patients who are malnourished  
*Clin Nutr*, 4: 61-6

Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. (1987)  
What is subjective global assessment of nutritional status?  
*J Parenter Enteral Nutr*, 11: 8-13

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (2000)  
Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr  
Frankfurt/Main, Umschau, 101-4

Duggan C, Gennon J, Walker WA (2002)  
Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract  
*Am J Clin Nutr*, 75: 789-808

Durnin JV, Womersley J (1974)  
Body fat assessed from total body density and its estimation from skinhold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years  
*Br J Nutr*, 32: 77-97

Dzieniszewski J, Jarosz M, Szczygiel B, Dlugosz J, Marlicz K, Linke K, Lachowicz A, Ryzko-Skiba M, Orzeszko M (2005)  
Nutritional status of patients hospitalised in Poland  
*Eur J Clin Nutr*, 59: 552-60

Eggermont E (2006)  
Recent advances in vitamin E metabolism and deficiency  
*Eur J Pediatr*, 165: 429-34

## Literaturverzeichnis

- Eipper BA, Mains RE (1991)  
The role of ascorbate in the biosynthesis of neuroendocrine peptides  
Am J Clin Nutr, 54: 1153-6
- Elsenhans B (2002)  
Zink  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe,  
Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 151-60
- Enstrom JE (1993)  
Counterpoint-vitamin C and mortality  
Nutr Today, 28: 28-32
- Erhardt JG, Mach H, Sobeck U, Biesalski HK (2002)  
 $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol concentration and antioxidant status in buccal mucosa cells  
and plasma after oral supplementation  
Br J Nutr, 87: 471-5
- Ernster L, Dallner G (1995)  
Biochemical, physical and medical aspects of ubiquinone function  
Biochim Biophys Acta, 1271: 195-204
- Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M, Waeg G, Rabl H (1991)  
Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL  
Ann Med, 23: 573-81
- Ferreira da Cunha D, Freire de Carvalho da Cunha S, do Rosario del Lama Unamuno  
M, Vannucchi H (2001)  
Serum levels assessment of vitamin A, E, C, B2 and carotenoids in malnourished and  
non-malnourished hospitalized elderly patients  
Clin Nutr, 20: 167-70
- Finglas PM (1994)  
Thiamin  
Int J Vitam Nutr Res, 63: 270-4
- Flood KL, Carr DB (2004)  
Nutrition in the elderly  
Curr Opin Gastroenterol, 20: 125-9
- Fontham ETH (1994)  
Vitamin C, vitamin C-rich foods and cancer: epidemiological studies  
in Frei B: Natural antioxidants in human health and disease  
Academic Press San Diego, 1994, 157-97
- Frank J (2002)  
Folsäure  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe,  
Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 80-85

## Literaturverzeichnis

- Frank J (2002)  
Vitamin B<sub>12</sub>  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe,  
Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 75-79
- Frank T, Bitsch R, Maiwald J, Stein G (1999)  
Alteration of thiamine pharmacokinetics by end-stage renal disease (ESRD)  
Int J Clin Pharmacol Ther, 37: 449-55
- Friedman PJ, Campbell AJ, Caradoc-Davies TH (1985)  
Prospective trial of a new diagnostic criterion for severe wasting malnutrition in the  
elderly  
Age Ageing, 14: 149-54
- Frisancho AR (1981)  
New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status  
Am J Clin Nutr, 34: 2540-5
- Frost GS, Corish C (1998)  
Reproducibility of upper-arm anthropometry in subjects of differing body mass  
J Hum Nutr Diet, 2: 403-6
- Geoghegan M, McAuley D, Eaton S, Powell-Tuck J (2006)  
Curr Opin Crit Care, 12: 136-41
- Gillespie GM (1969)  
Renewal of buccal epithelium  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 27: 83-9
- Ginter E, Zloch Z (1999)  
Influence of vitamin C status on the metabolic rate of a single dose of ethanol-1-(14)C  
in guinea pigs  
Physiol Res, 48: 369-73
- Giovannucci E (1999)  
Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic  
literature  
J Natl Cancer Inst, 91: 317-31
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (1995)  
Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer  
J Natl Cancer Inst, 87: 1767-76
- Goh J, O'Morain CA (2003)  
Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease  
Aliment Pharmacol Ther, 17: 307-20

