

Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik  
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie an der  
Universität Tübingen

Studie zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen  
Ernährungsstatus und Zytokinprofil endoprothetisch  
behandelter Patienten der Berufsgenossenschaftlichen  
Unfallklinik Tübingen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Zirn, Barbara Therese

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nüssler

2. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Alexander-Friedrich

Tag der Disputation: 16.05.2019

Für Timo

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Was ist Mangelernährung .....	1
1.2 Ursachen.....	2
1.3 Immunsystem und Mangelernährung .....	4
1.4 Endoprothetik .....	5
1.5 Mangelernährung in der Orthopädie und Unfallchirurgie.....	6
1.6 Screening-Tools für Mangelernährung .....	7
1.7 Zytokine.....	9
1.7.1 Knochen und Zytokine .....	12
1.8 Fragestellung für diese Arbeit .....	12
2 Material und Methoden .....	13
2.1 Patientenkollektiv und Studienablauf .....	13
2.1.1 Ausschlusskriterien .....	13
2.2 Ethikantrag .....	13
2.3 Fragebogen.....	14
2.3.1 NRS Score (Nutritional Risk Screening 2002 (36)).....	14
2.4 Laborchemische Parameter .....	17
2.4.1 Blutentnahme, Aufarbeitung und Lagerung .....	17
2.5 Prinzip des Zytokin Array .....	17
2.6 Statistik.....	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Patientenkollektiv .....	21
3.1.1 BMI Einteilung nach WHO .....	23
3.1.2 BMI innerhalb NRS Gruppen .....	24
3.1.3 Unerwünschte Ereignisse .....	25
3.1.4 Unerwünschte Ereignisse innerhalb NRS Gruppen .....	25
3.2 Patienten mit Zytokin Array .....	26
3.2.1 BMI Einteilung nach WHO .....	28

3.2.2	BMI innerhalb NRS Gruppen .....	28
3.2.3	Unerwünschte Ereignisse aller Patienten mit Zytokin Array .....	29
3.2.4	Unerwünschte Ereignisse innerhalb NRS Gruppen .....	30
3.3	Heatmap aller Zytokine .....	31
3.3.1	Zytokin Häufigkeitsverteilung bei verschiedenen NRS Gruppen ..	33
3.3.2	Zytokine für Knochen:.....	40
4	Diskussion .....	43
4.1	Studienpopulation .....	43
4.2	Ernährungsstatus .....	44
4.3	Unerwünschte Ereignisse.....	46
4.4	Zytokine und Ernährungsstatus.....	48
4.4.1	Zytokinprofil der Studienpopulation.....	48
4.4.2	INF- $\gamma$ , IL-2 und IL-12 nicht erniedrigt bei Risiko für Mangelernährung.....	50
4.4.3	IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$ Erhöhung durch Medikamenteneinnahme verringert?.....	51
4.4.4	Leptin, bestes Zytokin als Ernährungszustand Indikator.....	52
4.5	Zytokine und Knochen.....	54
4.5.1	TNF- $\alpha$ schadet der Knochensubstanz .....	54
4.5.2	OPG wird bei Übergewicht eingeschränkt produziert .....	55
4.5.3	MCP-1 sorgt für Zunahme der Osteoblasten bei Übergewicht .....	56
4.6	Schlussfolgerung.....	56
5	Literaturverzeichnis.....	60
6	Anhang .....	67
6.1	Nutritional Risk Screening (NRS2002) .....	67
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	68
8	Danksagung.....	69

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: BMI Einteilung .....	8
Tabelle 2: Vorscreening Fragen NRS 2002.....	16
Tabelle 3: Hauptscreening Fragen .....	16
Tabelle 4: Anordnung Zytokinantikörper.....	18
Tabelle 5: Zytokin Array Durchführung.....	19
Tabelle 6: Allgemeine Patienten Daten .....	23
Tabelle 7: Auswertung Pat. mit Zytokin Array.....	27
Tabelle 8: Heatmap Zytokine.....	32

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Multiple Faktoren die den Ernährungszustand beeinträchtigen .....	3
Abbildung 2: Kreislauf der Mangelernährung nach Schindlegger (13) .....	4
Abbildung 3: Inhibition und Stimulation durch Nahrungsaufnahme. Abgeändert von Yeh et al. ....	11
Abbildung 4: Prinzip eines Zytokin Array (51).....	19
Abbildung 5: Patientenaufteilung.....	21
Abbildung 6: BMI Einteilung nach WHO .....	23
Abbildung 7: BMI innerhalb NRS Gruppen .....	24
Abbildung 8: Komplikationen .....	25
Abbildung 9: Komplikationen nach NRS.....	26
Abbildung 10: BMI Einteilung nach WHO bei Pat. mit Zytokin Array .....	28
Abbildung 11: BMI innerhalb NRS Gruppen bei Pat. mit Zytokin Array .....	29
Abbildung 12: Komplikationen bei Pat. mit Zytokin Array .....	30
Abbildung 13: Komplikation nach NRS bei Pat. mit Zytokin Array .....	31
Abbildung 14: IFN- $\gamma$ nach NRS Gruppen geordnet .....	34
Abbildung 15: IL-2 nach NRS Gruppen geordnet .....	35
Abbildung 16: IL-12 nach NRS Gruppen geordnet .....	35
Abbildung 17: IL-6 nach NRS Gruppen geordnet .....	36
Abbildung 18: TNF- $\alpha$ nach NRS Gruppen geordnet.....	37
Abbildung 19: IL- $\beta$ nach NRS Gruppen geordnet .....	38
Abbildung 20: Leptin nach NRS Gruppen geordnet .....	39
Abbildung 21: TNF- $\alpha$ nach Alter geordnet.....	40
Abbildung 22: OPG nach NRS Gruppen geordnet .....	41
Abbildung 23: MCP-1 nach NRS Gruppen geordnet .....	42

## **Abkürzungsverzeichnis**

BGU	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
BMI	Body Mass Index
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ESPEN	Europäische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel
HTP	Hüftendoprothese
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KTP	Knieendoprothese
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
MIP	Macrophage Inflammatory Protein
MNA	Mini Nutritional Assessment
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NK	Natürliche Killerzellen
NRS 2002	Nutritional Risk Screening 2002
OPG	Osteoprotegerin
py	pack years
RT	Raumtemperatur
SGA	Subjektive Global Assessment
TGF- $\beta$	Transforming growth factor – $\beta$
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
WHO	World Health Organisation



## 1 Einleitung

Mit dem Satz „Der Mensch ist, was er isst“ hat der deutsche Philosoph Ludwig Feuerbach schon Mitte des 19. Jahrhunderts (1) die bedeutende, zentrale Rolle von Essen und die Wichtigkeit von qualitativ hochwertigem Essen und ausgewogener Ernährung erkannt.

In einem fortschrittlichen europäischen Land wie Deutschland, in dem ein ausgewogenes Nahrungsangebot vorhanden ist, und in der Allgemeinbevölkerung ein zunehmendes Körperbewusstsein herrscht, geht man nicht davon aus, dass man auf Mangel- beziehungsweise Fehlernährung stoßen kann. Leider sieht die Wahrheit ganz anders aus. Mangelernährung ist in diesem Jahrhundert die häufigste Erkrankung im klinischen Alltag, und ist einer der wichtigsten Störfaktoren zwischen Gesundheit und Krankheit (2). Mangelernährte Patienten haben ein signifikant höheres Risiko im Krankenhaus Komplikationen zu bekommen, sie müssen länger im Krankenhaus bleiben (2-4) und haben auch eine signifikant erhöhte Mortalität. Diese Faktoren führen dazu, dass der ganze Klinikaufenthalt mit erhöhten Kosten verbunden ist (2, 4). Aber nicht nur bei alten und chronisch kranken Patienten, sondern was viel seltener ist, auch bei adipösen Patienten ist Mangelernährung häufig nachweisbar (5, 6).

### 1.1 Was ist Mangelernährung

International und auch national werden die zahlreichen Begriffe nicht standardisiert oder synonym verwendet und auch teilweise unterschiedlich definiert (7-9). Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) ist Mangelernährung (engl. Malnutrition) ein krankheitsassoziierter Gewichtsverlust mit Proteinmangel und spezifischem Nährstoffmangel (7) und fällt unter den Überbegriff der Fehlernährung. Dieser fasst alle Ernährungsdefizite zusammen, schließt aber die Überernährung aus, da er nur Mangelzustände, wie z.B. Unterernährung umfasst.

Nach Loser et al. ist Mangelernährung ein Überbegriff, der alle Krankheiten mit einschließt, die eine gestörte Nährstoffverwertung, eine verminderte

Nährstoffaufnahme oder einen nicht zu kontrollierenden Abbau von Körpersubstanz beschreiben (8). Für Malnutrition hat Loser folgende Definition: „krankheitsassoziierter Gewichtsverlust mit Veränderung der Körperzusammensetzung und Verschlechterung der Funktionalität“.

Unter den Begriff Mangelernährung fällt aber auch die Mangelernährung bei adipösen Patienten. Man muss sich von der Vorstellung lösen, dass Adipositas mit Überernährung und Mangelernährung mit Unterernährung zu vergleichen ist. Die entscheidende Gemeinsamkeit stellt die mangelhafte Nährstoffqualität dar (6). Deshalb hat die Europäische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) die treffendste Definition. Laut ihr ist Mangelernährung ein Ernährungszustand in dem ein Mangel oder Überschuss, also ein Ungleichgewicht an Protein, Energie und anderen Nährstoffen, eine messbare nachteilige Wirkung auf Körperform und Körperfunktion haben und deshalb den klinischen Verlauf nachteilig beeinflusst (10).

## 1.2 Ursachen

In Deutschland ist der Grund der Mangelernährung nicht das fehlende Angebot an ausreichend, nährreichen Nahrungsmitteln, sauberem Trinkwasser oder mangelnden hygienischen Umständen. In Entwicklungsländern sind diese Faktoren eine der häufigsten Todesursachen für Kinder und Frauen (11). Die Ursachen in unserer Gesellschaft eine Mangelernährung zu erleiden sind multifaktoriell bedingt. Unter anderem konnten drei medizinische Hauptrisikofaktoren identifiziert werden wie steigendes Alter, bösartige Erkrankungen und die tägliche, regelmäßige Einnahme von mehreren Medikamenten (4). Als nicht medizinische Ursachen konnten Armut, soziale Isolation, schlechte Zähne bzw. falsch sitzende Zahnprothesen identifiziert werden. Aber auch das mangelhafte Wissen, wie man sich ein gesundes Essen zubereitet (12). Depressive Erkrankungen (mit einer Prävalenz um die 25% im Alter) führen hingegen ebenso zu Appetitlosigkeit und damit zu Mangelernährung wie der Verlust des Geruch- und Geschmacksinnes, Schmerzen oder Zinkmangel (13). Hinzu kommen auch Erkrankungen wie

Demenz, Anorexia Nervosa oder Behinderungen (9).

Schindlegger beschreibt zusammenfassend als Ursache der Gefährdung des Ernährungszustandes bei älteren Personen, das ungünstige Verändern von äußeren und inneren Faktoren. Der Autor hat die multiplen Faktoren, die alle miteinander in Wechselbeziehung stehen, folgendermaßen dargestellt (Abgeändert) (Abb.1) (13) .

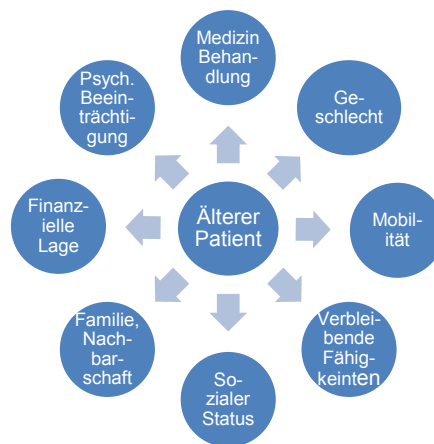


Abbildung 1: Multiple Faktoren die den Ernährungszustand beeinträchtigen (13)

Bei adipösen Menschen die mangelernährt sind, liegt das unterschätzte Problem vornehmlich am Mangel der Mikronährstoffe und die minderwertige Qualität und ungesunde Zusammensetzung der Makronährstoffe. Eine Hauptrolle spielen hier Armut und die Unwissenheit, was eine gesunde Mahlzeit ausmacht. Dadurch werden hauptsächlich zu energiereiche Nahrungsmittel mit zu hohem Fettanteil, ungünstigen Kohlenhydraten und mit zu wenigen Vitaminen und Ballaststoffen verzehrt. Dadurch liegt unter anderem die Aufnahme wichtiger Nährstoffe wie Vitamin C, Eisen, Magnesium oder die Vitamine K, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> und B<sub>6</sub> weit unter den empfohlenen Referenzwerten mehrerer Gesellschaften für Ernährung. Eine zusätzliche Ursache ist der Wunsch einer Gewichtsreduktion durch beherrschtes, ungesundes Essverhalten (6). In einer Studie mit Jugendlichen in den USA konnte gezeigt werden, dass vor allem Mädchen zu ungesunden Maßnahmen zur Gewichtskontrolle und Gewichtsreduktion neigen.

Sie verzichteten auf Gemüse, Obst und Vollkornprodukte und hatten dadurch eine ungenügende Aufnahme von Vitamine A und B<sub>6</sub>, Eisen, Kalzium, Zink und Folsäure (14).

### 1.3 Immunsystem und Mangelernährung

Alle Ursachen für Mangelernährung führen zu einem Kreislauf, (13) (Abb. 2) aus dem man sehr schwer ausbrechen kann.

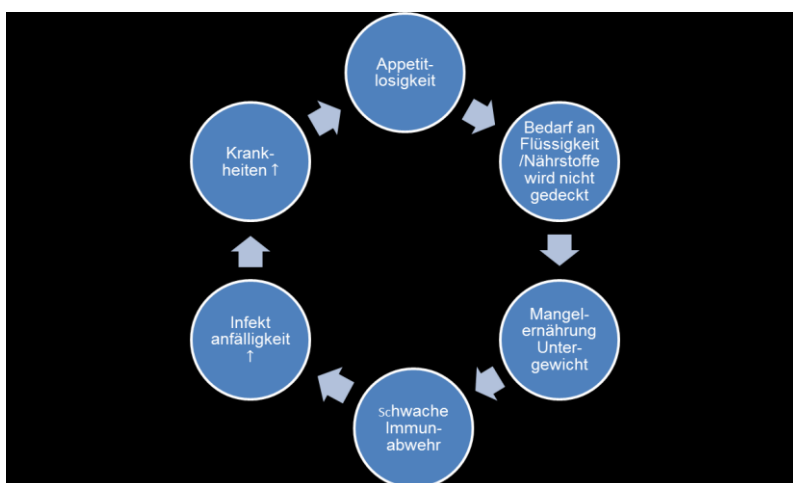


Abbildung 2: Kreislauf der Mangelernährung nach Schindlegger (13)

Ein adäquates Immunsystem ist unter anderem von einem guten Ernährungszustand abhängig. Eine Veränderung im Ernährungszustand kann eine Änderung der Immunantwort hervorrufen (7). Dies bedeutet, dass Malnutrition das Infektionsrisiko ansteigen lässt (7, 15). Wie in einem Teufelskreis erhöht Mangelernährung die Anfälligkeit für Infektionen, gleichzeitig reduzieren Infekte den Appetit und erhöhen den Bedarf an Nährstoffen (16). Speziell finden sich bei Mangelernährung eine Schwächung der T-Zell-vermittelten Immunität, der Phagozytoseaktivität, des Komplementsystems, der Antikörperaffinität und der mukosalen Antikörpersekretion (17). Correia et al. konnte feststellen, dass mangelernährte Patienten häufiger eine Sepsis bekommen, was den Rückschluss auf ein eingeschränkte Immunkompetenz zu lässt (2). Auch bei übergewichtigen

Personen stützen klinische und epidemiologische Daten die Ansicht, dass die Inzidenz schwere Infektionsarten zu bekommen, erhöht ist. Bei normalem Körpergewicht regulieren eine Vielzahl von Immunzellen das Gleichgewicht des Gewebes und verhindern Entzündungen. Adipositas hingegen wirkt sich negativ auf die Abwehr und die Immunfunktion aus (18). Adipositas führt zu einer Ansammlung pro-inflammatorischer Makrophagen im viszeralen Fettgewebe. Diese Makrophagen produzieren unter anderem entzündungsfördernde Zytokine, wie TNF- $\alpha$  und IL-6, und treiben somit eine Entzündung an (19). Zudem sind die Antikörperantworten auf Antigene bei Übergewichtigen ärmer, als bei normalgewichtigen Personen (17).

#### 1.4 Endoprothetik

2014 lag laut Statistischem Bundesamt in der DRG-Statistik (Diagnosis Related Groups) bei vollstationären Patientinnen und Patienten, von insgesamt mehr als 16 Millionen Operationen, die Zahl der Implantation von Hüftendoprothesen (HTP) auf Platz acht und die der Knieendoprothesen (KTP) auf Platz 26 (20). In Zahlen ausgedrückt wurden im Jahr 2014 rund 220 000 HTPs und 150 000 KTPs implantiert (21). Im Jahr 2016 lag die Anzahl der HTP Implantationen schon bei 232 746, die der KTP Implantationen bei 186 829 (22). Endoprothesenimplantationen haben unter den chirurgischen Eingriffen das höchste Erfolgsverhältnis. Mehr als 95 % der HTPs haben eine längere Lebensdauer als 10 Jahre (21).

Bei einer Primärimplantation liegt das periprothetische Infektionsrisiko bei 0,5 bis zwei %, bei einer Revisionsoperation zwischen drei und sieben %. In der Patientengruppe mit einem Body Mass Index (BMI) > 35 kg/m<sup>2</sup> kann das Infektionsrisiko erhöht sein, da die Implantationen ein größeres Zeitfenster benötigen (21). In der Studie von Malone et al. konnte bestätigt werden, dass Mangelernährung ein signifikantes Risiko für eine postoperative Infektion darstellt. Definition der Mangelernährung war ein Gewichtsverlust von >10 % während der sechs Monate vor dem Eingriff (23).

Die Indikation zur Endoprothesenimplantation wurde 2014 am häufigsten durch

die Diagnose der Arthrose gestellt (151 240 HTPs durch Coxarthrose und 141 730 KTPs durch Gonarthrose) (20). Diese Erkrankungen treten im höheren Alter auf, weshalb Experten davon ausgehen, dass demographisch bedingt, die Anzahl der Endoprothesenimplantationen in Deutschland weiter steigen werden (24).

### 1.5 Mangelernährung in der Orthopädie und Unfallchirurgie

Mangelernährung spielt in der Orthopädie eine große Rolle. In der Studie von Huang et al. konnte gezeigt werden, dass von insgesamt 2.161 Patienten, von denen 1.911 eine elektive, primäre KTP oder HTP und 250 eine Revision ihrer Totalendoprothese bekommen haben, ca. 8,5 % mangelernährt waren. Als mangelernährt wurden diese Patienten eingestuft, die ein Serumalbumin von  $\leq 3,5$  mg/dl oder ein Transferrin von  $< 200$  mg/dl hatten. Von diesen 8,5 % bekamen 12,0 % eine Komplikation, im Vergleich zu 2,9% der nicht mangelernährten Patienten. Interessant war auch die Feststellung, dass 42,9 % der als mangelernährt eingestuften Patienten übergewichtig waren, und dass bei diesen übergewichtigen, mangelernährten Patienten die Komplikationsrate noch einmal angestiegen ist (25).

Auch in der Studie von Bieger et al. konnte bei KTP Revisionen ein Zusammenhang des OP-Outcomes mit dem BMI und dem Gewicht der Patienten hergestellt werden. Patienten mit einem Gewicht  $< 90$  kg und einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> konnten im Knee Function Score signifikant bessere Ergebnisse erzielen als Patienten mit einem BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> und mehr als 90 kg Körpergewicht (26).

Geschlecht, Alter und Tumorausdehnung sind feste Faktoren, die bei einem Patienten nicht beeinflusst werden können. Auf den Faktor des präoperativen Ernährungszustands, welcher auch als unabhängiger Faktor für Komplikationen bei verschiedenen chirurgischen Operationen gilt, unter anderem auch bei primären totalen Gelenkendoprothesen (27), kann hingegen sehr gut Einfluss genommen werden (28). Fachwissen über regelrechte Ernährung und Mangelernährung ist bei operativ tätigen Ärzten und beim Pflegepersonal sehr

begrenzt vorhanden. Dies ist auf fehlendes Interesse und das Unterschätzen der Bedeutung für das Thema zurück zu führen (28-30).

Wichtig, speziell für die Orthopädie, könnten die im Tierversuch gezeigten Ergebnisse sein, dass bei einer, durch eine sehr fettreiche Ernährung entstandene Fettleibigkeit, eine verringerte Knochenstabilität festgestellt werden konnte. Es kam unter anderem zu vermehrter Knochenresorption und zu verminderter Knochenbildung (31). Diese Ergebnisse könnten auch für den Menschen relevant sein und in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Denn in einer Studie von Mensink et al. konnte fest gezeigt werden, dass der Anteil übergewichtiger Erwachsener im letzten Jahrzehnt in Deutschland auf einem konstant hohen Level stagnierte. Jedoch bei jungen Erwachsener im Alter zwischen 25 und 34 Jahren, ist die Prävalenz für Adipositas stark angestiegen (32), was sich ebenfalls in anderen Ländern (33).

#### 1.6 Screening-Tools für Mangelernährung

Nach Kondrup et al. ist es nicht akzeptabel, dass Ernährungsprobleme die signifikante klinische Probleme mit sich bringen, nicht routinemäßig abgefragt oder gemessen werden, wie im Gegensatz zum Beispiel Blutdruck, Fieber oder Dehydratation. Der Ernährungszustand sollte erfasst werden, um die Wahrscheinlichkeit eines besseren oder schlechteren Outcomes des Patienten vorhersagen zu können. Die Screening-Tools müssen ein hohes Maß an prognostischer Validität, Inhaltsvalidität und Zuverlässigkeit haben. Zusätzlich müssen sie im Klinikalltag praktikabel sein (34).

Von der DGEM wurde zum Erkennen eines Untergewichts als Messgröße die Fettmasse festgelegt, da sie bei anhaltendem Mangel von Nahrung verringert ist. Die Fettmasse wird anhand des BMI gemessen und gilt als indirektes Maß.

Der BMI wird folgendermaßen berechnet.  $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körperlänge (m}^2\text{)}} (7)$ . Die World Health Organisation (WHO) hat den BMI in verschiedene Kategorien eingeteilt (Tab.1) (35).

**Tabelle 1: BMI Einteilung**

<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>	<b>Einteilung</b>
< 18,5	Untergewicht
18,5 – 24,99	Normalgewicht
≥ 25	Übergewicht
25 – 29,99	Präadipositas
≥ 30	Adipositas

Mit dem BMI lässt sich eine Fehlernährung aber nicht ausschließen (7, 35). Screening-Tools die von der ESPEN empfohlen werden, sind das Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002), der Minimal Nutritional Assessment (MNA) und das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (34).

Das Ziel des NRS 2002 ist es Patienten im Krankenhaus zu detektieren, die mit einer Ernährungstherapie unterstützt werden könnten, da sie bereits an Mangelernährung leiden, oder durch die Schwere der Krankheit ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung haben (36). Beim NRS 2002 wird das Mangelernährungsrisiko aus der Kombination von Ernährungsstatus und Schweregrad der Erkrankung eingeschätzt (3) .

Der MNA ist für Patienten über 65 Jahre gedacht, um das Risiko zur Entwicklung einer Unterernährung zu identifizieren oder die Unterernährung in einem frühen Stadium zu erkennen. Der MNA berücksichtigt körperliche, diätetische und geistige Aspekte, welche bei älteren Menschen häufig zu Mangelernährung führen. Er wird hauptsächlich in Pflege- und Altenheimen eingesetzt, aber auch im Krankenhaus (34).

MUST ist eine schnelle, unkomplizierte Methode hauptsächlich für den ambulanten Bereich, kann aber auch im Krankenhaus oder Pflegeheimen angewandt werden. Beim MUST werden die Kriterien ungewollter Gewichtsverlust, BMI und eine aktuelle akute Erkrankung mit einer Punkteskala von null bis drei bewertet. Je nach erreichter Punktzahl kann das Mangelernährungsrisiko eingeschätzt und Maßnahmen dagegen unternommen werden (37).

Auch laborchemische Parameter können zur Beurteilung des



Ernährungszustandes eines Patienten hinzugezogen werden. Keiner dieser Parameter ist jedoch spezifisch für Mangelernährung, da immer das gesamte klinische Bild des Patienten interpretiert werden muss. Die Laborparameter können hilfreich sein in der Hinsicht auf Einschätzung oder Management der Mangelernährung. Man kann einen spezifischen Nährstoffmangel feststellen, den Verlauf einer Ernährungstherapie untersuchen, oder bestimmte Parameter dienen als Anzeichen für eine Mangelernährung (38).

Einen wichtigen Hinweis auf Eiweißmangel, mit gewissen Einschränkungen, kann zum Beispiel der Serumalbuminspiegel geben (7). Eine niedrige Konzentration an Serumalbumin kann im Zusammenhang mit einer Mangelernährung stehen, aber auch Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität sein (39) wie zum Beispiel Leberzirrhose oder ein nephrotisches Syndrom (7). Zusätzliche Proteine im Serum wie Präalbumin, Transferrin oder Retinol-bindendes Globulin sind für die Basisdiagnostik nicht geeignet. Präalbumin und Retinol-bindendes Globulin sind für die Überprüfung von Ernährungsmaßnahmen und die zeitnahe Aufdeckung von Proteinmangel geeignet. Durch ihre kurze Halbwertszeit von zwei Tagen (Präalbumin) und 12 Tagen (Retinol-bindendes Globulin) reagieren sie schnell und steigen bei Aufnahme wieder an oder sinken bei Restriktion. Bei Transferrin gelten Werte unter 2 g/l als Verdacht auf Proteinmangel. Niedrigere Werte sind nicht klar einem Proteinmangel zuzuordnen, da Transferrin auch mit dem Eisenstoffwechsel verbunden ist (7).

## 1.7 Zytokine

Zytokine sind kleine Proteine und haben eine elementare Bedeutung für das angeborene und erworbene Immunsystem. Bei einem gesunden Menschen werden sie in niedrigen Mengen produziert und funktionieren auf autokrine, endokrine oder parakrine Weise (40). Ein einzelnes Zytokin hat oft eine Wirkung auf verschiedene Zelltypen, und das gleiche Zytokin wird oft von unterschiedlichen Zelltypen produziert. Zusätzlich haben verschiedene Zytokine einen unterschiedlichen Effekt auf dieselbe Zielzelle. Manche Zytokine haben

Einfluss auf die Synthese und die Wirkung von anderen Zytokinen (41).

Zytokine können anhand ihrer biologischen Funktionen in Interleukine (IL), Interferone (IFN), Wachstumsfaktoren, Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) und Chemokine eingeteilt werden. IL haben ihre Funktion in der Apoptose, Entzündungsreaktion, Immunabwehr und Hämatopoese. Zu ihnen zählt das pro-inflammatorische Zytokin IL-1, aber auch Leptin. IFN regulieren die Virusabwehr und wirken proliferationshemmend. Zu ihnen gehören IFN-  $\alpha$  oder IFN-  $\gamma$ . Wachstumsfaktoren stimulieren die Zellproliferation oder regulieren die Differenzierung von Zellen. Zu ihnen zählen beispielsweise der Insulin-like growth factor (IGF) oder der Epidermal-growth-factor (EGF). Die Chemokine vermitteln Chemotaxis und zu ihnen gehören die Macrophage Inflammatory Proteins (MIP) oder die Monocyte Chemoattractant Proteins (MCP) (42). Sie werden unter anderem von Leukozyten freigesetzt und sind wichtige sekundäre Entzündungsmediatoren als Reaktion auf verschiedene Reize (43). TNF, früher Kachektin genannt, wird meist von Makrophagen gebildet und ist an systemischen und lokalen Entzündungsreaktionen beteiligt. Das bekannteste TNF ist TNF- $\alpha$  (44).

Die Expression von anorektisch wirkenden pro-inflammatorischen Zytokinen wie in IL-1, -6 und TNF-  $\alpha$  sind bei chronischen Krankheiten und Infektionen erhöht (13), so dass sich die Frage stellt, ob sie bei mangelernährten Patienten auch erhöht sind.

Yeh et al. hat ein Schaubild erstellt das zeigt, welche Hormone und Zytokine in die Appetitregulation mit eingebunden sind (Abb. 3). Zytokine können die Nahrungsaufnahme hemmen, indem sie nicht nur Übelkeit und Erbrechen verursachen, sondern auch die Magenmotilität und die Entleerung verringern, die Darmmotilität und die Magensäure Produktion regulieren (45).

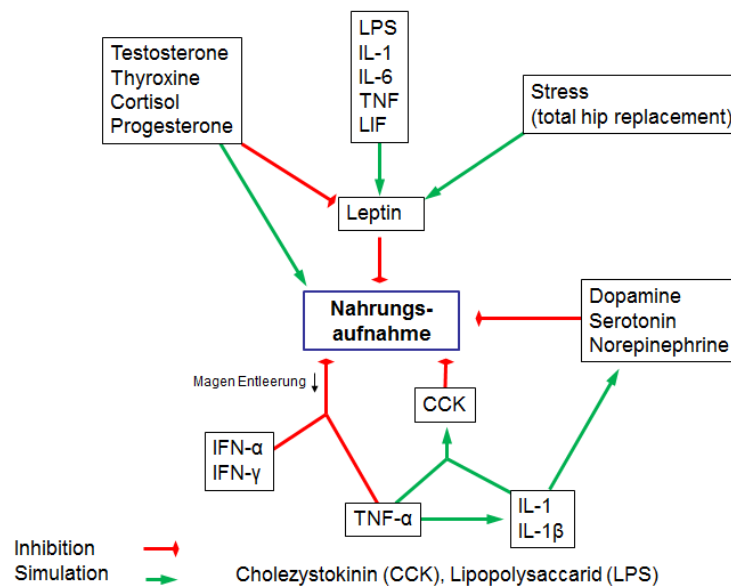


Abbildung 3: Inhibition und Stimulation durch Nahrungsaufnahme. Abgeändert von Yeh et al (45).

Leptin wird zu den Interleukinen gezählt, das von Adipozyten (Fettzellen) sezerniert wird, und bei erhöhter Lipogenese an das Blut abgegeben wird. Dadurch wird die Nahrungsaufnahme verringert. Ein Rückgang der Lipogenese durch gesteigerten Energieverbrauch und verminderter Nahrungsaufnahme führt zu einer Reduktion der Leptinsekretion und dadurch wieder zu mehr Appetit (42).

Grunfeld et al. bestätigen in ihrer Studie, dass TNF und IL-1 bei Hamstern eine Anorexie induzieren. Sie demonstrierten, dass TNF und IL-1 den Level der Leptin mRNA (messenger ribonucleic acid) im Fettgewebe und den Level von Leptin im Kreislauf steigen lässt. Trotz einer geringeren Nahrungsaufnahme, was normalerweise die Leptin Bildung reduziert, erhöhen diese Zytokine die Leptin Expression (46).

Bei mangelernährten Kindern konnte gezeigt werden, dass das Expressionsniveau von IL-12, -18 und -21 signifikant verringert war im Vergleich zu gut ernährten Kindern. Diese Verringerung steht auch im Zusammenhang mit einem niedrigeren Level von IL-2 und IFN- $\gamma$  im Plasma (47). IFN- $\gamma$  ist jedoch unter anderem sehr wichtig für die Aktivierung von Makrophagen, und es regt

die zellvermittelte, angeborene Immunität durch Natürliche Killerzellen (NK) an (48).

#### 1.7.1 Knochen und Zytokine

Der Knochen wird im Laufe des Lebens kontinuierlich auf- und abgebaut. Dieser Umbau läuft in einem fortlaufenden, ausgeglichenen Prozess von Knochenresorption, durch Osteoklasten, und Knochenneubildung, durch Osteoblasten, ab (49). Es gibt verschiedene Zytokine die indirekt und direkt Einfluss auf den Knochenbau haben. Eines davon ist Osteoprotegerin (OPG). OPG gehört zu der Gruppe der TNF-Rezeptoren und reguliert durch Inhibition die Osteoklasten Produktion (50). Auch TNF- $\alpha$ , IL-1, TGF- $\beta$ 1 und MCP-1 werden wichtige Remodeling-Prozesse im Knochenaufbau und Abbau zugeordnet (49, 51, 52).

#### 1.8 Fragestellung für diese Arbeit

Ein frühzeitiges Erkennen von Patienten mit einer manifesten oder potenziellen Mangelernährung ist hilfreich, um eine möglichst klinisch wirksame und kosteneffektiv gezielte Ernährungsintervention einzusetzen (9).

Um das frühzeitige Erkennen zu erleichtern hat sich die Frage gestellt, ob eine eventuelle Korrelation des Ernährungsstatus, festgestellt durch den NRS 2002, mit dem Zytokinspiegel besteht und daraus geschlossen werden kann, ob eine Hoch- oder Runterregulation der Immunantwort bei mangelernährten Patienten auftritt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit stellt aufgrund der deskriptiven Erfassung des Ernährungszustandes stationär behandelte Patienten an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen dar, ob zwischen einem definierten Marker des Immunsystems und dem objektivierten Ernährungsstatus von Patienten der Endoprothetik ein Zusammenhang besteht.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv und Studienablauf**

Im Zeitraum von 01.07.2015 bis 31.12.2015 wurde eine konsekutive Serie von 152 Patienten zum präoperativen Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes bezüglich ihres Ernährungsstatus befragt. Einen Tag präoperativ wurden sie über Art und Ablauf der Studie aufgeklärt und nach genügend Bedenkzeit die freiwillige, schriftliche Zustimmungsbestätigung eingeholt. Jeder Name eines Patienten wurde mit einer Patientenidentifikationsnummer verschlüsselt und somit anonymisiert. Separat wurden die Patienten über die wissenschaftliche Verwendung ihrer zusätzlichen, freiwilligen, bei der Routineblutentnahme abgenommenen Probe aufgeklärt. Zu einem früheren Zeitpunkt wurden 36 Patienten vom Laborpersonal nach den gleichen Kriterien ausgesucht, befragt und aufgeklärt.

Die zweite Befragung erfolgte telefonisch sechs Monate nach der Erstbefragung.

#### **2.1.1 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien wurden gewertet:

- Der Patient lehnte die Studienteilnahme ab
- Der gegenwärtige Gesundheitszustand des Patienten stellte eine Befragung eine zu große Belastung dar
- Verständigungsprobleme mit dem Patienten auf Grund fehlender deutscher Sprachkenntnisse
- Der Patient leidet an Demenz
- Es erfolgte lediglich eine ambulante Behandlung

### **2.2 Ethikantrag**

Der Ethikantrag wurde durch die Ethikkommission der Eberhard-Karls Universität Tübingen mit der Projektnummer 346/2015B02 bewilligt.

## 2.3 Fragebogen

Der Fragebogen der für diese Arbeit verwendet wurde, wurde speziell für die Studie der Nutrition der Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik in Tübingen konzipiert.

Die Patienten wurden Standardfragen wie Größe, Gewicht, Vorerkrankungen, aktuelle Medikamente, aktuelle Schmerzbewertung, Voroperationen, Beruf und Soziale Verhältnisse abgefragt. Zusätzlich wurden die Daten für das NRS 2002, den MNA Score, den SF-36 Fragebogen und den FOOD 2013 (der Universität Hohenheim) erhoben. Zur Erfassung des klinischen Ergebnisses wurden zusätzlich relevante Daten über den stationären Aufenthalt des Patienten aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) wie Aufnahmediagnose, Therapie, Dauer des stationären Aufenthalts, poststationäre Versorgung, Komplikationen, Labor und Tag der physiotherapeutischen Mobilisation nach der Operation in den Fragebogen nachgetragen.

### 2.3.1 NRS Score (Nutritional Risk Screening 2002 (36))

Zu Beginn wurde ein aus vier Fragen bestehendes Vorscreening durchgeführt. In diesen vier Fragen wurde ermittelt, ob der aktuelle BMI  $< 20,5 \text{ kg/m}^2$  sei, der Patient in den letzten 3 Monaten Gewicht verloren habe, der Patient weniger Appetit habe in den letzten Wochen und ob er an einer schweren Krankheit leide. Wurde eine dieser Fragen mit Ja beantwortet, wurde das Hauptscreening durchgeführt (Tab.2). In dieser Studie wurde ebenfalls das Hauptscreening durchgeführt, wenn alle vier Vorscreening Fragen mit Nein beantwortet wurden.

Im Hauptscreening (Tab.3) wurde nach der Verschlechterung des Ernährungsstatus, der Schwere der Krankheit und nach dem Alter gefragt. Eine Verschlechterung des Ernährungsstatus und Schwere der Krankheit wurden nach einem Score von null bis drei eingeteilt, wobei null nicht vorhanden bedeutete, eins entsprach mild, zwei mäßig und drei schwer.

Keine Verschlechterung des Ernährungsstatus bekam einen Score von null. Einen Score von eins bekam der Patient, bei dem ein Gewichtsverlust von mehr

als fünf Prozent in den letzten drei Monaten aufgetreten war oder wenn die Nahrungszufuhr nur <50-75 % des Bedarfes der letzten Woche betrug. Mäßig und damit einen Score von zwei bedeutete, dass der Patient einen Gewichtsverlust von mehr als fünf Prozent in den letzten zwei Monaten hatte, oder der BMI zwischen 18,5–20,5 kg/m<sup>2</sup> und der Allgemeinzustand reduziert war, oder die Nahrungszufuhr in den vergangenen Wochen nur 25-50 % des eigentlichen Bedarfs war. Einen Score von drei bekamen Patienten bei denen ein Gewichtsverlust von mehr als fünf Prozent innerhalb des letzten Monats auftrat oder >15 % in den letzten drei Monaten oder der BMI<18,5 kg/m<sup>2</sup> war mit einem reduzierten Allgemeinzustand oder die Nahrungszufuhr nur 0-25 % des Bedarfes der letzten Woche betrug.

Keine schwere Krankheit bekam ebenso einen Score von null. Einen Score von eins, also eine milde Krankheit, bekamen Patienten die zum Beispiel eine Schenkelhalsfraktur hatten, chronische Erkrankungen mit Komplikationen wie Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen oder Diabetes. In unserer Arbeit haben wir auch Patienten mit Hypertonie (Bluthochdruck) hinzugenommen. Einen Score von zwei bekamen Patienten mit einer großen Bauchoperation, Patienten mit Schlaganfall oder hämatologischen Krebserkrankungen. Einen Score von drei bekamen Patienten mit Kopfverletzungen, intensivpflichtige Patienten oder mit Knochenmarkstransplantationen.

Alle Patienten die das 70-zigste Lebensjahr überschritten hatten, bekamen zusätzlich einen Score von eins.

Am Ende des Screenings wurden alle Scores aus dem Hauptscreening addiert. Bleibt der Patient unter drei, bedeutete dies, dass das Screening jede Woche wiederholt werden sollte. Sollte eine große Operation anstehen, hätte ein präventiver Ernährungsplan eingehalten werden sollen, um ein Mangelernährungsrisiko zu minimieren. Dies wurde im Rahmen der vorliegenden Studie nicht durchgeführt. Kam der Patient auf  $\geq$  drei liegt ein Ernährungsrisiko vor und es sollte ein Ernährungsplan erstellt werden.

Der NRS 2002 wurde noch einmal auf gleiche Weise in der Befragung nach sechs Monaten durchgeführt.

**Tabelle 2: Vorscreening Fragen NRS 2002**

Ist der BMI < 20,5 kg/m <sup>2</sup> ?	Ja	Nein
Gab es Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten?	Ja	Nein
War die Nahrungszufuhr in den letzten Wochen vermindert?	Ja	Nein
Ist der Patient schwer erkrankt?	Ja	Nein

**Tabelle 3: Hauptscreening Fragen**

<b>Störung des Ernährungszustandes</b>	<b>Score</b>	<b>Krankheitsschwere</b>	<b>Score</b>	<b>Alter</b>	<b>Score</b>
Keine	0	Keine	0	< 70 Jahre	0
<b>Mild</b> Gewichtsverlust von > als 5 % in den letzten 3 Monaten <u>oder</u> Nahrungszufuhr nur <50-75 % des Bedarfes der letzten Woche	1	<b>Mild</b> Schenkelhalsfraktur, chronische Erkrankungen mit Komplikationen wie Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Diabetes, Hypertonie	1	> 70 Jahre	1
<b>Mäßig</b> Gewichtsverlust von >5 % in den letzten 2 Monaten <u>oder</u> BMI zwischen 18,5 – 20,5 kg/m <sup>2</sup> ist und der Allgemeinzustand reduziert <u>oder</u> Nahrungszufuhr, in den vergangenen Wochen, nur 25-50 % des eigentlichen Bedarfs war	2	<b>Mäßig</b> großen Bauchoperation, Schlaganfall oder hämatologischen Krebserkrankungen	2		
<b>Schwer</b> Gewichtsverlust >5 % innerhalb des letzten Monats <u>oder</u> >15 % in den letzten 3 Monaten <u>oder</u> BMI<18,5 kg/m <sup>2</sup> mit einem	3	<b>Schwer</b> Kopfverletzungen, intensivpflichtige Patienten oder mit Knochenmarks-transplantation	3		



reduziertem Allgemeinzustand <u>oder</u> Nahrungszufuhr nur 0-25 % des Bedarfes der letzten Woche betrug			
--	--	--	--

## 2.4 Laborchemische Parameter

### 2.4.1 Blutentnahme, Aufarbeitung und Lagerung

Für die Studie wurde den Patienten während der präoperativen Routineblutentnahme zusätzlich ein EDTA Röhrchen mit ca. 10 ml Inhalt abgenommen. Das Röhrchen wurde kühl gelagert, bis es ca. 2-3 h nach Entnahme in einer Heraeus Megafuge 40R Centrifuge der Firma Thermo Scientific im Siegfried Weller Labor für 5 min, bei 4°C mit 3600 Umdrehungen zentrifugiert wurde. Anschließend wurde das Serum in Eppendorf Gefäße zu 500 µl gleichmäßig aufgeteilt und bis zur weiteren Verwendung bei -80°C in einem Gerät der Firma Thermo Scientific, Forma 900 Series, bei ca. -80°C tiefgefroren.