## Literaturverzeichnis

- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ (1996)  
Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation  
Nutr Rev, 54: 59-65
- Hages M, Thorand B, Prinz-Langenohl R, Bung P, Pietrzik K (1996)  
Prevention of neural tube defects by preconception administration of folic acid: Presentation of the current status of research  
Geburtshilfe Frauenheilkd, 56: 59-65
- Hanck A, Weber P (1997)  
Vitamin C  
in Biesalski HK, Schrezenmeir J, Weber P, Weiss K: Vitamine: Physiologie, Pathophysiologie, Therapie  
Thieme Verlag Stuttgart, 1997
- Hedebrand J, Hesecker H, Himmelmann W, Schäfer H, Remschmidt H (1994)  
Altersperzentilen für den Body Mass Index aus Daten der Nationalen Verzehrstudie einschließlich einer Übersicht zu relevanten Einflussfaktoren  
Akt Ernähr Med, 19: 259-65
- Herndon JE, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M, Green MR, Holland J (1999)  
Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma?  
Cancer, 85: 333-40
- Herrera E, Barbas C (2001)  
Vitamin E: action, metabolism and perspectives  
J Physiol Biochem, 57: 43-56
- Hesecker H, Schmitt G (1987)  
Effect of long-term supplementation of folate on folate status in plasma and erythrocytes  
J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 33: 163-8
- Hesecker H (1996)  
Vitamin B12: Physiologie, Funktionen, Vorkommen, Empfehlungen und Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland  
Ernährungsumschau, 43: 379-81
- Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW (1982)  
Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area  
Am J Clin Nutr, 36: 680-90
- Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C (2007)  
Vitamin D status and health correlates among German adults  
Eur J Clin Nutr, 30.05.2007 [Epub ahead of print]

## Literaturverzeichnis

- Holick MF (1999)  
Vitamin D: Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications  
Humana Press, Totowa, New Jersey, 1999
- Hornig D, Weber E, Wiss O (1973)  
Site of intestinal absorption of ascorbic acid in guinea pigs and rats  
Biochem Biophys Res Comm, 52: 168-72
- IARC (1998)  
IARC handbooks of cancer prevention: Vol.2 carotenoids  
Oxford University Press, Oxford, 1998
- Imoberdorf R, Stanga Z, Ballmer PE (2001)  
Mangelernährung: Auswirkungen bei akuter Erkrankung  
Schweiz Med Forum, 36: 892-5
- Jakob F (2002)  
Vitamin D  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe,  
Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 21-33
- Jarrett SG, Cuenco J, Boulton M (2006)  
Dietary antioxidants provide differential subcellular protection in epithelial cells  
Redox Rep, 11: 144-52
- Kagansky N, Berner Y, Koren-Morag N, Perelman L, Knobler H, Levy S (2005)  
Poor nutritional habits are predictors of poor outcome in very old hospitalized patients  
Am J Clin Nutr, 82: 784-91
- Kallner AB, Hertmann D, Omig H et al., (1981)  
On the requirements of ascorbic acid in men: Turnover and body stores in smokers  
Am J Clin Nutr, 34: 1347-55
- Kappus H, Diplock AT (1992)  
Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report  
Free Rad Biol Med, 13: 55-74
- Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC (2007)  
The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health  
claims: tomatoes, lycopene, and cancer  
J Natl Cancer Inst, 99: 1074-85
- Keany JF (2000)  
Oxidative stress and vascular disease  
Kluwer Academic Publishers, Boston, 2000

## Literaturverzeichnis

Klein EA, Thompson IM, Lippmann SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, Coltman C (2001)

SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial  
J Urol, 166: 1311-5

Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K et al. (1997)

Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition  
Am J Clin Nutr, 66: 683-706

Klipstein-Grohbusch K, Launer LJ, Geleijnse JM, Boeing H, Hofman A, Witteman JCM (2000)

Serum carotenoids and atherosclerosis. The Rotterdam study  
Atheroscl, 148: 49-56

Köhrle J (2000)

The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action

Cell Mol Life Sci, 57: 1853-63

Köhrle J (2002)

Selen

in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 161-172

Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Garcia E et al. (1997)

Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC study  
Am J Epidemiol, 146: 618-26

Koletzko B (2003)

Wo stehen die Ernährungsteams innerhalb der Medizin?