### 2.5 Prinzip des Zytokin Array

Es wurde der Human Cytokine Array C5 der Firma RayBiotech verwendet. Dieser wurde ausgewählt, da er viele Immunfaktoren und Proinflammatorische Zytokine aufzeigt.

Eine Membran ist mit 80 spezifischen Antikörpern beschichtet, dazu sechs Felder für die Positivkontrolle und zwei für die Negativkontrolle (Tab.4). Auf diese Membran wurde das Serum einer Blutprobe gegeben und für ca. zwei Stunden inkubiert. Daraufhin binden in der Probe enthaltene Antigene an ihren passenden Antikörper. Der Versuchsansatz wurde mehrmals gewaschen (mit Wash Buffer I und II), um überschüssige und unspezifische Antigene zu entfernen.

Anschließend wurde ein Cocktail von mit Biotin behafteten Erkennungsantikörpern dazu gegeben, die an jede spezifische Antigen-Antikörperbindung binden können. Das Enzym Biotin kann an den im nächsten

Schritt hinzugefügten Farbstoff, das HRP-Streptavidin (Horseradish Peroxidase), binden, spalten und aktivieren (Abb. 4, Tab.5).

Dieser aktivierte Farbstoff ist photometrisch sichtbar. Er ist proportional zur Anzahl der gebundenen Antigene. Die gebundenen Antigene können mit Hilfe der Intas Chemo Cam und der Intas Chemo Star Aufnahmesoftware der Firma Intas Science Imaging Instruments GmbH sichtbar gemacht werden. Anschließend wurden die Bilder mit Hilfe des Bildbearbeitungs- und Bildverarbeitungsprogramm ImageJ analysiert und ausgewertet.

**Tabelle 4: Anordnung Zytokinantikörper**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>	<b>I</b>	<b>J</b>	<b>K</b>
<b>1</b>	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	ENA-78	G-CSF	GM-CSF	GRO	GRO- $\alpha$
<b>2</b>	I-309	IL-1 $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8	IL-10
<b>3</b>	IL-12 p40/70	IL-13	IL-15	IFN- $\gamma$	MCP-1	MCP-2	MCP-3	M-CSF	MDC	MIG	MIP-1 $\beta$
<b>4</b>	MIP-1 delta	RANTES	SCF	SDF-1	TARC	TGF beta1	TNF $\alpha$	TNF $\beta$	EGF	IGF-1	ANG
<b>5</b>	OSM	THPO	VEGF	PDGF BB	Leptin	BDNF	BLC	CCL23	Eotaxin 1	Eotaxin 2	Eotaxin 3
<b>6</b>	FGF 4	FGF 6	FGF 7	FGF 9	Flt-3 Ligand	Fractalkine	GCP-2	GDNF	HGF	IGFBP 1	IGFBP 2
<b>7</b>	IGFBP 3	IGFBP 4	IL-16	IP-10	LIF	LIGHT	MCP-4	MIF	MIP-3 $\alpha$	NAP-2	NT-3
<b>8</b>	NT-4	OPN	OPG	PARC	PLGF	TGF $\beta$ 2	TGF $\beta$ 3	TIMP-1	TIMP-2	POS	POS

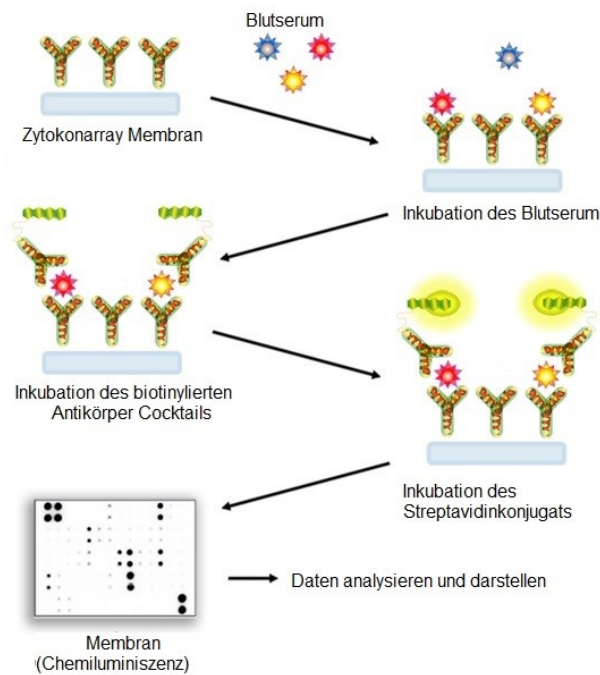


Abbildung 4: Prinzip eines Zytokin Array (53)

Tabelle 5: Zytokin Array Durchführung			
Tag	Schritt		Zeit
Tag 1	1	Komponenten an Raum Temperatur (RT) anpassen lassen	20 min
	2	Vorsichtige Entnahme der Antibody Array Membrane aus der Plastikverpackung und Platzierung jeder einzelnen Membran (- Zeichen oben) in einer Wanne des Inkubationstabletts	5-10 min
	3	Pipettiere 2 ml des Blocking Buffer (ITEM 2) in jede Wanne und bei RT inkubieren lassen	30 min
	4	Pipettiere 1 ml der verdünnten (Serum 1:5) Probe in jede Wanne und inkubiere bei RT	10 min
Tag 2	5	Wasche die Membrane 3x mal mit 1 ml 1x Wash Buffer I (5 min / RT)	20 min
	6	Wasche die Membrane 2x mal mit 1 ml 1X Wash Buffer II (5 min / RT)	15 min
	7	Inkubiere die Membrane mit 1 ml des Frisch mit Biotin markiertem Antibody Cocktail (RT)	1.5 – 2 h

8	Wasche die Membrane 3x mal mit 1 ml 1x Wash Buffer I (5 min / RT)	20 min
9	Wasche die Membrane 2x mal mit 1 ml 1X Wash Buffer II (5 min / RT)	15 min
10	Inkubiere die Membrane mit 1 ml der 1x HRP-Streptavidin Lösung (Horseradish Peroxidase) (RT)	2 h
11	Wasche die Membrane 3x mal mit 1 ml 1x Wash Buffer I (5 min / RT)	20 min
12	Wasche die Membrane 2x mal mit 1 ml 1X Wash Buffer II (5 min / RT)	15 min
13	Für den chemilumineszierenden Nachweis entferne den Wash Buffer und inkubiere mit Detection Buffer (C:D=1:1) für 1 min bevor man Bilder macht (5 – 30 sec Intervall)	30 min

## 2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm JMP 11, aus den Patientendaten, die zuvor in eine Open Clinica Datenbank eingelesen wurden. Alle Diagramme und Tabellen wurden mit JMP 11 oder Microsoft Excel 2010 erstellt. Bei stetigen Variablen wurden die Werte mit Hilfe von Schiefe und Wölbung auf ihre Normalverteilung überprüft. Die Unterschiede der Variablen wurden mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) auf ihre Signifikanz überprüft. Der Kruskal – Wallis Test wurde für Quantitative Daten mit unbekannter Verteilung bei mehr als 2 Gruppen eingesetzt. Dazu wurde das Statistikprogramm SPSS Statistics 22 verwendet. Bei kontinuierlichen Daten mit keiner Normalverteilung der Variablen wurde die statistische Signifikanz mit dem Test Wilcoxon Each Pair überprüft. Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde für alle durchgeführten Test ausgewählt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten für die Studie 188 Patienten eingeschlossen werden. Aus Kostengründen wurden nur aus jeder NRS Eingruppierung 16 bis 17 Patienten ausgewählt und ein Zytokin Array der Blutprobe veranlasst. Insgesamt wurde bei 66 Patienten ein Zytokin Array durchgeführt. In der Pilotstudie für Marker Identifizierung zeigte sich diese Anzahl als ausreichend. 30 Patienten davon stammen aus der Befragung vom 01.07.2015 – 31.12.2015. 36 Patienten wurden zu einem früheren Zeitpunkt nach denselben Kriterien von qualifiziertem Laborpersonal ausgesucht, befragt, die Blutprobe entnommen und der Zytokin Array durchgeführt (Abbildung 5).

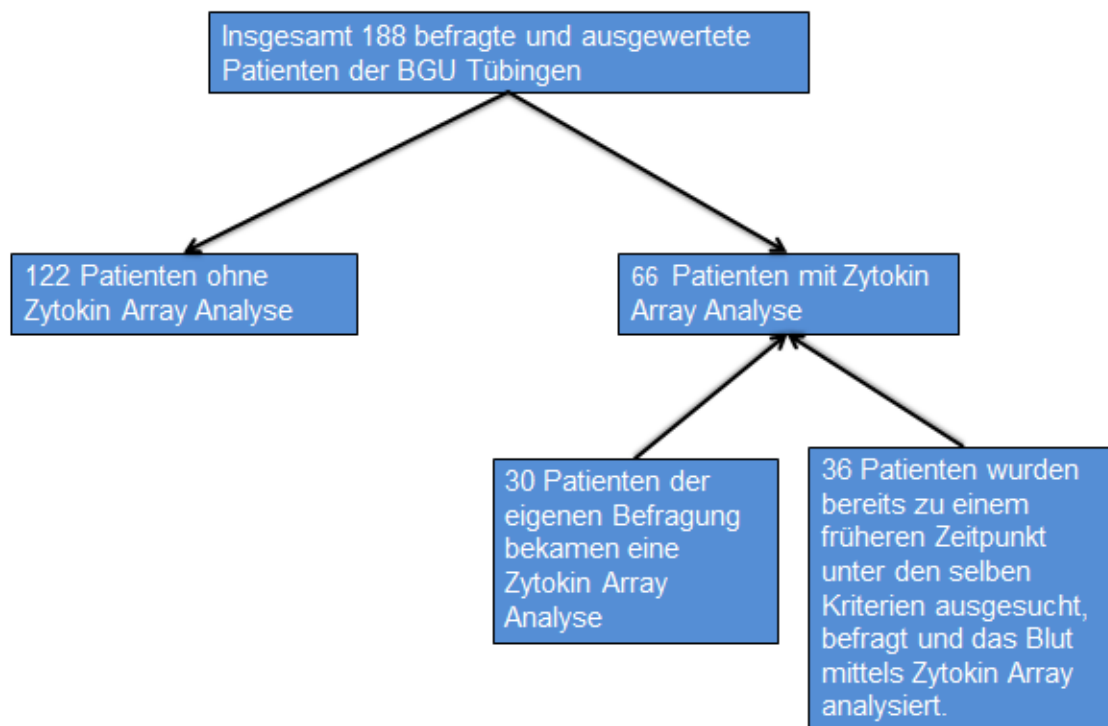


Abbildung 5: Patientenaufteilung

Vom Gesamtpatientenkollektiv waren 76 Männer (40 %) und 112 Frauen (60 %). Das mittlere Alter lag bei  $68,5 \pm 10,3$  Jahren (Median 71). Der älteste Patient war 89 Jahre, der jüngste 37 Jahre. Das mittlere Alter der Männer lag bei  $65 \pm 11,0$  Jahren (Median 67). Bei den Frauen lag das mittlere Alter bei  $71 \pm 9,2$  Jahren (Median 72). Der mittlere BMI lag bei  $29 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> (Median 28,1). Bei den Männern lag der mittlere BMI bei  $28 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> (Median 29,4). Bei den Frauen war der mittlere BMI  $27,8 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> (Median 28,3).

Alle Patienten wurden nach ihrer NRS Einteilung in die Gruppen 0, 1, 2,  $\geq 3$  kategorisiert. Dadurch konnten 23 (12,2 %) Patienten in die Gruppe NRS 0, 76 (40,4 %) Patienten in die Gruppe NRS 1, 60 (31,9 %) Patienten in die Gruppe NRS 2 und 29 (15,4 %) Patienten in die Gruppe NRS  $\geq 3$  eingeteilt werden. Dabei gab es signifikante Altersunterschiede ( $p < 0,0001$ ) zwischen den NRS Gruppen. Die Patienten der Gruppe NRS  $\geq 3$  waren die ältesten mit durchschnittlich  $76,7 \pm 5,5$  (Median 76) Jahren. Die jüngsten Patienten mit durchschnittlich  $56,4 \pm 7,9$  (Median 56) Jahren waren die Patienten der Gruppe NRS 0.

Der Frauenanteil in den Gruppen war immer höher bis auf den, in der Gruppe NRS 0, dort lag er bei 43,5 % (N=10). Prozentual mit 66,7 % (N=40) lag der höchste Frauenanteil in der Gruppe NRS 2, gefolgt von der Gruppe NRS  $\geq 3$  mit 65,5 % (N=19) und 56,6 % (N=43) in der Gruppe NRS 1.

Später in der Auswertung wurden die Gruppe NRS 1 und 2 zur Gruppe NRS 1,2 zusammengelegt, da diese Patienten sich in der Störung des Ernährungszustandes und Krankheitsschwere ähnlich waren.

Insgesamt bekamen 108 (57,5 %) Patienten eine KTP und 80 (42,6 %) Patienten eine HTP. 164 (87,2 %) der Operationen waren Ersteingriffe, 24 (12,8 %) waren Revisionen. Mit 24,1 % (N=7) lag der Anteil der Revisionen in der Gruppe NRS  $\geq 3$  am höchsten. Gefolgt von 13,0 % (N=3) bei der Gruppe NRS 0, 11,7 % (N=7) bei NRS 2 und 9,2 % (N=7) bei der Gruppe NRS 1 (Tab.6).

**Tabelle 6: Allgemeine Patienten Daten**

NRS	0	1	2	≥3	p
<b>Patienten Anzahl</b>	23	76	60	29	---
<b>Geschlecht (m/f)</b>	13/10	33/43	20/40	10/19	p=0,24
<b>Alter</b>	56,4 ± 7,9	65,2 ± 9,1	73,4 ± 8,3	76,7 ± 5,5	p<0,0001*
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,9 ± 5,6	29,2 ± 5,2	29,6 ± 5,3	27,3 ± 5,4	p=0,075
<b>Knie- /Hüftendoprothese</b>	6/17	55/21	34/26	13/16	p<0,001
<b>Revision (nein/ja)</b>	20/3	69/7	53/7	22/7	p=0,25

\*p Unterschied zwischen NRS ≥3 gegen NRS 0 mit p<0,0001, Unterschied zwischen NRS 2 gegen NRS 0 mit p<0,0001, Unterschied zwischen NRS ≥3 gegen NRS 1 mit p<0,0001, Unterschied zwischen NRS 1 gegen NRS 0 mit p<0,0001, Unterschied zwischen NRS 2 gegen NRS 1 mit p<0,0001

### 3.1.1 BMI Einteilung nach WHO

Nach BMI Einteilung der WHO waren 137 Patienten, also 75,6 % Übergewichtig (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>). 45 (23,9 %) Patienten hatte Normalgewicht (BMI 18,5-24,99 kg/m<sup>2</sup>) und 1 (0,5 %) Patient war Untergewichtig (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) (Abb. 6).

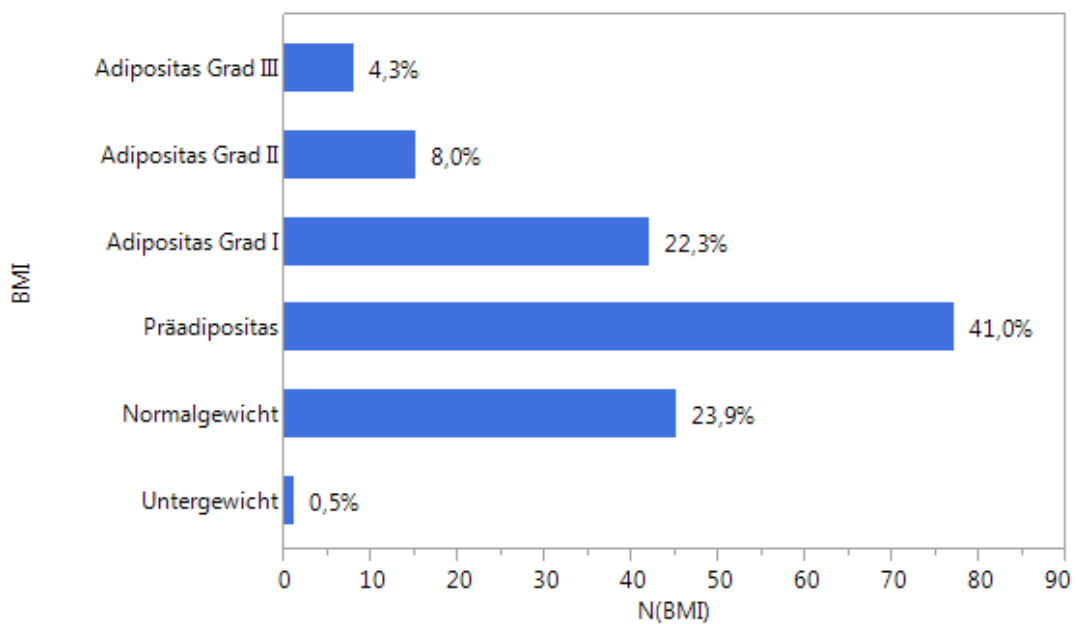


Abbildung 6: BMI Einteilung nach WHO

N= absolute Häufigkeit, BMI=Body Mass Index; Untergewicht (<18,5 kg/m<sup>2</sup>), N=1 (0,5 %); Normalgewicht (18,5–24,99 kg/m<sup>2</sup>), N=45 (23,9 %); Präadipositas (25 – 29,99 kg/m<sup>2</sup>), N=77 (41,0 %); Adipositas Grad I (30-34,99 kg/m<sup>2</sup>), N= 42 (22,3 %); Adipositas Grad II (35-39,99 kg/m<sup>2</sup>), N= 15 (8,0 %); Adipositas Grad III (≥40 kg/m<sup>2</sup>), N= 8 (4,3 %)

### 3.1.2 BMI innerhalb NRS Gruppen

Nach der BMI Einteilung innerhalb der NRS Gruppen, gab es einen mittleren BMI von 25,5±5,9 (Median 26,9) in der Gruppe NRS 0. Einen mittleren BMI von 28,5±5,3 (Median 29,4) gab es in der Gruppe NRS 1,2 und einen mittleren BMI von 27,1±5,4 (Median 27,3) in der Gruppe NRS ≥3. Einen untergewichtigen Patienten (0,7 %) gab es in der Gruppe NRS 1,2. Die meisten normalgewichtigen Patienten (41,1 %, N=12) waren in der Gruppe NRS ≥3. In dieser Gruppe waren es auch die wenigsten Patienten (3,4 %, N=1) mit einer Adipositas Grad III. Die meisten Patienten mit einer Adipositas Grad III (4,4 %, N=6) und einer Adipositas Grad II (9,6 %, N=13) waren in der Gruppe NRS 1,2 zu finden (Abb. 7).

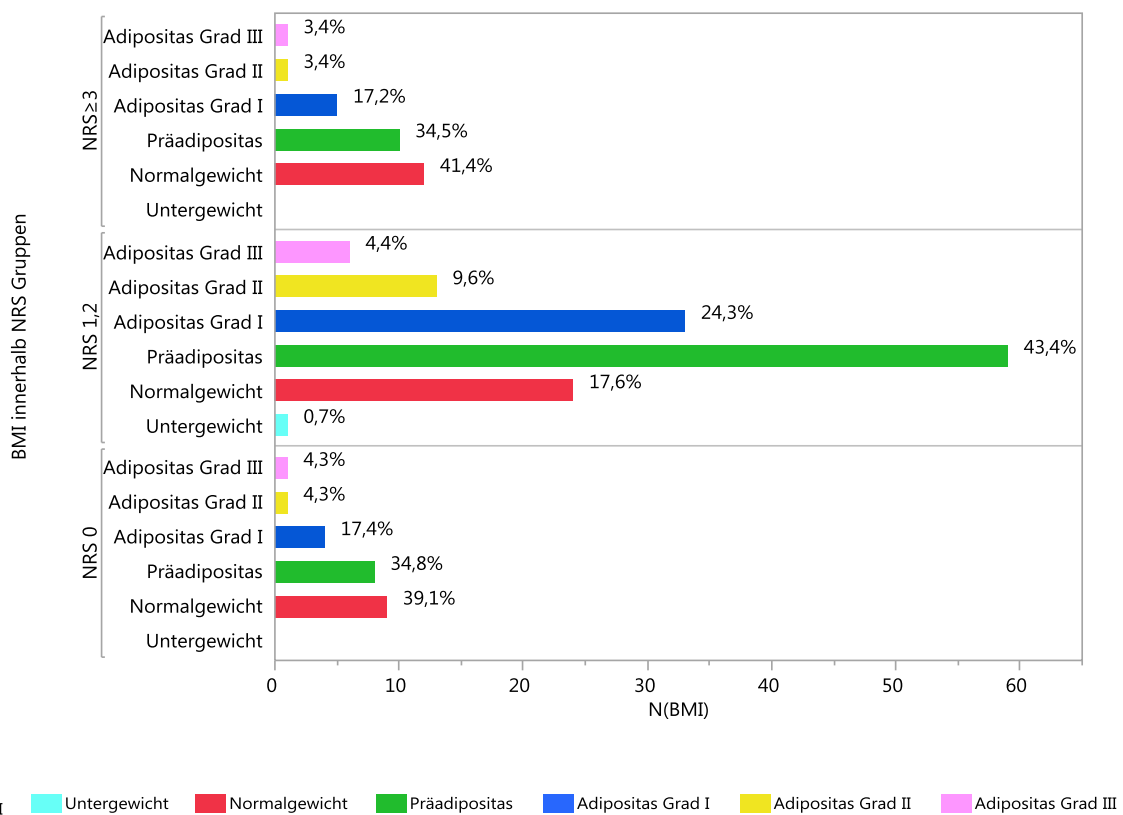


Abbildung 7: BMI innerhalb NRS Gruppen



N= absolute Häufigkeit

NRS 0: Normalgewicht, N=9 (39,1 %); Präadipositas, N=8 (34,8 %); Adipositas Grad I, N=4 (17,4 %); Adipositas Grad II, N=1 (4,3 %); Adipositas Grad III, N=1 (4,3 %);

NRS 1,2: Untergewicht, N=1 (0,7 %); Normalgewicht, N=24 (17,6 %); Präadipositas, N=59 (43,4 %); Adipositas Grad I, N=33 (24,3 %); Adipositas Grad II, N=13 (9,6 %); Adipositas Grad III, N=6 (4,4 %);

NRS  $\geq 3$ : Normalgewicht, N=12 (41,1 %); Präadipositas, N=10 (34,5 %); Adipositas Grad I N=5 (17,2 %); Adipositas Grad II, N=1 (3,4 %); Adipositas Grad III, N=1 (3,4 %)

### 3.1.3 Unerwünschte Ereignisse

Bei 117 Patienten (62,2 %) ist kein unerwünschtes Ereignis aufgetreten. Bei insgesamt 71 Patienten (37,8 %) gab es ein unerwünschtes Ereignis. Bei 70 Patienten (37,2 %) konnte die Komplikation medikamentös bei Harnwegsinfekt oder Elektrolytentgleisung oder bei Anämie mittels Erythrozytenkonzentrat behandelt werden. Bei einem Patienten (0,5 %) war eine Folgeoperation wegen Wundheilungsstörung notwendig. Kein Patient ist verstorben (Abb. 8).

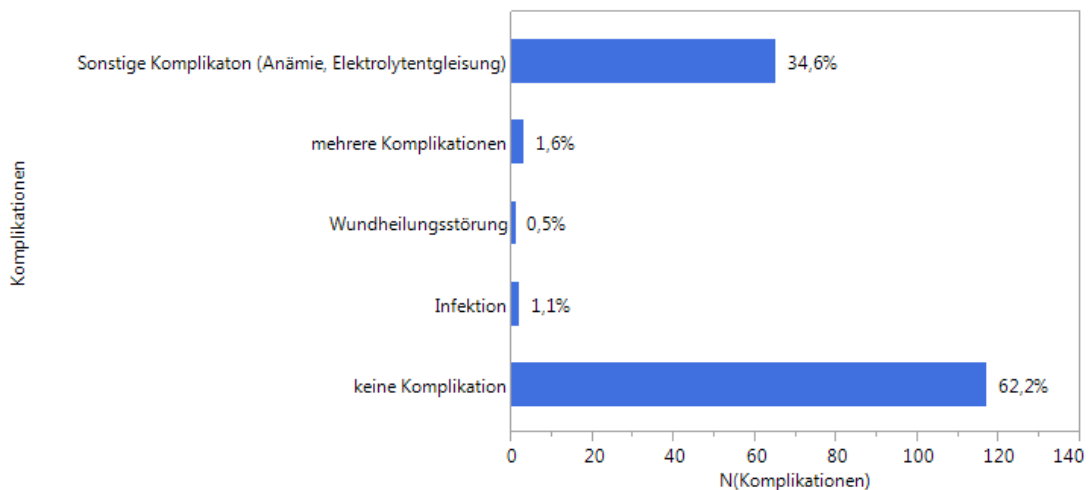


Abbildung 8: Komplikationen

N= relative Häufigkeit, sonstige Komplikationen (34,6 %, N=65); mehrere Komplikationen (1,6 %, N=3); Wundheilungsstörung (0,5 %, N=1); Infektion (1,1 %, N=2), keine Komplikationen (62,2 %, N=117)

### 3.1.4 Unerwünschte Ereignisse innerhalb NRS Gruppen

Die meisten unerwünschten Ereignisse gab es in den Gruppen NRS 1 und 2 bei jeweils ca. 40 % der Patienten (N=31 NRS 1, N=24 NRS 2). Bei 54 Patienten (98,2%) konnte die Komplikation medikamentös behandelt werden. Bei einem

Patienten (1,3 %) in der Gruppe NRS 1 war eine Folgeoperation notwendig. In der Gruppe NRS  $\geq 3$  gab es am wenigsten Komplikationen, 72,4 % der Patienten (N=21) hatten kein unerwünschtes Ereignis (Abb.9).

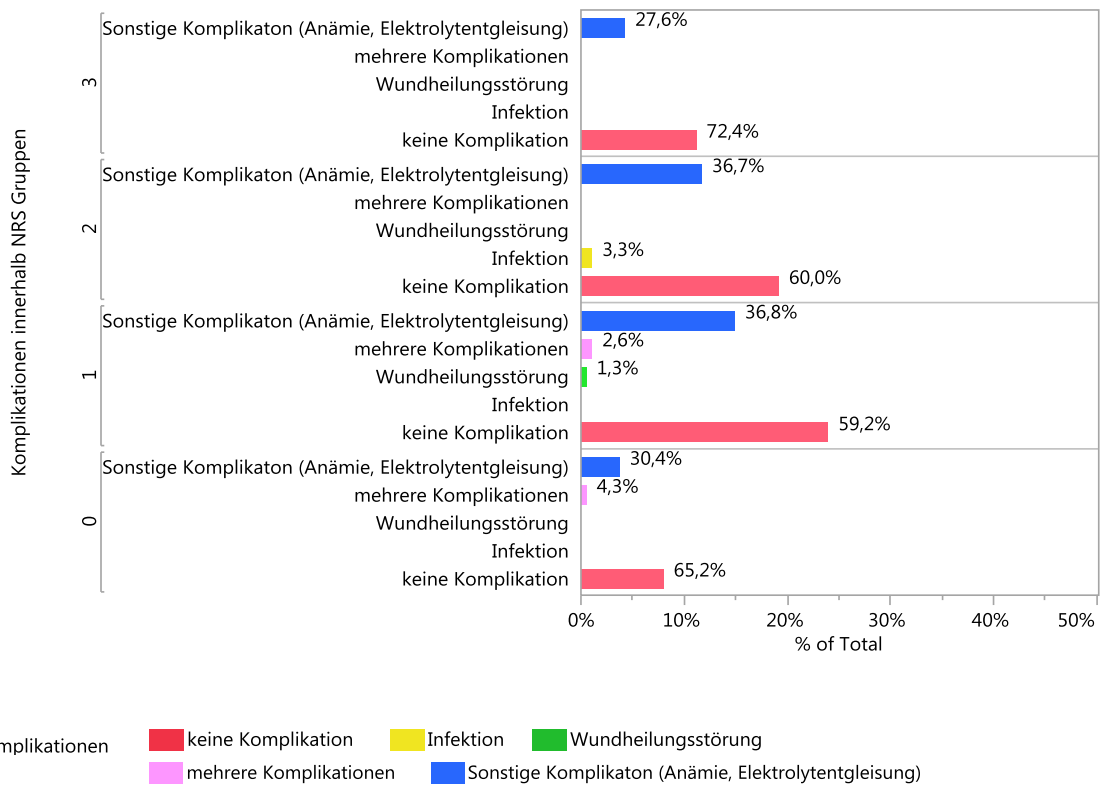


Abbildung 9: Komplikationen nach NRS

N= absolute Häufigkeit

NRS 0: keine Komplikationen (65,2 %, N=15); mehrere Komplikationen (4,3 %, N=1); sonstige Komplikationen (30,4 %, N= 7)

NRS 1: keine Komplikationen (59,2 %, N=45), Infektion (0 %, N=0); Wundheilungsstörung (1,3 %, N=1); mehrere Komplikationen (2,6 %, N=2); sonstige Komplikationen (36,8 %, N=28)

NRS 2: keine Komplikationen (59,2 %, N=36), Infektion (3,3%, N=2); Wundheilungsstörung (0 %, N=0); mehrere Komplikationen (0 %, N=0); sonstige Komplikationen (36,7 %, N=22)

NRS  $\geq 3$ : keine Komplikationen (72,4 %, N= 21); sonstige Komplikationen (27,6 %, N=8)

### 3.2 Patienten mit Zytokin Array

In die Zytokin Array Auswertung konnten 66 Patienten eingeschlossen werden, davon waren 39 (59 %) Frauen und 27 (41 %) Männer. Der jüngste Patient war 40 Jahre, der älteste 89 Jahre. Das mittlere Alter betrug insgesamt  $71 \pm 11,5$  Jahre (Median 68,3). Das mittlere Alter der Männer betrug  $65 \pm 13,4$  Jahre

(Median 63,9). Bei den Frauen betrug das mittlere Alter  $73 \pm 9,0$  Jahre (Median 71,4). Der mittlere BMI lag bei  $27 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> (Median 28,4). Bei den Männern betrug der mittlere BMI  $27 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> (Median 28,4), bei den Frauen auch bei  $27 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> (Median 28,3).

Auch hier konnten die Patienten nach ihrem NRS Screening in Gruppen kategorisiert werden. Zu den Gruppen NRS 0 und NRS 1 konnten jeweils 16 (24,2 %) Patienten eingruppiert werden. In die Gruppen NRS 2 und NRS 3 jeweils 17 (25,8 %) Patienten. In dieser Einteilung konnte ein signifikanter Altersunterschied ( $p < 0,0001$ ) zwischen den Patienten der NRS Gruppen festgestellt werden. Die ältesten Patienten waren in der Gruppe NRS  $\geq 3$  mit einem Alter von  $77,9 \pm 6,2$  (Median 77) Jahren zu finden. Die jüngsten in der Gruppe NRS 0 im Alter von  $56 \pm 8,2$  (Median 56) Jahren. In der Gruppe NRS 1 waren die Patienten  $66,2 \pm 9,0$  (Median 66) in der Gruppe NRS 2  $72,3 \pm 9,5$  (Median 72) Jahre alt.

Insgesamt bekamen 41 (62,1 %) Patienten ein KTP und 25 (37,9 %) Patienten eine HTP. Von den Operationen waren 56 (84,9 %) Ersteingriffe und 10 (15,1 %) Revisionen. Die meisten Revisionen gab es in der Gruppe NRS  $\geq 3$  mit 29 % (N=5), hingegen gab es gar keine Revisionen in der Gruppe NRS 1. In der Gruppe NRS 0 gab es 19 % (N=3), in der Gruppe NRS 2 12 % (N=2) Revisionen (Tab.7).

**Tabelle 7: Auswertung Pat. mit Zytokin Array**

<b>NRS</b>	0	1	2	$\geq 3$	p
<b>Patienten Anzahl</b>	16	16	17	17	---
<b>Geschlecht (m/f)</b>	9/7	7/9	5/12	6/11	p=0,43
<b>Alter</b>	$56 \pm 8,2$	$66,2 \pm 9,0$	$72,3 \pm 9,5$	$77,9 \pm 6,2$	p<0,0001*
<b>BMI</b>	$27,3 \pm 5,7$	$28,5 \pm 4,8$	$30,8 \pm 7,9$	$26,9 \pm 5,0$	p=0,29
<b>Knie- /Hüftendoprothese</b>	5/11	16/0	13/4	7/10	p<0,0001
<b>Revision (nein/ja)</b>	13/3	16/0	15/2	12/5	p=0,11

\* p Unterschied zwischen NRS  $\geq 3$  gegen NRS 0 mit  $p < ,0001$ , Unterschied zwischen NRS 2 gegen NRS 0 mit  $p < ,0001$ , Unterschied zwischen NRS  $\geq 3$  gegen NRS 1 mit  $p = 0,0008$ , Unterschied zwischen NRS 1 gegen NRS 0 mit  $p = 0,0052^*$

### 3.2.1 BMI Einteilung nach WHO

Nach der BMI Einteilung der WHO ist kein Patient Untergewichtig ( $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ). 21 Patienten (31,8 %) hatten ein Normalgewicht ( $\text{BMI} 18,5\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$ ) und 45 Patienten (68,2 %) hatten Übergewicht ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) (Abb.10).

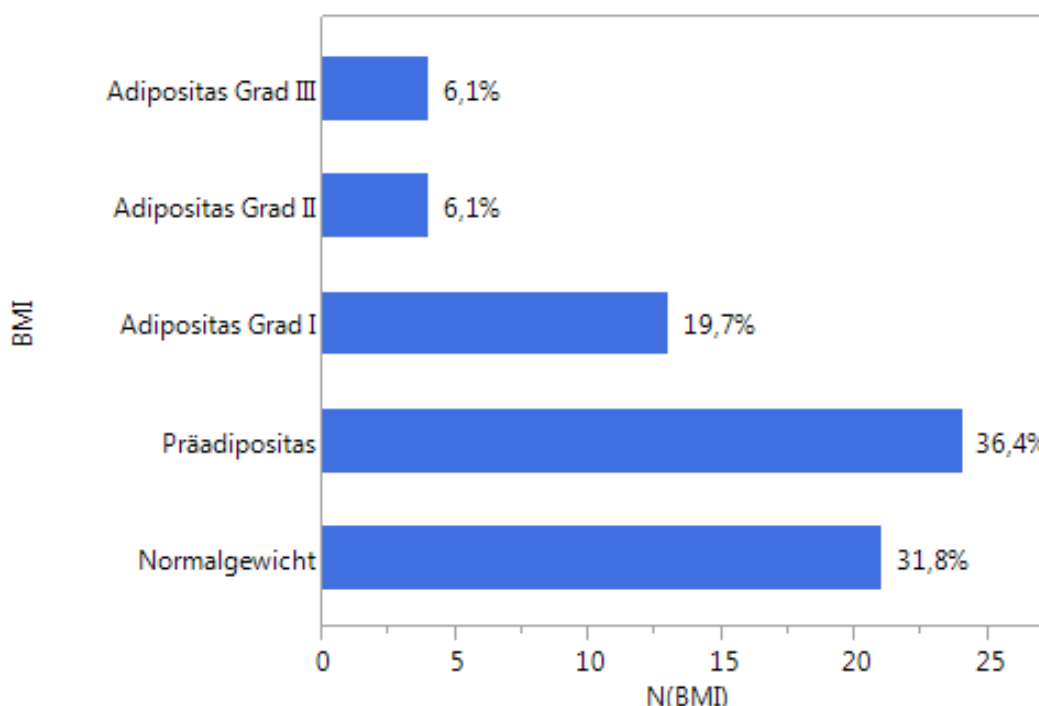


Abbildung 10: BMI Einteilung nach WHO bei Pat. mit Zytokin Array

N= absolute Häufigkeit, BMI=Body Mass Index; Untergewicht ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ),  $N=0$  (0,0 %); Normalgewicht ( $18,5\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$ ),  $N=21$  (31,8 %); Präadipositas ( $25\text{-}29,99 \text{ kg/m}^2$ ),  $N=24$  (36,4 %); Adipositas Grad I ( $30\text{-}34,99 \text{ kg/m}^2$ ),  $N=13$  (19,7 %); Adipositas Grad II ( $35\text{-}39,99 \text{ kg/m}^2$ ),  $N=4$  (6,1 %); Adipositas Grad III ( $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ),  $N=4$  (6,1 %)

### 3.2.2 BMI innerhalb NRS Gruppen

Der mittlere BMI innerhalb der Gruppe NRS 0 betrug  $26,3 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$  (Median 27,6). Innerhalb der Gruppe NRS 1,2 betrug der mittlere BMI  $29 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$  (Median 29,6). In der Gruppe NRS  $\geq 3$  war der mittlere BMI  $27,1 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$  (Median 26,9). Am meisten Normalgewichtige Patienten gab es in der Gruppe NRS  $\geq 3$  mit 41,2 %. Am wenigsten Normalgewichtige Patienten gab es in der

Gruppe NRS 1,2 mit 24,2 %. In dieser Gruppe gab es auch am meisten Patienten mit Adipositas Grad III mit 9,1 % (Abb.11).

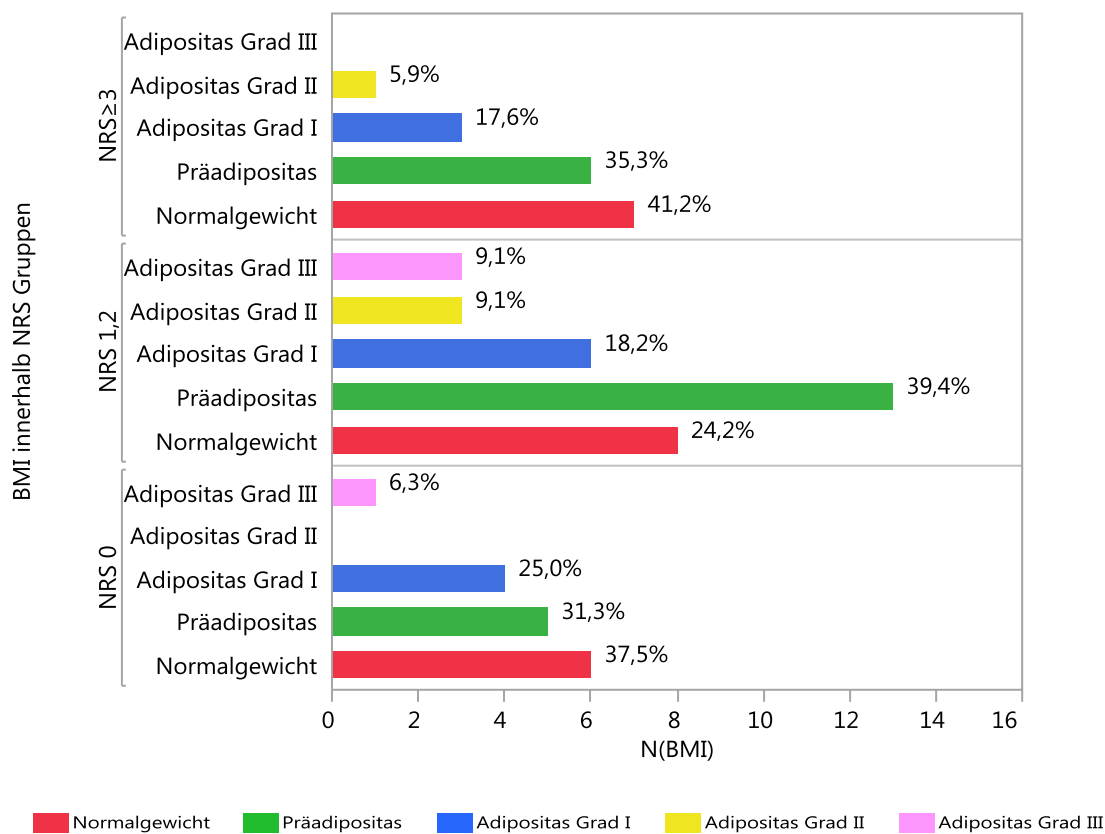


Abbildung 11: BMI innerhalb NRS Gruppen bei Pat. mit Zytokin Array

N=absolute Häufigkeit;

NRS 0: Normalgewicht N=6 (37,5 %); Präadipositas N=5 (31,3 %); Adipositas Grad I N=4 (25,0 %); Adipositas Grad III N=1 (6,3 %)

NRS 1,2: Normalgewicht N=8 (24,2 %); Präadipositas N=13 (39,4 %); Adipositas Grad I N=6 (18,2 %); Adipositas Grad II N=3 (9,1 %); Adipositas Grad III N=3 (9,1 %)

NRS ≥3: Normalgewicht N=7 (41,2 %); Präadipositas N=6 (35,3 %); Adipositas Grad I N=3 (17,6 %); Adipositas Grad II N=1 (5,9 %)

### 3.2.3 Unerwünschte Ereignisse aller Patienten mit Zytokin Array

45 (68,2 %) der Patienten bekamen keine Komplikation. 21 (31,8 %) der Patienten hatten hingegen eine Komplikation. Davon waren 18 (27,3 %) Patienten von einer Elektrolytentgleisung oder Anämie betroffen. 1 (1,5 %) Patient litt an einer Wundheilungsstörung und 2 (3 %) Patienten bekamen eine Infektion in Form eines Harnwegsinfekts (Abb.12).