Vortrag am 1. Kongress Ernährungsteams – Praxis Klinische Ernährung PKE

08.10.2003, Universität Hohenheim

Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M (2003)

ESPEN Guidelines for Nutritional Screening 2002

Clin Nutr, 22: 415-21

Kondrup J, Johansen N, Plum LM et al. (2002)

Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals

Clin Nutr, 21: 461-8

Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O et al. (2003)

Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials

Clin Nutr, 22: 321-36



## Literaturverzeichnis

- Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C (2005)  
Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study  
Clin Nutr, 24: 133-42
- Lechner K, Födinger M, Grisold W, Püspök A, Sillaber C (2005)  
Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme  
Wien Klin Wochenschr, 117: 579-91
- Lee DC, Chu J, Satz W, Silbergleit R (2000)  
Low plasma thiamine levels in elder patients admitted through the emergency department  
Acad Emerg Med, 7: 1156-9
- Liu BA, Gordon M, Labranche JM, Murray TM, Vieth R, Shear NH (1997)  
Seasonal prevalence of vitamin D deficiency in institutionalized older adults  
J Am Geriatr Soc, 45: 598-603
- Lucarini M, Lanzi S, D'Evoli L, Aguzzi A, Lombardi-Boccia G (2006)  
Intake of vitamin A and carotenoids from the Italian population – results of an Italian total diet study  
Int J Vitam Nutr Res, 76: 103-9
- de Luis D, Lopez Guzman A (2006)  
Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain – A multi-center study  
Eur J Intern Med, 17: 556-60
- Machlin LJ (1991)  
Vitamin E  
in Machlin LJ, Handbook of Vitamins  
Marcel Dekker, New York, 1991
- Mangels AR, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E (1993)  
Carotenoid content of fruits and vegetables: an evaluation of analytical data  
J Am Diet Assoc, 93: 284-96
- Martins CP, Correia JR, do Amaral TF (2005)  
Undernutrition risk screening and length of stay of hospitalized elderly  
J Nutr Elder, 25: 5-21
- Mayne ST (1996)  
Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans  
FASEB J, 10: 690-701
- McIntosh C, Chick J (2004)  
Alcohol and the nervous system  
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75: 16-21

## Literaturverzeichnis

- McMahon RJ, Cousins RJ (1998)  
Mammalian zinc transporters  
J Nutr, 128: 667-70
- McNulty H, Cuskelly GJ, Ward M (2000)  
Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects  
Am J Clin Nutr, 71: 1308-11
- McWhirter JP, Pennington CR (1994)  
Incidence and recognition of malnutrition in hospital  
BMJ, 308: 945-8
- Meguid M, Laviano A (1999)  
Nutritional status: Clinical Examination  
In: Sadler MJ (ed): Encyclopedia of human nutrition. New York, Academic Press
- Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W (1999)  
Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome  
Intensive Care Med, 25: 134-6
- Mishra V, Baines M, Perry SE, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R, Shenkin A (2007)  
Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critical ill patients  
Clin Nutr, 26: 41-50
- Naber TH, Schermer T, de Bree A et al. (1997)  
Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications  
Am J Clin Nutr 66: 1232-9
- Natarajan N, Shambaugh GE 3<sup>rd</sup>, Elseth KM, Haines GK, Radosevich JA (1994)  
Adaption of the diphenylamine (DPA) assay to a 96-well plate tissue culture format and comparison with the MTT assay  
Biotechniques, 17: 166-71
- Nath SD, Koutoubi S, Huffman FG (2006)  
Folate and vitamin B12 status of a multiethnic adult population  
J Natl Med Assoc, 98: 67-72
- Newton JM, Halsted CH (1999)  
Clinical and functional assessment of adults.  
In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds): Modern nutrition in health and disease. Baltimore: Williams & Wilkins: 895-902