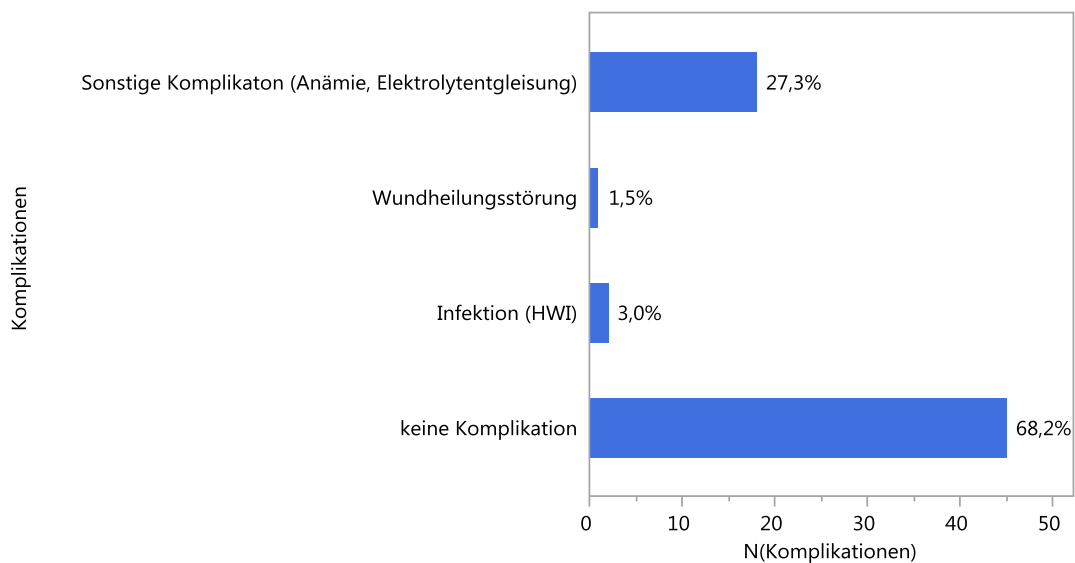


Abbildung 12: Komplikationen bei Pat. mit Zytokin Array

N=absolute Häufigkeit, keine Komplikation, Infektionen (z.B. Harnwegsinfekt), Wundheilungsstörung, sonstige Komplikation wie Anämie oder Elektrolytentgleisung

### 3.2.4 Unerwünschte Ereignisse innerhalb NRS Gruppen

Bei der Einteilung der Komplikationen in die NRS Gruppen, zeigten sich in der Gruppe NRS  $\geq 3$  am wenigsten Komplikationen. 88,2 % (N=15) der Patienten hatten keine Komplikationen und 11,2 % (N=2) eine Elektrolytentgleisung oder ähnliches. Hingegen die meisten Patienten mit Komplikationen mit ca. 40 % (N=6 NRS 1, N=7 NRS 2) waren in den Gruppen NRS 1 und NRS 2 zu verzeichnen. Keine Komplikationen hatten in der Gruppe NRS 1 62,5 % (N=10) Patienten, und in der Gruppe NRS 2 58,8 % (N=10) Patienten. In der Gruppe NRS 0 hatten 62,5 % (N=10) keine Komplikationen und 37,5 % (N=6) eine Anämie oder Elektrolytentgleisung (Abb.13).

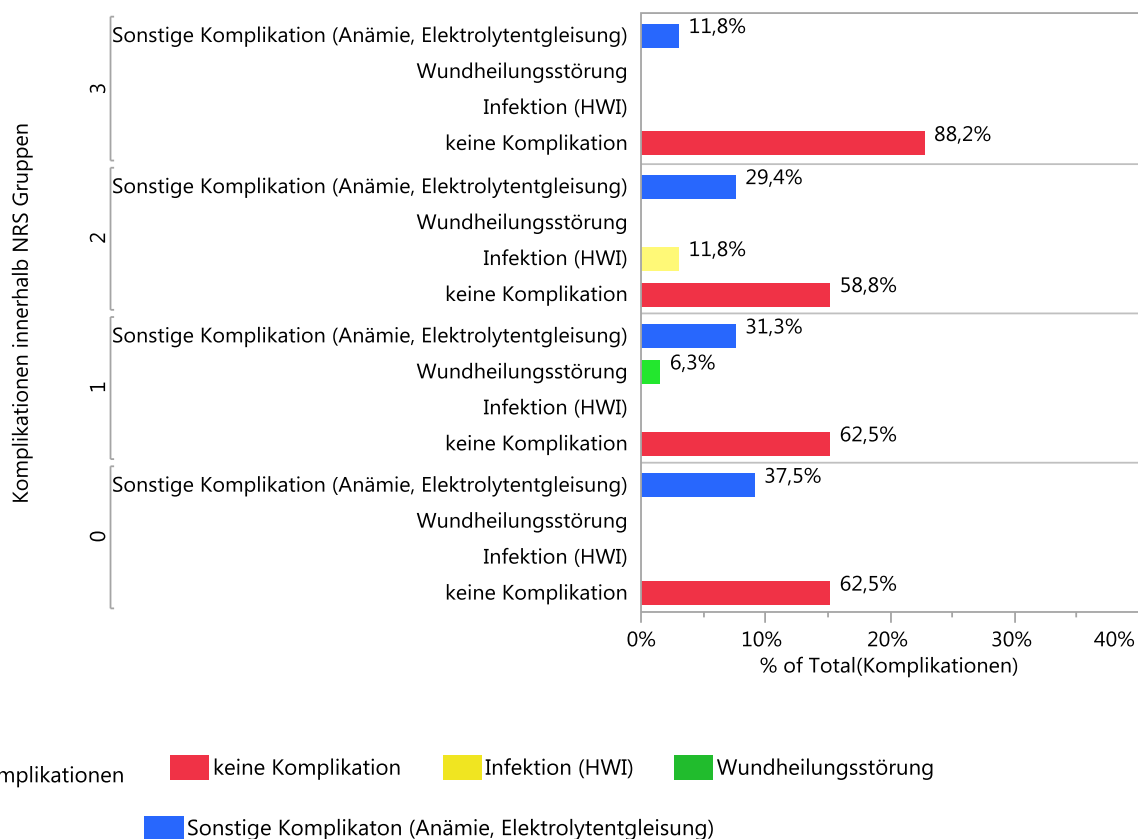


Abbildung 13: Komplikation nach NRS bei Pat. mit Zytokin Array

N= absolute Häufigkeit

NRS 0: keine Komplikationen N=10 (62,5 %); Sonstige Komplikationen N=6 (37,5 %)

NRS 1: keine Komplikationen N=10 (62,5 %); Infektion N=0 (0 %); Wundheilungsstörung N=1 (6,3 %); Sonstige Komplikationen N=5 (31,3 %)

NRS 2: keine Komplikationen N=10 (58,8 %); Infektion N=2 (11,8 %); Wundheilungsstörung N=0 (0 %); Sonstige Komplikationen N=5 (29,4 %)

NRS ≥3: keine Komplikationen N=15 (88,2 %); Sonstige Komplikationen N=2 (11,8 %)

### 3.3 Heatmap aller Zytokine

In Tabelle 8 sind alle Zytokine des Zytokin Arrays aufgelistet und farblich nach ihrer Häufigkeit unterlegt. Je intensiver das Rot, desto häufiger ist das Zytokin innerhalb der NRS Gruppen vorhanden. Je intensiver das Blau, desto weniger ist das Zytokin vorhanden. Zytokin Werte im Mittelfeld sind Weiß.

Auffällig ist, dass sich die präoperative Zytokin Häufigkeit der Gruppe NRS 1 meistens im blauen Farbbereich befand und sich somit von den Werten der anderen Gruppen farblich abgehoben hat. Die Häufigkeit der anderen Gruppen befand sich meistens im weißlich-rötlichen Bereich. Die drei Zytokine GRO,

NAP-2 und OPN (Osteopontin) hoben sich in der Gruppe NRS 1 hingegen durch ihre tiefrote Verfärbung zu den anderen ab. RANTES und MCP-2 hoben sich durch eine deutliche Rotfärbung in der Gruppe NRS 1 zu den anderen Gruppen ab, und bei MCP-1 durch eine Blaufärbung. In der Gruppe NRS 2 waren die Verfärbungen von RANTES in den blauen Bereich und die Verfärbung von TNF- $\beta$  in den roten Bereich auffallend. In der Gruppe NRS  $\geq 3$  war der höchste Leptin Wert und IL-16 Wert zu erkennen.

Tabelle 8: Heatmap Zytokine

Referenz in der Heatmap war der Median aller gemessenen Werte.

	NRS Score					NRS Score			
	0	1	2	3		0	1	2	3
ENA-78	1,27	0,64	1,19	1,23	VEGF	1,19	0,70	1,13	1,29
G-CSF	1,42	0,99	1,01	0,99	PDGF BB	1,26	0,67	0,89	1,09
GM-CSF	1,32	0,93	1,12	1,12	Leptin	2,07	2,59	1,70	2,93
GRO	1,06	1,51	1,25	1,06	BDNF	1,01	0,99	1,01	1,17
GRO alpha	1,61	0,79	1,34	1,44	BLC	1,19	0,77	1,25	1,42
I-309	1,33	0,77	1,17	1,08	CCL23	1,11	0,84	1,06	1,21
IL-1 alpha	1,35	0,91	1,37	1,37	Eotaxin 1	1,15	0,80	1,16	1,30
IL-1 beta	1,41	0,67	1,22	1,49	Eotaxin 2	1,00	0,97	1,17	1,26
IL-2	1,16	0,68	1,12	1,29	Eotaxin 3	1,28	0,70	1,16	1,34
IL-3	1,06	0,75	1,17	1,23	FGF 4	1,72	0,70	1,32	1,74
IL-4	1,17	0,76	1,10	1,17	FGF 6	1,41	0,70	1,14	1,40
IL-5	1,32	0,92	1,01	0,98	FGF 7	1,28	0,71	0,92	1,14
IL-6	1,30	0,96	1,00	1,01	FGF 9	1,42	0,74	1,17	1,58
IL-7	1,24	0,87	1,33	1,23	Flt-3 Ligand	1,19	0,67	1,20	1,42
IL-8	1,01	1,10	1,11	1,06	Fractalkine	1,30	0,66	1,31	1,59
IL-10	1,29	1,21	1,15	1,12	GCP-2	1,17	0,72	1,32	1,48
IL-12, p40/70	1,64	0,73	1,36	1,57	GDNF	1,11	0,81	1,49	1,36
IL-13	1,23	0,80	1,03	1,14	HGF	0,95	0,98	1,37	1,26
IL-15	1,36	0,71	1,25	1,50	IGFBP 1	0,86	1,06	1,23	1,27
IFN gamma	1,34	0,70	1,20	1,43	IGFBP 2	1,01	0,86	1,19	1,28
MCP-1	0,88	1,31	1,25	1,20	IGFBP 3	1,20	0,96	1,09	1,30
MCP-2	1,49	0,63	0,95	1,28	IGFBP 4	1,32	0,76	1,20	1,46
MCP-3	1,29	0,80	1,02	1,14	IL-16	1,55	0,78	1,42	1,84



	NRS Score					NRS Score			
	0	1	2	3		0	1	2	3
M-CSF	1,22	0,85	1,15	1,16	IP-10	1,13	0,81	1,31	1,45
MDC	1,14	0,84	1,10	1,17	LIF	1,00	0,99	1,33	1,32
MIG	1,17	0,71	1,12	1,25	LIGHT	1,22	0,73	1,39	1,55
MIP-1 beta	1,06	0,92	1,02	1,13	MCP-4	1,04	0,88	1,21	1,29
MIP-1 delta	1,06	0,76	0,78	1,10	MIF	0,99	0,88	1,37	1,27
RANTES	1,64	0,87	0,67	1,04	MIP-3 alpha	1,11	0,72	1,26	1,40
SCF	1,51	0,64	1,21	1,62	NAP-2	1,03	1,50	1,00	1,20
SDF-1	1,05	0,72	1,31	1,36	NT-3	1,11	0,75	1,16	1,23
TARC	1,04	0,70	1,26	1,35	NT-4	1,31	0,73	1,16	1,29
TGF beta 1	1,07	0,73	1,01	1,18	OPN	0,99	1,68	1,11	1,13
TNF alpha	0,95	1,21	1,23	1,09	OPG	1,38	0,84	1,13	1,51
TNF beta	0,94	1,16	1,52	1,16	PARC	1,30	0,82	1,09	1,49
EGF	1,02	1,09	1,04	0,87	PLGF	1,15	0,91	1,12	1,24
IGF-1	1,09	0,84	0,93	1,15	TGF beta 2	0,93	1,31	1,33	1,19
ANG	1,13	0,74	0,99	1,21	TGF beta 3	1,16	0,71	1,27	1,30
OSM	1,27	0,69	0,90	1,07	TIMP-1	0,99	1,37	0,98	1,31
THPO	1,53	0,69	0,93	1,29	TIMP-2	0,80	1,31	1,33	0,98

Median



### 3.3.1 Zytokin Häufigkeitsverteilung bei verschiedenen NRS Gruppen

#### 3.3.1.1 INF- $\gamma$

INF- $\gamma$  welches wichtig für die Aktivierung des Immunsystems ist, unter anderem für Makrophagen und NK (48), hemmt auch die Magenentleerung (45). Einen signifikanten Unterschied ( $p=0,014$ ) gab es zwischen den Gruppen NRS  $\geq 3$  mit dem Median 15,3, und damit dem höchsten gemessenen Wert, und der Gruppe NRS 1,2 (Median 8,0) mit dem niedrigsten gemessenen Wert. Die Gruppe 0 hat einen Median von 13,6 und liegt damit im Mittelfeld (Abb.14).

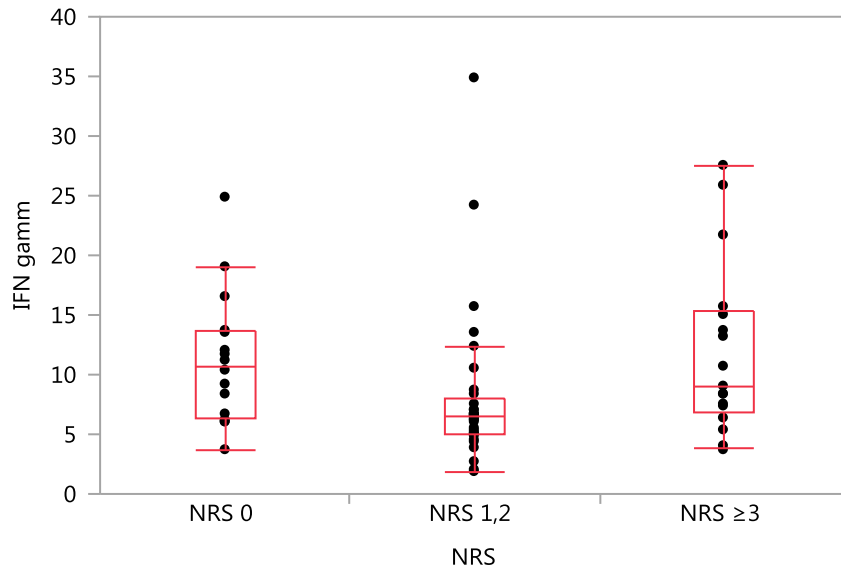


Abbildung 14: IFN- $\gamma$  nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 (N=33); NRS  $\geq 3$  (N=17).

### 3.3.1.2 IL-2

Welche Auswirkung auf T-Lymphozyten haben kann (54), hatte in der Gruppe NRS 1,2 den niedrigsten Median mit 7,2 und damit einen signifikanten Unterschied ( $p=0,0207$ ) zur Gruppe NRS 0 mit dem Median 10,6 und einen signifikanten Unterschied ( $p=0,0224$ ) zur Gruppe NRS  $\geq 3$  mit dem Median 10,4. Zwischen den Gruppen NRS 0 und NRS  $\geq 3$  gab es keinen signifikanten Unterschied (Abb.15).

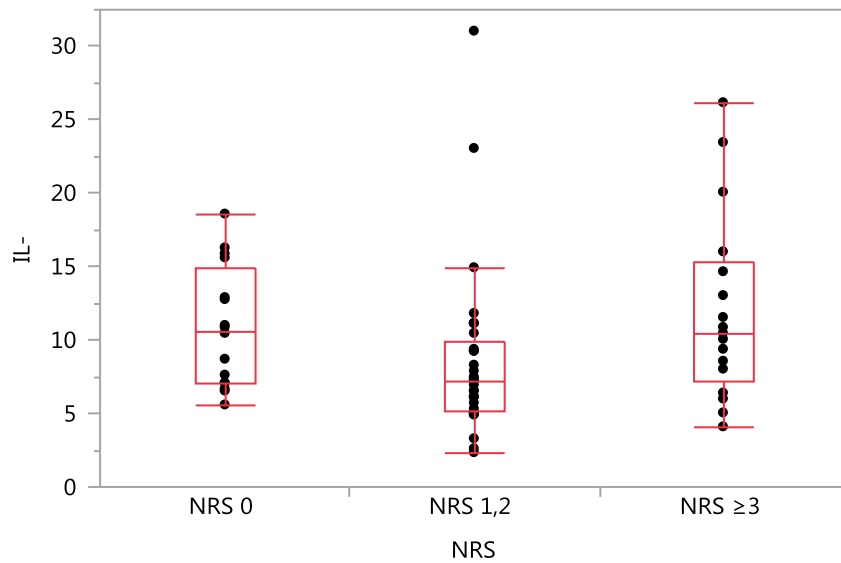


Abbildung 15: IL-2 nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 (N=33); NRS ≥3 (N=17)

### 3.3.1.3 IL-12

Ein proinflammatorisches Zytokin mit stimulierenden Funktionen für NK (55). In der Gruppe NRS 1,2 zeigte sich der niedrigste Median mit 6,9. Dabei bestand ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0075$ ) zur Gruppe NRS 0 mit einem Median von 14,4. Die Gruppe NRS ≥3 hatte einen Median von 9,4 (Abb.16).

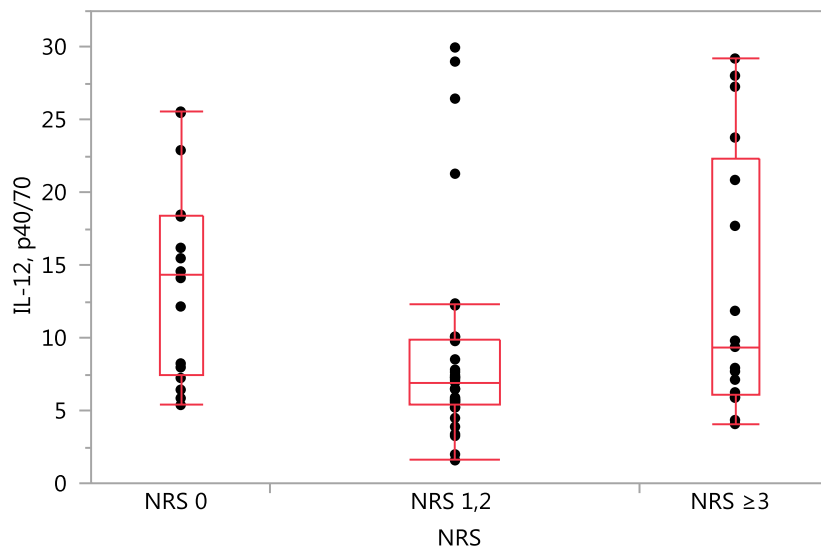


Abbildung 16: IL-12 nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 (N=33); NRS ≥3 (N=17)

### 3.3.1.4 IL-6

Es wird zusammen mit IL-1 und TNF- $\alpha$  auch anorektisches Zytokin genannt (13). Der Median von IL-6 ist abfallend, je höher die NRS Gruppierung, jedoch nicht signifikant unterschiedlich. (Median NRS 0: 5,6, NRS 1,2: 5,2, NRS  $\geq$ 3: 4,8). Der höchste Wert ist bei der Gruppe NRS 0 zu finden mit 14,8, der niedrigste Wert bei der Gruppe NRS 1,2 mit 1,9 (Abb. 17).