## Literaturverzeichnis

- NIH Conference (1996)  
Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institute of Health Technology Assessment Conference Statement  
Am J Clin Nutr, 64: 524-32
- Nishikimi M, Yagi K [1991]  
Molecular basis for the deficiency in humans of gulonolactone oxidase, a key enzyme for ascorbic acid synthesis  
Am J Clin Nutr, 54: 1203-8
- Ochs A, Huber M (1995)  
Spurenelementmangel  
Klinik der Gegenwart XV, 4: 1-27
- Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H (2005)  
Nutritional assessment and management in hospitalised patients: Implication for DRG-based reimbursement and health care quality  
Clin Nutr, 24: 913-9
- Oster O (2002)  
Einflussfaktoren auf Kinetik und Diagnostik des Mikronährstoffstatus  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 308-325
- Parker RS (1997)  
Bioavailability of carotenoids  
Eur J Clin Nutr, 51: 86-90
- Passi S, Stancato A, Aleo E, Dmitrieva A, Littarru GP (2003)  
Statins lower plasma and lymphocyte ubiquinol/ubiquinone without affecting other antioxidants and PUFA  
Biofactors, 18: 113-24
- Pateau I, Tao D, Wiley ER, Brown ED, Clevidence BA (1999)  
Carotenoids in human buccal mucosa cells after 4 wk of supplementation with tomato juice or lycopene supplements  
Am J Clin Nutr, 70: 490-4
- Peng YM, Peng YS, Lin Y, Moon T, Roe DJ, Ritenbaugh C (1995)  
Concentrations and plasma-tissue-diet relationships of carotenoids, retinoids and tocopherols in humans  
Nutr Cancer, 23: 233-46
- Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Burmester G, Baumann G, Plauth M, Lübke J, Jochs H (2003)  
Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: Impact of underlying disease  
Dig Dis 21: 245-51

## Literaturverzeichnis

- Pirlich M; Schwenk A; Müller MJ (2003)  
DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus  
Aktuel Ernähr Med, 28: 10-25
- Raguso CA, Paoloni-Giacobino A, Gottraux S, Dupertuis YM, Pichard C (2003)  
Awareness on nutritional problems at hospitals: which solutions?  
Rev Med Suisse Romande, 123: 401-4
- Rahelic D, Kujundzic M, Romic Z, Brkic K, Petrovecki M (2006)  
Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis  
Coll Antropol, 30: 523-8
- Rao AV, Fleshner N, Agarwal S (1999)  
Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients. a case-control study  
Nutr Cancer, 33: 159-64
- Reifen R, Haftel L, Faulks R, Southon S, Kaplan I, Schwarz B (2003)  
Plasma and buccal mucosa cell response to short-term supplementation with all-trans-beta-carotene and lycopene in human volunteers  
Int J Mol Med, 12: 989-93
- Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S (2004)  
Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke  
Arch Neurol, 61: 889-92
- Sauberlich HE, Herman YF, Stevens CO, Herman RH (1979)  
Thiamin requirement of the adult human  
Am J Clin Nutr, 32: 2237-48
- Schectman G, Byrd JC, Hoffmann R (1991)  
Ascorbic acid requirements for smokers: analysis of a population survey  
Am J Nutr, 53: 1466-70
- Schindler K, Sunder-Plassmann G (2001)  
Protein-Energie-Malnutrition und Organfunktionen  
Aktuel Ernähr Med 26: 56-61
- Schlegel B, Lork A, Stephan U, Schulz C, Biesalski HK, Mühlhöfer A (2004)  
Assessment of the nutritional status of patients in the Katharinenhospital Stuttgart, Germany  
Poster at the 26<sup>th</sup> ESPEN Congress in Lisbon
- Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, van Obberghen E, Hebuterne X (2004)  
Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections  
Br J Nutr, 92: 105-11

## Literaturverzeichnis

- Selberg O (2001)  
The adjunctive value of routine biochemistry in nutritional assessment of hospitalized patients  
Clin Nutr, 20: 477-85
- Shenkin A (2006)  
Micronutrients in health and disease  
Postgrad Med J, 82: 559-67
- Singleton CK, Martin PR (2001)  
Molecular mechanisms of thiamine utilization  
Curr Mol Med, 1: 197-207
- Singh H, Watt K, Veitch R, Cantor M, Duerksen DR (2006)  
Malnutrition is prevalent in hospitalized medical patients: are housestaff identifying the malnourished patient?  
Nutrition, 22: 350-4
- Sobeck U, Fischer A, Biesalski HK (2003)  
Uptake of vitamin A in buccal mucosa cells after topical application of retiny palmitate: a randomised placebo-controlled and double-blind trial  
Br J Nutr, 90: 69-74
- Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2000)  
Die Zusammensetzung der Lebensmittel: Nährwerttabellen  
Stuttgart: medpharm Scientific Publishers
- Stahl W (2002)  
Carotinoide  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 41-49
- Steinberg SE (1984)  
Mechanisms of folate homeostasis  
Am J Physiol, 246: 319-24
- Stevenson NR (1974)  
Active transport of L-ascorbic acid in the human ileum  
Gastroenterology, 67: 952-6
- Stratton RJ, Green CJ, Elia M (2003)  
Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment  
Oxon: CABI Publishing
- Suzuki E, Kurata T, Shibata M, Mori M, Arakawa N (1997)  
Activities of D- and L-xyloascorbic acid and D- and L-araboascorbic acid as cofactor for dopamine beta-hydroxylase reaction  
J Nutr Sci Vitaminol, 43: 491-6

## Literaturverzeichnis

Talwar D, Davidson H, Cooney J, St JO'Reilly D (2000)  
Vitamin B(1) status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay  
Clin Chem, 46: 704-10

Temple VJ, Masta A (2004)  
Zinc in human health  
P N G Med J, 47: 146-58

Thiery J, Richter V (2002)  
Aussagekraft und Labordiagnostik für die Statusbestimmungen von Vitaminen  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 667-676

Tran K, Proulx PR, Chan AC (1994)  
Vitamin E supresses diacylglycerol (DAG) level in thrombin-stimulated endothelial cells through an increase of DAG kinase activity  
Biochim Biophys Acta, 1212: 193-202

Turunen M, Olsson J, Dallner G (2004)  
Metabolism and fundtion of coenzyme Q  
Biochim Biophys Acta, 1660: 171-99

Ursini F, Maiorino M, Brigelius-Flohé R et al. (1995)  
Diversity of glutathione peroxidases  
Methods Enzymol, 252: 38-53

Walston J, Xue Q, Semba RD, Ferrucci L, Cappola AR, Ricks M, Guralnik J, Fried LP (2006)  
Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women  
Am J Epidemiol, 163: 18-26  
Weber P (2002)  
Vitamin C  
in Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, Thieme Verlag Stuttgart, 2002, Seite 57-69

Weber P, Bendich A, Schalch W (1996)  
Vitamin C and human health: a review of recent data relevant to human requirements  
Int J Vitam Nutr Res, 66: 19-30

Wendland BE, Greenwood CE, Weinberg I, Young KW (2003)  
Malnutrition in industrialized seniors: the iatrogenic component  
J Am Geriatr Soc, 51: 85-90

WHO (1995)  
Report of a WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry.  
WHO, 854, Genf: Ref Type: Report

## Literaturverzeichnis

WHO (2000)

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

WHO, 894, Genf: Ref Type: Report

Wilson JX (2005)

Regulation of Vitamin C transport

Annu Rev Nutr, 25: 105-25

Witte KK, Clark AL, Cleland JG (2001)

Chronic heart failure and micronutrients

J Am Coll Cardiol, 37: 1765-74

Witting LA, Horwitt MK (1964)

Effect of degree of fatty acid unsaturation in tocopherol deficiency-induced creatinuria