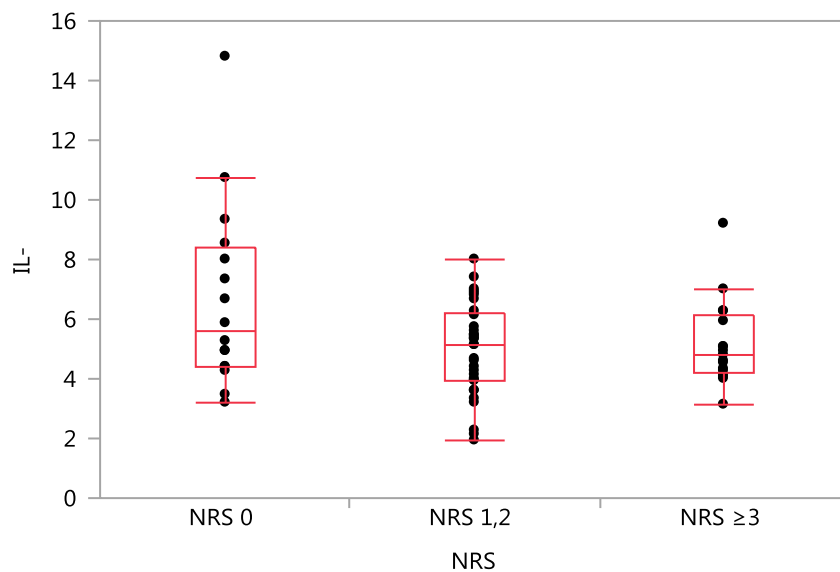


Abbildung 17: IL-6 nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 (N=33); NRS  $\geq$ 3 (N=17)

### 3.3.1.5 TNF- $\alpha$

Ist am Gewichtsverlust beteiligt durch seine anorektische (13) und hypermetabole Wirkung (56). Die Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich. Gruppe NRS 0 hatte eine Median von 7,3, Gruppe NRS 1,2 einen Median von 9,3 und Gruppe NRS  $\geq$ 3 einen Median von 7,6 (Abb.18).

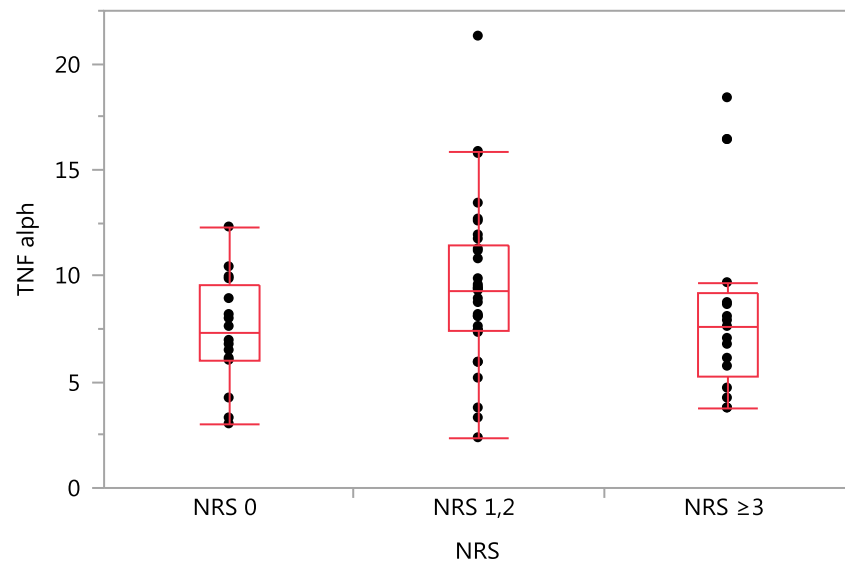


Abbildung 18: TNF- $\alpha$  nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 (N=33); NRS  $\geq 3$  (N=17)

### 3.3.1.6 IL-1 $\beta$

Hat eine hypermetabole Wirkung (56) und kann durch Freisetzung von Hormonen die Nahrungsaufnahme reduzieren (57). In der NRS Gruppe 1,2 gab es den niedrigsten Median mit 7,0 und damit einen signifikanten Unterschied ( $p=0,0108$ ) zur Gruppe NRS  $\geq 3$  (Median 10,8) und einen signifikanten Unterschied zur Gruppe NRS 0 mit  $p=0,0044$ . Den höchsten Median gab es in der Gruppe NRS 0 mit 12,8 (Abb.19).

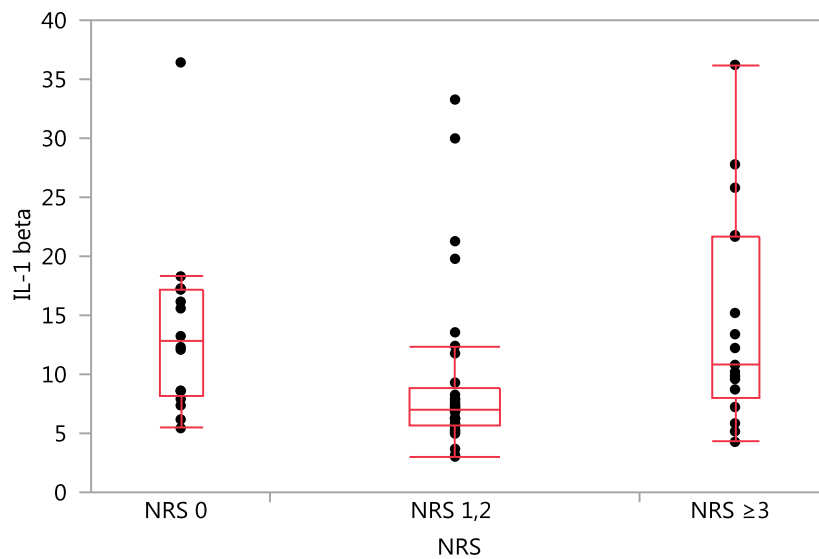


Abbildung 19: IL- $\beta$  nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 (N=33); NRS  $\geq 3$  (N=17)

### 3.3.1.7 Leptin

Ist ein Zytokin, das regulatorisch auf den Appetit und die Nahrungsaufnahme einwirkt (42). Es konnte eine Tendenz zwischen den Leptin Werten in den verschiedenen NRS Gruppen festgestellt werden. Der Median der Gruppe mit dem NRS 0 lag bei 23,6. Den höchste Median gab es in der Gruppe NRS 1,2 mit 25,3. In der Gruppe NRS  $\geq 3$  gab es den niedrigsten Median mit 23 (Abb. 20).

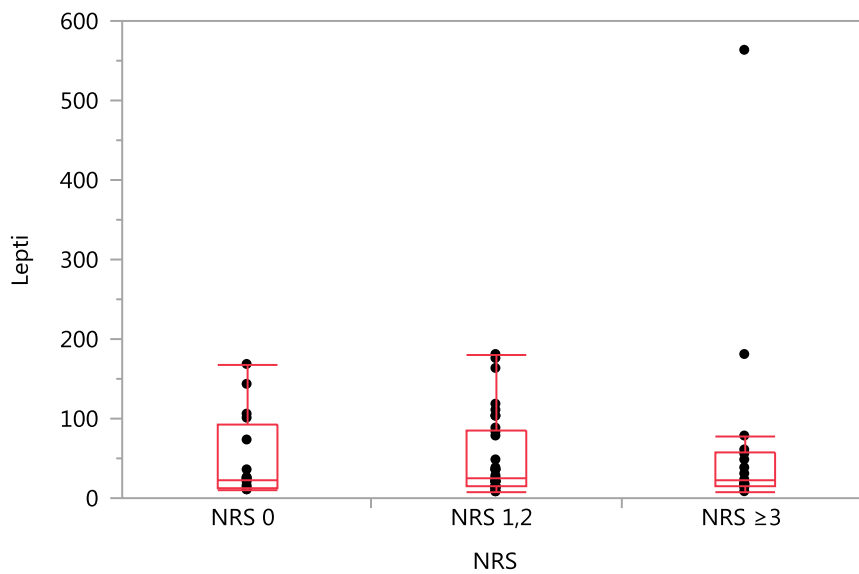


Abbildung 20: Leptin nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 N=33); NRS  $\geq 3$  (N=17)

### 3.3.2 Zytokine für Knochen:

#### 3.3.2.1 TNF - $\alpha$ nach Alter

TNF- $\alpha$  kann die Knochenresorption und Formation stark beeinträchtigen (51). Es konnte eine Tendenz zwischen den verschiedenen Altersgruppen festgestellt werden. Die jüngste Altersgruppe (40J-49J) hatte den niedrigsten Median mit 6,5. Der höchste war mit 9,5 bei der Altersgruppe 50J-59J. Die 60-69 jährigen hatten einen Median von 8,4. Die 70-79 jährigen einen von 8,0 und die 80-89 jährigen einen Median von 7,6 (Abb.21).

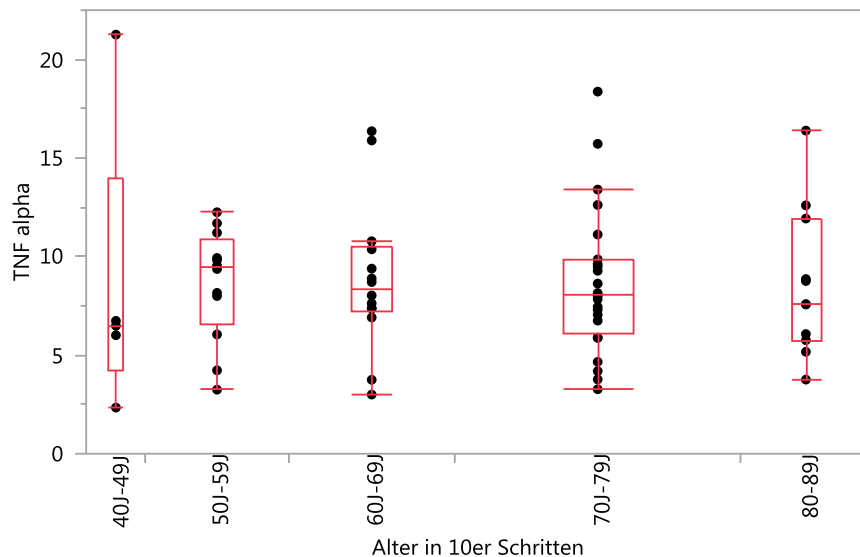


Abbildung 21: TNF- $\alpha$  nach Alter geordnet

40J-49J (N=5), 50J-59J (N=12), 60J-69J (N=14), 70J-79J (N=24), 80J-89J (N=11)

#### 3.3.2.2 OPG

Der Median des Zytokin OPG, welches Osteoklasten hemmende Eigenschaften besitzt (58), war in der Gruppe NRS  $\geq 3$  mit 14,3 am höchsten. Es besaß einen tendenziellen Unterschied zu den anderen beiden Gruppen. In der Gruppe NRS 0 betrug der Median 11,5 und in der Gruppe NRS 1,2 gab es einen Median von 10,7 (Abb.22).



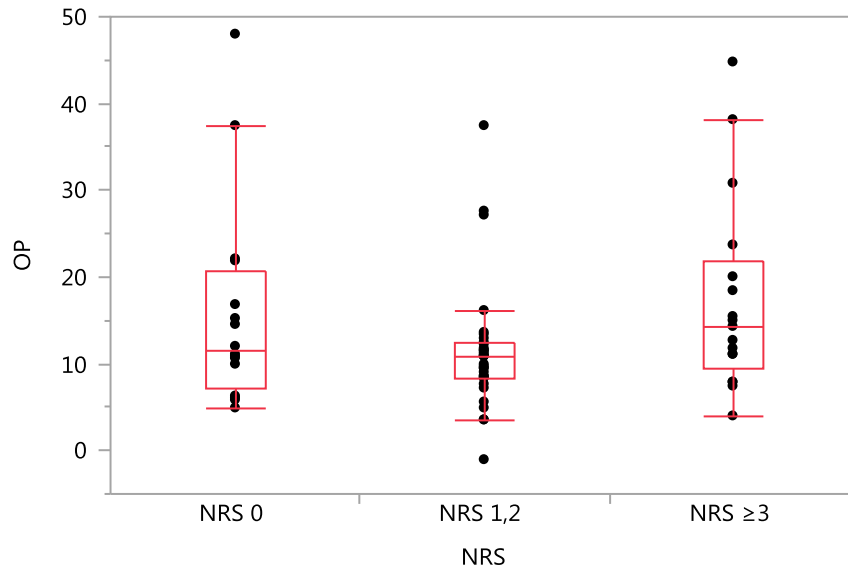


Abbildung 22: OPG nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 (N=33); NRS ≥3 (N=17)

### 3.3.2.3 MCP-1

MCP-1 gehört zu der Gruppe der Chemokine und ist somit in der Lage zum Knochenremodeling beizutragen (52). hatte den höchsten Median (14,3) innerhalb der Gruppe NRS 1,2 und war damit signifikant unterschiedlich ( $p=0,0026$ ) zur Gruppe NRS 0 mit einem Median von 10,5. Die Gruppe NRS ≥3 mit einem Median von 14,1 war auch signifikant unterschiedlich ( $p=0,111$ ) zur Gruppe NRS 0 (Abb.23).

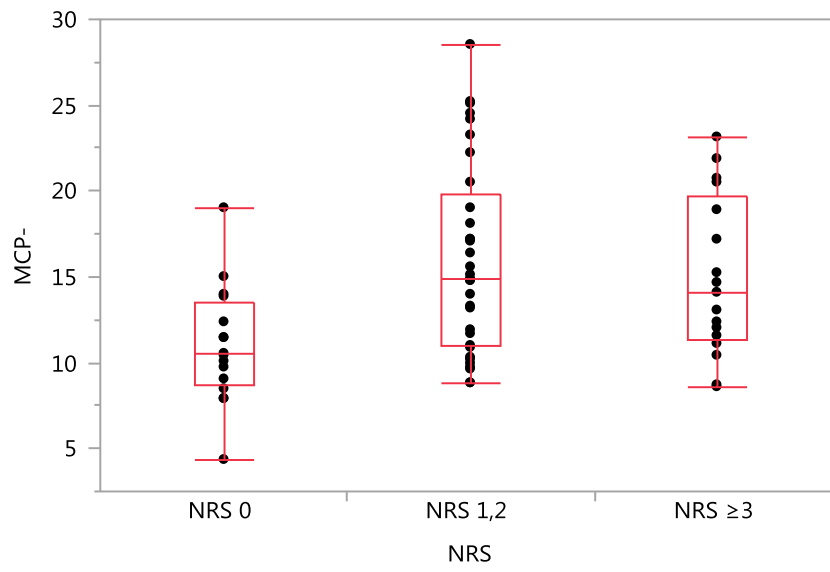


Abbildung 23: MCP-1 nach NRS Gruppen geordnet

NRS 0 (N=16); NRS 1,2 (N=33); NRS ≥3 (N=17)

## 4 Diskussion

Das Hauptziel der Studie war das frühzeitige Erkennen einer eventuellen Korrelation des Ernährungsstatus, festgestellt durch den NRS 2002, mit dem Zytokinexpressionsprofil der Patienten. Und wie daraus geschlossen werden kann, ob eine Hoch- oder Runterregulation der Immunantwort bei Mangelernährung auftritt. Zusätzlich wurde das Zytokinprofil mit Auswirkungen von Mangelernährung auf die Knochen untersucht.

### 4.1 Studienpopulation

Für die Studie wurden insgesamt 188 Patienten der BG Unfallklinik Tübingen, die eine Knie- oder Hüftendoprothese bekommen haben, befragt. Die Geschlechterverteilung des Gesamtstudienkollektivs entsprach näherungsweise dem Durchschnitt in der Bevölkerung mit 40 % Männer und 60 % Frauen (2015: Frauen 51 %, Männer 49 % (59)) . Die Geschlechterverteilung bei den Patienten mit Zytokin Array ist ein guter Querschnitt durch die Gesamtstudienpopulation mit 59 % Frauen und 41 % Männer. Das mittlere Alter der Gesamtanzahl der Männer lag bei 65 Jahren, das der Frauen bei 71 Jahren. In der Studienpopulation mit denen die Zytokin Arrays durchgeführt wurden lag das mittlere Alter der Männer ebenso bei 65 Jahren, bei den Frauen bei 73 Jahren. Die größere Anzahl und das höhere Alter von Frauen kann damit erklärt werden, dass Frauen häufiger an einer Arthrose leiden und deshalb häufiger eine Endoprothese benötigen. Das Alter hat zusätzlich einen starken Einfluss auf die Entwicklung und das Fortschreiten von Arthrose. Dies zeigt auch der europäische Durchschnitt; in den meisten europäischen Ländern, außer in der Schweiz und Irland, bekamen 2008 mehr Frauen als Männer eine Hüftendoprothese (60). Da die Endoprothese die Schmerzen und die dadurch bedingte Bewegungseinschränkung reduziert, und manchen Patienten nahezu die vollständige Mobilität wieder ermöglicht (60), war 2014 Arthrose die häufigste Diagnose auf Grund derer die Indikation zur Implantation einer Endoprothese gestellt wurde (20).

## 4.2 Ernährungsstatus

Hunger und Sättigung werden durch eine Vielzahl gastrointestinaler, metabolischer und psychologischer Ernährungsfaktoren, sowie von neuronalen und endokrinen Mechanismen reguliert (61). Mangelernährung in unserer Gesellschaft ist meist multifaktoriell bedingt. Es konnten aus medizinischer Sicht drei Hauptrisikoursachen identifiziert werden. Alter, maligne Erkrankungen und tägliche Polymedikation (4). Es besteht eine direkte Beziehung zwischen dem Verlust an Körpergewicht und Morbidität und Mortalität (45). Aus diesem Grund laufen mangelernährte Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit Gefahr eine Komplikation zu entwickeln und dadurch länger im Krankenhaus zu verweilen. Dieser Umstand ist natürlich auch mit erhöhten Kosten des Krankenhausaufenthaltes verbunden (2, 4).

Nach dem NRS Screening, das von der ESPEN (34) empfohlen wird, da beim NRS 2002 das Mangelernährungsrisiko aus der Kombination von Ernährungsstatus und Schweregrad der Erkrankung eingeschätzt wird (3), konnte die Gesamtstudienpopulation in folgende NRS Gruppen eingeteilt werden. 23 (12,2 %) Patienten in die Gruppe NRS 0, 76 (40,4 %) Patienten in die NRS Gruppe 1, 60 (31,9 %) Patienten in die Gruppe 2 und 29 (15,4 %) Patienten konnten in die Gruppe NRS  $\geq 3$  eingeteilt werden. Bei den Patienten mit Zytokin Array konnten jeweils 16 (24,2 %) Patienten in die Gruppe NRS 0 und NRS 1 und jeweils 17 (25,8 %) Patienten in die Gruppe NRS 2 und NRS  $\geq 3$  eingeteilt werden. In dieser Arbeit wurden die Gruppen NRS 1 und NRS 2 zur Gruppe NRS 1,2 zusammengefügt, da die Patienten in Ernährungs- und Krankenstatus ähnlich waren. In einer Studie von Kondrup et al. wurden ungefähr 20 % eines gemischten Patientenkollektives, nach dem NRS 2002, mit einem Risiko für Mangelernährung eingruppiert (3). In unserer Gesamtstudienpopulation lag die Prävalenz der Patienten mit einer Eingruppierung in NRS  $\geq 3$ , und damit einem Risiko für Mangelernährung, bei 15,4 %. Die Anzahl der Patienten mit einer Prävalenz für Mangelernährung könnte differieren, da nur Patienten mit einem elektiven Endoprotheseneingriff,

und somit mit einem relativ planbaren Risiko, in Bezug darauf, dass die Patienten kein Unfalltrauma, keine Infektionen im Körper, keine schwerwiegende maligne Erkrankung etc. hatten, in der Studie befragt wurden. Allerdings betrug das Durchschnittsalter der Frauen über 70 Jahre, wodurch viele im NRS Screening nur aufgrund des Alters einen zusätzlichen Punkt bekommen haben und somit eventuell in die Gruppe NRS  $\geq 3$  gerutscht sind. Bei den Patienten mit Zytokin Array, ist die Anzahl der Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung allerdings bei beinahe 26 %. Grund dafür ist, dass die Patienten bei denen ein Zytokin Array durchgeführt wurde, hinsichtlich ihrer NRS Eingruppierung ausgesucht wurden, um möglichst gleich große Gruppen für die Auswertung zu bekommen.

In der German Hospital Malnutrition Study von Pirlich et al.(4) konnten 13,6 % der Patienten von chirurgischen Stationen als mangelernährt eingestuft werden. Die Diskrepanz der Daten kann am wahrscheinlichsten darauf zurück zu führen sein, dass unterschiedliche Scores zur Beurteilung der Mangelernährung benutzt wurden. Pirlich et al. verwendete das Subjektive Global Assessment (SGA), eine ebenfalls in vielen anderen Studien auf ihr Validität geprüfte Möglichkeit zur Beurteilung der Mangelernährung. Die meisten Patienten mit einer Mangelernährung konnte Pirlich et al. bei geriatrischen Patienten mit 56,2 % und bei onkologischen Patienten mit 37,6 % beobachten. Erklärungen dafür sind unter anderem hohes Alter bei geriatrischen Patienten und maligne Erkrankungen bei onkologischen Patienten (4).

Nach BMI Einteilung der WHO waren 75,6 % der Gesamtstudienpopulation übergewichtig mit einem BMI von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ . 4,3 %, also 8 Personen hatten sogar einen BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ . Hingegen hatte nur ein Patient (0,5 %) Untergewicht (BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ). Auch in der Studie von Pirlich et al. wären nur 4,1 % der 1882 Patienten nach ihrem BMI als mangelernährt eingestuft worden (4).

Nach BMI Einteilung innerhalb der NRS Gruppen, waren die meisten normalgewichtigen (BMI  $18,5\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$ ) Patienten (41,1 %) in der Gruppe NRS  $\geq 3$ , trotzdem hatte die Gruppe einen mittleren BMI von  $27,1 \pm 5,4$ . Den höchsten mittleren BMI von  $28,5 \pm 5,3$  gab es in der Gruppe NRS 1,2. In dieser

Gruppe war wiederum der einzige Patient mit Untergewicht zu finden, und nicht in der Gruppe  $NRS \geq 3$ . Zusätzlich fanden sich dort auch die meisten Patienten (9,1 %) mit einer Adipositas Grad III ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). Körpergröße und Gewicht waren jedoch Patientenangaben und wurden dadurch nicht objektiv gemessen.

Es stellt sich die Frage, ob der BMI alleine zur adäquaten Ernährungszustand Einschätzung bei älteren Personen ausreichend ist. Männer und Frauen verlieren im Laufe ihres Lebens an Körpergröße (33, 62). Männer werden bis zum 80sten Lebensjahr durchschnittlich um 5 cm kleiner, Frauen um 8 cm. Das führt wiederum zu einem verfälschten Anstieg des BMI, auch wenn das Gewicht gleich bleibend ist, bei Männern um ca.  $1,4 \text{ kg/m}^2$  und bei Frauen um ca.  $2,6 \text{ kg/m}^2$ . Grund dafür ist, dass der BMI umgekehrt proportional zur Körpergröße im Quadrat ist (62).

Auch adipöse Patienten können mangelernährt sein, oder zumindest ein Risiko für Mangelernährung haben, jedoch ist es selten offensichtlich. Ursache sind zuckerhaltige, fettreiche Lebensmittel mit kaum Ballaststoffen und einem geringen Gehalt an Mikronährstoffen (6). Übergewichtige und adipöse Patienten mit einem erhöhten Risiko für Mangelernährung haben eine verlängerte Liegedauer im Krankenhaus und zusätzlich eine höhere Prävalenz im Krankenhaus zu versterben (63). Von Leibovitz et al. konnten nach dem NRS 2002 Score ungefähr 13,5 % ( $N=58$ ) ihres Gesamtpatientenkollektivs, welches aus 431 internistischen und chirurgischen Patienten bestand, zu dieser Patientengruppe detektiert werden (63). In diese Studie wurden 9 % ( $N=17$ ) Patienten mit einem  $NRS \geq 3$  und einem Präadipositas oder Adipositas detektiert.

#### 4.3 Unerwünschte Ereignisse

Eine Veränderung des Ernährungszustandes erzeugt eine Änderung der Immunantwort (7). Unter- und Übergewicht haben beide Einfluss auf das Immunsystem. Malnutrition erhöhte die Anfälligkeit für Infektionen durch verminderte Immunreaktion (16). Hier findet sich eine Schwächung der T-Zell vermittelten Immunität und der Phagozytoseaktivität (17). Bei Adipositas

hingegen steigt das Risiko für Entzündungen durch eine verstärkte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (16). So entstehen durch die enge Vernetzung des Ernährungszustandes und des Immunsystems unerwünschte Ereignisse oder auch Komplikationen. Ein unerwünschtes Ereignis war jegliche Irregularität postoperativ. Als unerwünschte Ereignisse wurden in dieser Arbeit auch Beschwerden wie eine Elektrolytentgleisung, eine postoperative Anämie oder ein Harnwegsinfekt gewertet. Aus diesem Grund hatten in dieser Arbeit recht viel Patienten (37,7 %) ein unerwünschtes Ereignis. Von diesen 37,7 % konnten 34,6 % auf Elektrolytentgleisung und postoperative Anämie und 1,1 % auf Harnwegsinfekte zurückgeführt werden. Nur 0,5 % der Gesamtstudienpopulation, also ein Patient, hatte eine Wundheilungsstörung weshalb eine Folgeoperation nötig wurde. Kein weiterer Patient hatte eine schwerwiegende Komplikation wie eine Thrombose, Lungenembolie, Pneumonie, Fraktur oder ist sogar verstorben. Nach der Einteilung von Dindo et al. handelt es sich bei der Mehrzahl der Komplikationen um Grad I und Grad II. Die Gradeinteilung wurde anhand der benötigten Therapie zur Behebung der Komplikation definiert (64).

In der Gesamtstudienpopulation konnte innerhalb der NRS Gruppen beobachtet werden, dass die wenigsten unerwünschten Ereignisse in der Gruppe NRS  $\geq 3$  aufgetreten sind. In dieser Arbeit konnte nicht, wie in anderen Studien bereits gezeigt (2, 7, 15), bestätigt werden, dass eine Mangelernährung das Infektionsrisiko ansteigen lässt. Ein Grund dafür könnte ein optimal gewählter Zeitpunkt für die Operation sein, da es sich um Elektiveingriffe gehandelt hat. Weitere Gründe könnten eine frühe prophylaktische Antibiotikagabe, ein erfahrenerer Operateur auf Grund von höherem Alter und mehreren Komorbiditäten und deshalb weniger intraoperativem Blutverlust sein oder bessere Überwachung der Blutwerte postoperativ und großzügigeres Handeln bei drohender Elektrolytentgleisung. Unsere Daten erfassen auch nur einen, beschränkt auf den Krankenhausaufenthalt, kurzen Nachbeobachtungszeitraum. Es könnte sein, dass diese Ergebnisse bei einem länger andauernden Verlauf nicht weiter persistieren würden.

In dieser Arbeit konnte auch nicht bestätigt werden, dass Diabetes Mellitus Typ

2 ein Risikofaktor für Komplikationen darstellt. Studien haben gezeigt, dass Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten nach einer HTP anfangs gehäuft unter Komplikationen wie periprothetischen Infektionen oder Dislokationen leiden (65). Zusätzlich haben sie ein erhöhtes Risiko für Infektionen der Atemwege, Harnwege sowie der Operationswunde (66). Die meisten unerwünschten Ereignisse gab es in den Gruppen NRS 1 und 2. Eine ähnliche Verteilung wurde in der Gruppe beobachtet, in der die Zytokin Arrays durchgeführt wurden. Adipositas, als Grund dafür, und eine damit verbundene erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (16, 67) kann in dieser Doktorarbeit ausgeschlossen werden. Die beiden Gruppen NRS 1 und 2 hatten annähernd gleich viele Prozent (ca.40 %) an unerwünschten Ereignissen und hatten einen ungefähr gleichen BMI Durchschnitt (ca.29 kg/m<sup>2</sup>) jedoch sah das Zytokinprofil in Tab.8 sehr unterschiedlich aus.

#### 4.4 Zytokine und Ernährungsstatus

Zytokine sind kleine Mediatoren die Entzündungsreaktionen regulieren sowie die Zelldifferenzierung und das Wachstum. Zu ihnen zählen die Interferone, Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktoren, Wachstumsfaktoren und Chemokine (41, 68). Sie spielen eine Schlüsselrolle als Kommunikationssignale sowohl bei normalen immunologischen Reaktionen, als auch bei pathologischen Zuständen, die zu Entzündungen und Infektionen führen können (69).

##### 4.4.1 Zytokinprofil der Studienpopulation

Diese Doktorarbeit konzentrierte sich hauptsächlich auf den Zusammenhang des Zytokinprofils von proinflammatorischen Zytokinen und dem Ernährungsstatus. Zusätzlich wurden die Zytokine die im Zusammenhang mit der Knochensynthese stehen betrachtet.

Bei der Heatmap der Zytokine (Tab.8) ist auffällig, dass die meisten Zytokine, in der Gruppe NRS 1, im Gegensatz zu den anderen NRS Gruppen, blau verfärbt waren und somit wenig Zytokine vorhanden waren. Speziell auch die



proinflammatorischen Zytokine INF- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12 und Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierender-Faktor (GM-CSF) (70). Diese Tatsache ist auffällig, da die meisten Patienten sich auf Grund einer Arthrose einer Endoprothesenimplantation unterziehen (20) und bei einer Arthrose auf Grund von entzündlichen Veränderungen an der Synovia auch schon in einer Frühphase der Arthrose ein Anstieg der Zytokine und Einwanderung von Entzündungszellen vorhanden ist (71). Jedoch auch bei den anderen NRS Gruppen sind die proinflammatorischen Zytokine nicht wirklich hoch. Ursache dafür könnte sein, dass viele Patienten ihre Schmerzen mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern, welche auch auf Entzündungsmediatoren hemmend wirken, therapieren (72). Am dunkelsten ist die Rotfärbung der meisten proinflammatorischen Zytokine in der Gruppe NRS 0. In dieser Gruppe befinden sich auch die jüngsten Patienten, die der Arthrose eventuell mit Erstmaßnahmen der Therapie der Arthrose mit Gewichtsreduktion und Paracetamol entgegenwirken möchten. Bei Adipositas typischerweise erhöhte Entzündungsmarker sind das TNF- $\alpha$ , IL-6 und das C-reaktive Protein (73). TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 sind für eine chronische Entzündung im Fettgewebe verantwortlich (74, 75). Fettgewebe kann eine große Anzahl von chemotaktischen Proteinen, wie Chemokine, freisetzen. Diese Proteine können mit einem chronischen Zustand der leichten Entzündung und Makrophagen Infiltration verbunden sein. Dieser entzündliche Zustand von großen Mengen an Fettgewebe ist einer der Hauptgründe dafür, dass eine erhöhte Fettmasse zu einer Insulinresistenz führt (67).

Es ist auch anzunehmen, dass Rauchen einen Einfluss auf das Gesamtzytokinprofil der Patienten hat. Viele Leute wissen, dass Rauchen schlecht für die Gesundheit ist und für viele Begleiterkrankungen oder sogar Krebs als Mitverursacher bekannt ist. Die Essgewohnheiten von Rauchern sind gekennzeichnet durch höheren Konsum von fettreichen Nahrungsmitteln und Alkohol und ein geringerer Konsum von Ballaststoffen und antioxidativen Vitaminen als bei Nichtrauchern (76). Was wiederum Risikofaktoren für Mangelernährung sind. Rauchen hat Einfluss auf die Funktion des Immunsystems, da es eine Aktivierung und Rekrutierung von entzündlichen

Zellen in der Lunge bewirkt, was zur Freisetzung von proinflammatorischen Faktoren, Sauerstoffradikalen und Proteasen führt (77). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Rauchern eine chronische Produktion von Zytokinen anzunehmen ist. Unter anderem waren bei Rauchern die inflammatorischen Zytokine TNF und IL-6 im Plasma um 38 % beziehungsweise 16 % höher als bei Nichtrauchern (78).

#### 4.4.2 INF- $\gamma$ , IL-2 und IL-12 nicht erniedrigt bei Risiko für Mangelernährung

Bestimmte Zytokine haben eine regulatorische Wirkung auf die Nahrungsaufnahme. Sie wirken appetithemmend, senken die Magen- und Darmmotilität sowie die Magensäureproduktion (45). INF- $\gamma$  hemmt die Magenentleerung (45) und ist unter anderem für die Aktivierung der Makrophagen zuständig (48). IL-2 hat Auswirkungen auf viele Immunzelltypen. Am stärksten ist die Beeinflussung von T-Lymphozyten, wobei es die weitere Proliferation oder die Produktion weiterer Zytokine stimuliert (54). IL-12 wird von Antigen-präsentierenden-Zellen produziert und ist ein proinflammatorisches, pleiotropes Zytokin. Es ist unter anderem ein stimulierender Faktor für Natürliche Killerzellen, lässt Lymphozyten reifen (55) und veranlasst die Bildung von INF- $\gamma$  (79). González-Torres et al. konnten in ihrer Studie darstellen, dass die Produktion von IL-12, IL-18 und IL-21 bei mangelernährten Kindern beeinträchtigt war. Dadurch wurden auch die Zytokine INF- $\gamma$  und IL-2 verringert produziert (47). In dieser Arbeit konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Gründe dafür könnten sein, dass es sich in der Studie von González-Torres et al. (47) um Kinder mit einem Bronchialen oder Gastrointestinalen Infektgeschehen handelte und die Mangelernährung nur anhand des Gewichts festgelegt wurde. In dieser Arbeit zeigte sich bei INF- $\gamma$  zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen NRS  $\geq 3$  und NRS 1,2, jedoch war der INF- $\gamma$  Median in der Gruppe NRS  $\geq 3$  höher als in den anderen Gruppen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei IL-2 und IL-12. Es ergaben sich jeweils die niedrigsten Mediane in der Gruppe NRS 1,2 mit teilweise signifikanten Unterschieden zu den beiden anderen Gruppen. Ursachen dafür könnten sein,

dass die Mangelernährung noch nicht so ausgeprägt war, dass sie Einfluss auf die INF- $\gamma$ , IL-2 und IL-12 Bildung nehmen konnte. Patienten der Gruppe NRS  $\geq 3$  hatten immer hin noch einen durchschnittlichen BMI von ungefähr 27 kg/m<sup>2</sup>. Mit diesem BMI ist man laut WHO Definition präadipös und damit weit vom Untergewicht entfernt (35). Ungewöhnlich ist allerdings, dass in dieser Doktorarbeit immer die niedrigsten Werte in der Gruppe NRS 1,2 gemessen wurde, der Gruppe, die die adipösesten Patienten beinhaltete.

Zusätzlich handelt es sich bei den Studienpopulationen in dieser Doktorarbeit und der Studie von González-Torres et al. (47) um eine ganz unterschiedliche Altersgruppe. Dies muss berücksichtigt werden, da sich das Immunsystem im Alter verändert (80). Speziell die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen nimmt zu. Dieses Altersphänomen hat sogar einen Namen und wird „inflammaging“ genannt (81).

#### 4.4.3 IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$ Erhöhung durch Medikamenteneinnahme verringert?

IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  werden auch anorektische Zytokine genannt. Sie sind proinflammatorisch und sind bei chronisch kranken Patienten und Patienten mit Infektionen erhöht (13). Eine chronische Entzündung oder Stress kann die Freisetzung von Cortisol oder Katecholaminen stimulieren, welche wiederum die Freisetzung von IL-6 und TNF- $\alpha$  fördern (45). TNF- $\alpha$  ist maßgeblich am Gewichtsverlust beteiligt. Sherry et al. verabreichten Mäusen, welche an einem TNF produzierenden Sarkom litten, einen TNF- Antikörper und konnten dadurch den Gewichtsverlust, Proteinabbau und Fettabbau signifikant reduzieren (82).

IL-1 $\beta$  ist eine Untereinheit von IL-1. Es ist ein pleiotropes Zytokin und ist nicht nur in entzündliche chronische und aktive Prozesse involviert (83), sondern auch in verschiedene Immunreaktionen, die Invasivität von Tumorzellen oder auch dem Ernährungszustand (84). IL-1 $\beta$  kann die Freisetzung von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin stimulierend beeinflussen, was wiederum die Nahrungsaufnahme reduziert (57). Es hat wie TNF- $\alpha$  und IL-6 eine

hypermetabolische Wirkung und verursacht in Muskel- und Fettgewebe eine Proteolyse und Lipolyse, was bei an Lungenkrebs erkrankten Patienten festgestellt werden konnte (56). In dieser Arbeit konnte keine einheitliche Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$  bei der Gruppe NRS  $\geq 3$  festgestellt werden. Die Zytokine IL-1 $\beta$  und IL-6 hatten jeweils in der Gruppe NRS 0 die höchsten Medianwerte. Bei TNF- $\alpha$  war er in der Gruppe NRS 0 hingegen am niedrigsten, dafür in der Gruppe NRS 1,2 am höchsten. Ursächlich für diese Messergebnisse könnte ein schon seit längerer Zeit bestehender, regelmäßiger Konsum von nicht-steroidalen Entzündungshemmern, zur Schmerztherapie, der Patienten der Gruppe NRS  $\geq 3$  sein. Bekanntermaßen hemmen nicht-steroidalen Entzündungshemmer die Cyclooxygenase-2, was wiederum zur verminderten Synthese von Entzündungsmediatoren führt (72). Der signifikante Altersunterschied der Gruppen NRS 0 und NRS  $\geq 3$  könnte darauf schließen lassen, dass die Patienten der Gruppe NRS  $\geq 3$  schon seit längerer Zeit unter ihrer Bewegungseinschränkung, meist durch Arthrose, litten und sich jetzt zu einem operativen Eingriff entschieden haben, da die Erkrankung durch Schmerzmitteleinnahme nicht mehr unter Kontrolle gebracht werden konnte. Ältere Menschen nehmen wesentlich häufiger und mehr Medikamente zu sich als jüngere (85). Die mit Abstand am stärksten verordneten Arzneimittelgruppen sind Antirheumatika, Antiphlogistika und Antibiotika (85). Jüngere Patienten versuchen eher ohne Schmerzmittel durch ihren Alltag zu kommen (85).

#### 4.4.4 Leptin, bestes Zytokin als Ernährungszustand Indikator

Leptin ist ein proinflammatorisches Interleukin (86), wodurch der Appetit und somit die Nahrungsaufnahme reguliert wird. Ein gesteigerter Energieverbrauch und dadurch induzierte Lipolyse reduziert die Leptin Produktion, was wiederum eine Appetit steigernde Wirkung mit sich bringt (42). Der gesamte Körperfettgehalt wird in der Leptin Konzentration im Serum wiedergespiegelt. Sie ist bei adipösen Personen wesentlich höher als bei schlanken (87, 88). Personen mit einem normalen BMI haben auch einen normalen Leptin Spiegel,

wohingegen ein dysregulierter Spiegel bei Personen mit einem BMI außerhalb des Normbereichs gefunden wurde (86). Zytokine wie TNF und IL-1 können die Serum Leptin Konzentration erhöhen und dadurch zu Gewichtsverlust und Anorexie bei Mäusen führen (89). Auch bei Hamstern konnte eine ähnliche Reaktion beobachtet werden (46). Haluzik et al. konnte hingegen bei Patienten mit Anorexia Nervosa und Patienten mit starker Unterernährung durch Kurzdarmsyndrom feststellen, dass sie ein signifikant niedrigeres Leptin Serum Level als die gesunde Kontrollgruppe hatten (90). Amirkalali et al. empfiehlt sogar das Serum Leptin-Spiegel als Indikator des Ernährungszustandes bei älteren Patienten zu nehmen. In seiner Studie wurden die Patienten mit dem MNA gescreent. Dabei hatten die gut ernährte Patienten einen signifikant höheren Leptin-Spiegel, einen höheren BMI und einen größeren Waden- und Mittelarmumfang im Vergleich zur Gruppe der mangelernährten Patienten oder der Gruppe mit erhöhtem Risiko für Mangelernährung (91). In dieser Arbeit konnte für den Leptin-Spiegel die gleiche Tendenz festgestellt werden. In der Gruppe NRS  $\geq 3$ , also der Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung, zeigte sich der niedrigste Median des Leptin-Spiegels.