J Nutr, 82: 19-33

Wolters M, Hahn A (2003)

Plasma ubiquinone status and response to six-month supplementation combined with multivitamins in healthy elderly women – results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study

Int J Vitam Nutr Res, 73: 207-14

Wrieden WL, Hannah MK, Bolton-Smith C, Tavendale R, Morrison C, Tunstall-Pedoe H (2000)

Plasma vitamin C and food choice in the third Glasgow MONICA population survey

J Epidemiol Community Health, 54: 355-60

Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW, Carroll MD, Najjar MF, Bowman BA, Johnson CL (1998)

Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94

Vital Health Stat 11, 1-78

Zita C, Overkad K, Mortensen SA, Sindberg CD, Moesgaard S, Hunter DA (2003)

Serum coenzyme Q10 concentrations in healthy men supplemented with 30 mg or 100 mg coenzyme Q10 for two months in a randomised controlled study

Biofactors, 18: 185-93

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Alter und Geschlecht der Patienten.....	41
<b>Abbildung 2.</b> Relativer Gewichtsverlust pro Monat.....	45
<b>Abbildung 3.</b> Body-Mass-Index und relativer Gewichtsverlust pro Monat.....	46
<b>Abbildung 4.</b> Liegedauer nach dem NRS-Score.....	50
<b>Abbildung 5.</b> Energieaufnahme und Energiebedarf.....	51
<b>Abbildung 6.</b> Energieaufnahme und –bedarf nach Diagnosen.....	53
<b>Abbildung 7.</b> Vitamin B <sub>1</sub> im Plasma.....	60
<b>Abbildung 8.</b> Vitamin B <sub>12</sub> im Plasma.....	62
<b>Abbildung 9.</b> Vitamin C im Plasma.....	64
<b>Abbildung 10.</b> Vitamin C in der Buccalmucosa.....	65
<b>Abbildung 11.</b> Vitamin C im Plasma und in der Buccalmucosa.....	66
<b>Abbildung 12.</b> Vitamin D im Plasma.....	68
<b>Abbildung 13.</b> Vitamin E im Plasma.....	70
<b>Abbildung 14.</b> Vitamin E in der Buccalmucosa.....	71
<b>Abbildung 15.</b> Vitamin E im Plasma und in der Buccalmucosa.....	72
<b>Abbildung 16.</b> $\beta$ -Carotin im Plasma.....	74
<b>Abbildung 17.</b> $\beta$ -Carotin in der Buccalmucosa.....	75
<b>Abbildung 18.</b> $\beta$ -Carotin im Plasma und in der Buccalmucosa.....	76
<b>Abbildung 19.</b> Lycopin im Plasma.....	78
<b>Abbildung 20.</b> Lycopin in der Buccalmucosa.....	79
<b>Abbildung 21.</b> Lycopin im Plasma und in der Buccalmucosa.....	80
<b>Abbildung 22.</b> Coenzym Q <sub>10</sub> im Plasma.....	82
<b>Abbildung 23.</b> Coenzym Q <sub>10</sub> in der Buccalmucosa.....	83
<b>Abbildung 24.</b> Coenzym Q <sub>10</sub> im Plasma und in der Buccalmucosa.....	84
<b>Abbildung 25.</b> Folsäure im Plasma.....	85
<b>Abbildung 26.</b> Zink im Plasma.....	87
<b>Abbildung 27.</b> Selen im Plasma.....	89



## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Modifiziertes Nutritional Risk Screening nach Kondrup.....	30
<b>Tabelle 2.</b> Blutproben und daraus bestimmte Parameter .....	32
<b>Tabelle 3.</b> Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf Stationen in der Klinik. ....	40
<b>Tabelle 4.</b> Alter und Geschlecht der Patienten.....	42
<b>Tabelle 5.</b> Diagnosenübersicht.....	44
<b>Tabelle 6.</b> Body Mass Index und relativer Gewichtsverlust .....	47
<b>Tabelle 7.</b> Scores und relativer Gewichtsverlust.....	48
<b>Tabelle 8.</b> Energiehaushalt.....	50
<b>Tabelle 9.</b> Geschlechtsunterschiede im Energiehaushalt .....	51
<b>Tabelle 10.</b> Energiebilanz und Stressfaktor bzw. NRS-Score.....	53
<b>Tabelle 11.</b> Ernährungsanamnese.....	54
<b>Tabelle 12.</b> Ernährungsanamnese und Stressfaktor bzw. NRS-Score.....	55
<b>Tabelle 13.</b> Anamnese der Vitamin- und Spurenelementaufnahme.....	56
<b>Tabelle 14.</b> Substitution von Vitaminen und Spurenelementen.....	56
<b>Tabelle 15.</b> Anzahl der Patienten nach Art der Substitution.....	57
<b>Tabelle 16.</b> Vitamine und Spurenelemente und NRS-Score.....	58
<b>Tabelle 17.</b> Vitamine und Spurenelemente im Plasma .....	59
<b>Tabelle 18.</b> Vitamine und Spurenelemente in der Buccalmucosa.....	59
<b>Tabelle 19.</b> Statistische Zusammenhänge zu Mikronährstoffen im Plasma .....	91
<b>Tabelle 20.</b> Statistische Zusammenhänge zu Mikronährstoffen in der Buccalmucosa..	91

## **Danksagung**

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. G. Zoller für die Überlassung des Themas und dafür, dass er diese Dissertation überhaupt ermöglicht hat. Danken möchte ich ihm außerdem für die breite klinische Ausbildung, die ich in seiner Abteilung erfahren habe.

Daneben danke ich Herrn Dr. med. Andreas Mühlhöfer für seine Unterstützung bei der praktischen Durchführung sowie für die Korrektur der vorliegenden Arbeit. Auch von ihm konnte ich während seiner Zeit als Oberarzt vieles lernen.

Frau Stephanie Wolf, Frau Beate Schlegel, Frau Andrea Lork und Frau Christiane Schulz danke ich ganz herzlich für die überaus freundliche und kollegiale Zusammenarbeit bei Durchführung und Auswertung der Studie.

Frau Dr. Imme Haubitz möchte ich vielmals danken für ihre Unterstützung bei statistischer Auswertung und Gestaltung der Arbeit. Ohne sie wäre ich im Datenschungel mehr als einmal verloren gegangen.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht und mich stets liebevoll unterstützt haben.

Schließlich danke ich meiner Frau Monika dafür, dass sie meine Frau ist, dass sie immer für mich da ist und dass sie alle meine Launen ertragen und mich immer wieder aufgemuntert hat, wenn es mit dieser Arbeit mal wieder nicht so vorwärts ging wie erhofft.

## **Lebenslauf**

Name	Lutz Müller
Geburtstag	11. Januar 1977
Geburtsort	Schwäbisch Hall
Eltern	Doris Müller, geb. Prahm, Berufsschullehrerin Dr. med. Friedrich W. Müller, Facharzt für Allgemeinmedizin

## **Schulbildung**

08/1983 – 06/1987	Grundschule Schwäbisch Hall-Sulzdorf
08/1987 – 06/1996	Gymnasium bei St. Michael, Schwäbisch Hall

## **Zivildienst**

08/1996 – 08/1997	Diakoniekrankenhaus Schwäbisch Hall
-------------------	-------------------------------------

## **Studium**

10/1997 – 07/1999	Vorklinisches Studium an der Julius-Maximilians- Universität Würzburg
10/1999 – 07/2002	Klinisches Studium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
10/2002 – 09/2003	Praktisches Jahr mit Wahlfach Anästhesie, Würzburg
14.11.2003	Ärztliche Prüfung an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

## **Beruf**

01/2004 – 06/2006	Assistenzarzt am Zentrum für Innere Medizin, Katharinenhospital Stuttgart
07/2006 – 12/2006	Weiterbildungsassistent Praxis Dr. med. Utz Blickle, Neckartailfingen
seit 01/2007	Weiterbildungsassistent Praxis Dr. med. F. W. Müller, Schwäbisch Hall