Leptin hat nicht nur Einfluss auf den Ernährungszustand, sondern auch auf das Immunsystem. Saucillo et al. konnte zeigen, dass Leptin für die Stoffwechselregulation der aktivierten T-Zelle essentiell ist. Bei Leptin Mangel hatte die aktivierte T-Zelle eine verringerte Glucose Aufnahme und konnte dadurch weniger proliferieren und weniger proinflammatorische Zytokine produzieren (92). Leptin ist dadurch ein zentraler Regulator der proinflammatorischen Antwort und verbindet Immunität und Ernährungsstatus durch direkten Einfluss auf den T-Zell Glucose Stoffwechsel. Durch diese Immunschwäche bei Mangelernährung kann es vermehrt zu Infektionen kommen. Umgekehrt können hohe Leptin Spiegel bei Adipositas die Proliferation und Produktion von proinflammatorischen Zytokinen begünstigen und somit das Risiko erhöhen, an einer Adipositas assoziierten Stoffwechselerkrankung zu erkranken (16). Dieser Ansatz könnte die TNF- $\alpha$  Erhöhung bei der am stärksten übergewichtigen Gruppe NRS 1,2 erklären.

Jedoch trifft dies nicht auf die beiden anderen proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-1 $\beta$  zu.

#### 4.5 Zytokine und Knochen

Die Operationszahlen der Endoprothetik steigen jedes Jahr deutlich an. Im Jahr 2016 wurden rund 233 000 HTPs und 187 000 KTPs implantiert (22), die Tendenz ist weiterhin steigend. Nicht nur Alter, Geschlecht, Gewicht und Komorbidität des Patienten haben Einfluss auf den Knochenbau und damit indirekt auf das Op-Outcome, sondern auch Zytokin. Es gibt unterschiedliche Zytokine die in verschiedener Weise Einfluss auf den Knochenbau nehmen. Dazu gehören unter anderem TNF- $\alpha$ , IL-1, OPG und MCP-1 (50-52). Halade et al. konnten zeigen, dass bei übergewichtigen Mäusen erst eine Entzündung entstand und anschließend ein gesteigerter Knochenabbau zu beobachten war. Bei den mit Maisöl gefütterten und dadurch übergewichtigen Mäusen, waren die inflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$  signifikant erhöht. Auch legte die höhere Anzahl an Osteoklasten pro Knochenlänge und die erhöhte Osteoklastogenese nahe, dass bei übergewichtigen Mäusen die Knochenresorption erhöht ist. Zusätzlich zeigte sich bei den Mäusen ein reduziertes trabekuläres Knochenvolumen und eine niedrigere OPG Expression (93). OPG reguliert durch Inhibition die Produktion von Osteoklasten (50).

##### 4.5.1 TNF- $\alpha$ schadet der Knochensubstanz

Ein erhöhter TNF- $\alpha$  kann ein im Gleichgewicht liegendes System zwischen Knochenresorption und Formation stark beeinträchtigen. Dieser Anstieg kann langsam durch steigendes Alter oder in der Menopause erfolgen, oder akut wie bei einer entzündlichen Arthritis (51). Erhöhtes TNF- $\alpha$  schädigt das knöcherne Skelett durch Hemmung der Knochen bildenden Osteoblasten und gleichzeitigem Anstieg der Knochenresorption. Diese doppelte Schwächung führt zu einem wesentlich erhöhten Frakturrisiko. TNF- $\alpha$  kann auf verschiedenen Wegen die Knochenbildung beeinträchtigen. Es kann die Ausreifung von Vorläuferzellen der Osteoblasten zu reifen Osteoblasten

blockieren, es kann die Funktionstüchtigkeit eines reifen Osteoblasten unterdrücken und die Apoptose (Zelltod) der Osteoblasten fördern. Auf Osteoklasten hingegen können TNF- $\alpha$  und IL-1 anti-apoptotisch wirken (51). In dieser Studienpopulation konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der TNF- $\alpha$  Mediane in den verschiedenen NRS Gruppen oder nach Alter aufgeteilt festgestellt werden. Selbst bei den 80-89 jährigen, wo ein höherer TNF- $\alpha$  Wert auf Grund des höheren Alters zu erwarten wäre (81), wurde eine der niedrigeren Mediane festgestellt. Ein Grund dafür könnte, wie oben bereits genannt, ein höherer, regelmäßiger Konsum unter anderem von nicht-steroidalen Entzündungshemmern der älteren Studienteilnehmer sein (85). Der höchste Median lag allerdings bei der Gruppe NRS 1,2, derjenigen Gruppe mit dem insgesamt höchsten BMI. Erkenntnisse aus der Studie von Halade et al. könnten somit übereinstimmen, dass das inflammatorische Zytokin TNF- $\alpha$  bei Übergewicht erhöht ist (93).

TNF- $\alpha$  hat auch Einfluss auf durch Übergewicht bedingten Knochenverlust. Es steigert die Anzahl der Osteoklasten und die Adipogenese und reduziert die Osteoblastogenese (94).

#### 4.5.2 OPG wird bei Übergewicht eingeschränkt produziert

OPG hat Einfluss auf die Knochendichte, da bei OPG Knockout Mäusen (-/-) eine starke Porosität und Verdünnung des Knochens und damit eine gesteigerte Inzidenz für Frakturen festgestellt werden konnte (58). Daraus konnte geschlossen werden, dass OPG eine Osteoklasten hemmende Eigenschaft besitzt. Auch bei Übergewichtigen Mäusen ist die OPG Produktion beeinträchtigt (93). In dieser Arbeit wurde der niedrigste OPG Median bei der Gruppe mit dem höchsten BMI gemessen und somit konnte eine gleiche Tendenz wie bei Halade et al. beobachtet werden (93).

#### 4.5.3 MCP-1 sorgt für Zunahme der Osteoblasten bei Übergewicht

MCP-1 ist ein Chemokin und gehört zu der CC Unterfamilie, zusammen mit RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), MIP-1 $\alpha$  und MIP-1 $\beta$  (52). Chemokine sind dazu in der Lage Knochenmatrixproteine und Gewebeeinfiltration durch Leukozyten zu modellieren und so zum Knochenremodeling beizutragen (52). MCP-1 reguliert die Infiltration und Migration von Monozyten, Natürlichen Killerzellen und Gedächtniszellen der T-Lymphozyten (95). Überernährung stimuliert Adipozyten dazu MCP-1 zu produzieren, wodurch unter anderem noch mehr Monozyten in das Fettgewebe einwandern (96). Posner et al. konnte einen Zusammenhang zwischen der Zunahme der durch MCP-1 induzierten Monozyten im Knochen und einer Zunahme der Osteoblasten Anzahl feststellen (97). In dieser Doktorarbeit gab es in der Gruppe NRS 1,2, die Gruppe mit dem höchsten Durchschnitts BMI, die signifikant höchsten Werte an MCP-1. Anzunehmen wäre bei den Patienten in der Gruppe NRS 1,2 eine bessere Knochenheilung als bei den Patienten in der Gruppe NRS 0.

#### 4.6 Schlussfolgerung

Die Prävalenz von mangelernährten Patienten in dieser Arbeit von 15,4 % in der Endoprothetik ist eher als niedrig einzustufen, im Vergleich zur Onkologie (38 %) oder Geriatrie (56 %) (4). Die Zahlen könnten zutreffend sein, da in dieser Studie nur Patienten mit einbezogen wurden, die einen Elektiveingriff haben durchführen lassen. Und somit eventuell vorhandenen Risiken vor einem Eingriff minimiert werden konnten. Der NRS 2002 gilt als einer der wichtigsten und besten Screening Tools für Mangelernährung und wird von der ESPEN empfohlen. Allerdings bekommen Patienten, die das 70 Lebensjahr erreicht oder überschritten haben, automatisch einen Punkt im Screening. In dieser Arbeit, war der Altersdurchschnitt der Frauen bei 71 Jahren und der der Männer bei 65 Jahren. Zusätzlich bestand das Gesamtstudienkollektiv aus 60 % Frauen und 40 % Männern. Es stellt sich die Frage, ob die Alters- und Geschlechterverteilung dazu beigetragen hat, dass in der



Gesamtstudienpopulation mehr Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung eingestuft wurden, die eigentlich keines hatten. Die Auswertung der Zytokine, die im Zusammenhang mit Mangelernährung stehen (45, 47, 56, 57, 82, 84), ergaben jedenfalls, bis auf Leptin, keine eindeutigen Ergebnisse, dass bei auf NRS  $\geq 3$  gescreente Patienten anhand eines Zytokinprofils ein Anhalt für Mangelernährung gefunden werden konnte. Bei Leptin hingegen zeigten sich, mit andern Studien übereinstimmende Ergebnisse (90, 91), dass Leptin Werte bei einem Risiko für Mangelernährung erniedrigt sind.

Bei den Zytokinen welche einen Einfluss auf den Knochenauf- und Abbauprozess nehmen können (50-52), zeigten sich auffällige Werte bei TNF- $\alpha$  und OPG. Beide Zytokine waren in der Gruppe mit dem höchsten BMI, erhöht beziehungsweise erniedrigt. Leider waren die Werte nicht signifikant. Sie zeigen aber eine gleiche Tendenz wie bei Halade et al. bei übergewichtigen Mäusen schon bestätigt werden konnte (93). Bei MCP-1 konnte ein signifikant höherer Wert bei der Gruppe mit dem höchsten BMI festgestellt werden, woraus laut Posner et al. eine Zunahme der Osteoblasten anzunehmen ist (97), und sich daraus eine gesteigerte Knochenheilungsrate ergeben könnte.

Auch wenn in dieser Arbeit im Zytokinprofil, von einem mit Risiko für Mangelernährung eingestuften Patienten, keine signifikanten Werte für das Vorhandensein einer Mangelernährung belegt werden konnten, ist Mangelernährung ein ernst zu nehmendes Problem in der immer älter werdenden Gesellschaft und in den Krankenhäusern. Eine Grundursache ist die „krankheitsbedingte Mangelernährung“ die unter anderem Ursache für Appetitverlust, Infekt bedingte Veränderungen des Stoffwechsels wie ein katabole Stoffwechsellage oder Digestions- und Absorptionsstörungen ist (98). Mit Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung sollte gleichzeitig die Ernährung auf eine individuelle, gut verträgliche und energetisch hochwertige Wunschkost eingestellt werden (98). Wenn der Verzehr von protein- oder energiereichen Zwischenmahlzeiten die gewünschte Wirkung nicht erzielt, kann auf Trinknahrung, sogenannte „oral nutritional supplement“ umgestiegen oder

erweitert werden (99). Die zusätzliche Gabe von Trinknahrung bei mangelernährten Patienten konnte die Komplikationsrate und Letalität von hospitalisierten Patienten signifikant senken (100, 101).

Trinknahrung ist in vielen Geschmacksrichtungen erhältlich und sollte abends supplementär oder unter Tags als Zwischenmahlzeit eingenommen werden (98). Bei gesunden älteren Menschen ist die ESPEN Empfehlung die tägliche Protein Einnahme von 1,0-1,2 g/kg Körpergewicht (102). Bei bereits mangelernährten Patienten oder einem Risiko für Mangelernährung ausgesetzten Patienten mit chronischer oder akuter Erkrankung liegt die Empfehlung bei 1,2-1,5 g/kg Körpergewicht Protein am Tag. Bei Patienten mit schwerer Erkrankung oder Verletzung liegt die Empfehlung noch höher (102). Grund für die Proteineinnahme Empfehlung bei älteren gesunden Menschen ist unter anderem die physiologische Muskelerosion ab einem Alter von 55 Jahren (103). Eine ausreichende Eiweißzufuhr in Verbindung mit genügend Bewegung gilt als beste Möglichkeit für die Aufrechterhaltung der Muskelfunktion im Alter. Sie helfen den Rückgang von Kraft, Funktionsfähigkeit und Muskelmasse zu begrenzen und entgegen zu wirken (103).

Isokalorische, isonutrigene Nahrungsergänzungsmittel und Immunonutrition bei gut ernährten oder adipösen Patienten, und die mit dem NRS als nicht mangelernährt eingestuft wurden, können eine gegenteilige Wirkung haben und zu mehr postoperativen Komplikationen führen (104). Ein durch Nahrungsergänzungsmittel herbeigeführter hyperglykämischer Zustand kann eine Insulin Resistenz schaffen, die wiederum die Aufrechterhaltung eines perioperativen anabolen Zustands erschwerte (105).

Auf Grund dieser Erkenntnisse sollten die Patienten, egal ob durch elektive oder akute Einweisung, unmittelbar bei Krankenhausaufnahme, wie von Löser et al. (98) empfohlen, routinemäßig auf ihren Ernährungszustand überprüft werden. Jedes Krankenhaus sollte ein etabliertes Stufenschema zur Ernährungsintervention bei mangelernährten Patienten erhalten, damit bei bestehender Mangelernährung schnell und adäquat reagiert werden kann.

## Zusammenfassung

Mangelernährung ist laut Definition der ESPEN ein Ernährungszustand der einen Mangel oder Überschuss an Nährstoffen hat und dadurch die Körperfunktion und –form beeinflusst und dies sich nachteilig auf den klinischen Verlauf auswirken kann. Zahlreiche Studien belegen diese Definition und auch dass Zytokine mit dem Ernährungszustand in Zusammenhang stehen. In dieser Arbeit wurde präoperativ bei Patienten der endoprothetischen Abteilung, mit Hilfe des NRS die Prävalenz einer Mangelernährung detektiert und ein Zytokin Array zur Bestimmung der vorhandenen Zytokine im Blut durchgeführt. Anschließend wurden die in NRS Gruppen eingeteilten Patienten anhand ihres Zytokinexpressionsprofils miteinander verglichen, auch in Bezug der Wirkung der Zytokine auf die Knochen.

29 (15,4 %) der insgesamt 188 Studienteilnehmer konnten der Risikogruppe für Mangelernährung zugeordnet werden. Bei insgesamt 66 Patienten der Gesamtstudienpopulation wurde ein Zytokinprofil mittels Zytokin Array angelegt. Davon gehörten rund ein Viertel (25,8 %) also 17 Patienten der Risikogruppe für Mangelernährung an. Es zeigte sich, dass ein zunehmendes Alter als Prävalenz für Mangelernährung eindeutig eine Rolle spielt. Bei den Zytokinen in Bezug auf Mangelernährung zeigte sich Leptin als relevantestes Zytokin, was eventuell als Indikator für Mangelernährung genutzt werden kann, da es auch in anderen Studien einen Hinweis auf Mangelernährung gab (90, 91). Für MCP-1, das in Verbindung mit einem gesteigerten Osteoblastenanteil steht (97), konnte ein signifikant unterschiedlicher Wert bei der Patientengruppe mit dem höchsten BMI beobachtet werden. OPG und TNF- $\alpha$  zeigen beide eine Tendenz bei Übergewicht, die zur Verschlechterung der Knochendichte beiträgt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Patienten mit elektivem Eingriff einer Hüft- oder Knieendoprothese, die mit dem NRS gescreent wurden, eine geringe Prävalenz für Mangelernährung bestand und das proinflammatorische Zytokin Leptin als Marker für Mangelernährung in Betracht gezogen werden kann.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Ingensiep HW. "Der Mensch ist, was er isst" Natur und Kultur der Ernährung aus anthropologischer Sicht. Essener Unikate. 2007(30):52-9.
2. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clinical Nutrition. 2003;22(3):235-9.
3. Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. Clin Nutr. 2002;21(6):461-8.
4. Pirlich M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lubke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. Clin Nutr. 2006;25(4):563-72.
5. Imoberdorf R, Ballmer PE. Epidemiology of malnutrition. Therapeutische Umschau. 2014;71(3):123-6.
6. Schneider A. Malnutrition with Obesity. Aktuelle Ernähr Med. 2008;33:280-3.
7. Pirlich MS, A. Müller, M.J. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung- Ernährungsstatus. Aktuelle Ernähr Med. 2003;28 Supplement 1:10-25.
8. Loser CB, J.M. Kaier, M.J. Definition. Unter- und Mangelernährung: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 12-6.
9. Rosli A, Imoberdorf R, Ruhlin M, Tandjung R. Malnutrition. Praxis (Bern 1994). 2013;102(11):627-36; quiz 37-8.
10. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. Clin Nutr. 2006;25(2):180-6.
11. Bery R, Boisson S, Burgers L, Cumming O, Engesveen K, Holland D. Improving Nutrition outcomes with better water sanitation and hygiene: Practical solution for Policies and Programmes. 2015. Schweiz: World Health Organisation; [3].
12. Loser C. Causes and clinical sign of malnutrition. Therapeutische Umschau. 2014;71(3):135-9.
13. Schindlegger W. Ursachen der Anorexie im Alter. Journal für Ernährungsmedizin. 2001;3 (3):(Ausgabe für Schweiz)20-3, (Ausgabe für Österreich),7-11.
14. Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, Story M, Perry CL. Weight-control behaviors among adolescent girls and boys: implications for dietary intake. J Am Diet Assoc. 2004;104(6):913-20.
15. Schaible UEK, S.H.E. Malnutrition and Infection. Plos Medicine. 2007;4(5):0806-12.
16. Cohen S, Danzaki K, MacIver NJ. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. European journal of immunology. 2017;47(2):225-35.
17. Gershwin ME, Nestel P, Keen CL. Handbook of Nutrition and Immunity. Totowa New Jersey: Humana Press; 2004.
18. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. Proc Nutr Soc. 2012;71(2):298-306.
19. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-808.
20. Statistisches Bundesamt. Gesundheit Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen

und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäuser. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2015. 2015(Fachserie12 Reihe 6.6):88.

21. Schulte Strathaus R. Zwischen Anspruch und Realität. Deutsches Ärzteblatt. 2016(3).

22. Bundesamt. S. Die 20 häufigsten Operationen 2018 [15.01.2018]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Kranke/naeuser/Tabellen/DRGOoperationen.html>.

23. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. J Surg Res. 2002;103(1):89-95.

24. Braun B. hkk Gesundheitsreport Knie-Hüft-(Total-) Endoprothesen 2008 bis 2012. 2013:47.

25. Huang R, Greenky M, Kerr GJ, Austin MS, Parvizi J. The effect of malnutrition on patients undergoing elective joint arthroplasty. J Arthroplasty. 2013;28(8 Suppl):21-4.

26. Bieger R, Kappe T, Jung S, Wernerus D, Reichel H. Does the body mass index influence the results of revision total knee arthroplasty? Z Orthop Unfall. 2013;151(3):226-30.

27. Courtney PM, Rozell JC, Melnic CM, Seheth NP, Nelson CJ. Effect of Malnutrition and Mobid Obesity on Complication Rates Following Primary Total Joint Arthorplasty. University of Pennsylvania Orhtopaedic Journal. 2015;25:83-6.

28. Khatib-Chahidi K, Troja A, Kramer M, Klompaker M, Raab HR, Antolovic D. Preoperative management for malnourished patients in abdominal surgery. Practical treatment regimen for reduction of perioperative morbidity. Chirurg. 2014;85(6):520-8.

29. Ihle C, Bahrs C, Freude T, Bickel M. Malnutrition in Elderly Trauma Patients - Comparison of Two Assessment Tools. Z Orthop Unfall. 2017;155(2):184-93.

30. Ihle C, Freude T, Bahrs C, Zehendner E. Malnutrition - An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients. Injury. 2017;48(3):628-36.

31. Chen JR, Lazarenko OP, Wu X, Tong Y, Blackburn ML, Shankar K, et al. Obesity reduces bone density associated with activation of PPARgamma and suppression of Wnt/beta-catenin in rapidly growing male rats. PLoS One. 2010;5(10):e13704.

32. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):786-94.

33. Droyvold WB, Nilsen TIL, Kruger O, Holmen TL, Krokstad S, Midthjell K, et al. Change in height, weight and body mass index: Longitudinal data from the HUNT Study in Norway. Int J Obes. 2006;30(6):935-9.

34. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clinical Nutrition. 2003;22(4):415-21.

35. WHO Global I. The SuRF Report 2 Surveillance of chronic disease risk factors: country-level data and comparable estimates. Geneva: World Health Organisation; 2005.

36. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg OLE, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003;22(3):321-36.
37. Aeberhard C, Stanga Z, Leuenberger M. Practical scores for the detection of malnutrition. *Ther Umsch*. 2014;71(3):141-7.
38. Leuenberger M, Nuoffer J-M, Stanga Z. Sinnvolle laborchemische Diagnostik in der Mangelernährung. *Pipette*. 2007;2:15-9.
39. Selberg O, Sel S. The adjunctive value of routine biochemistry in nutritional assessment of hospitalized patients. *Clin Nutr*. 2001;20(6):477-85.
40. Cardinale F, Chinellato I, Caimmi S, Peroni DG, Franceschini F, Miraglia del Giudice M. Perioperative Periode - Immunological Modification. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2001;24(3):3-12.
41. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Immunologie*. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber; 1996. 536 p.
42. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, editors. *Biochemie und Pathobiochemie 8., völlig neu bearb. Aufl. ed.* Heidelberg: Springer-Medizin-Verl.; 2007.
43. Rollins BJ. Chemokines. *Blood*. 1997;90:909-28.
44. Wikipedia die freie Ezyklopädie. Tumornekrosefaktor 25. November 2016 [16.01.2018]. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Tumornekrosefaktor>.
45. Yeh S, Schuster M. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:183-97.
46. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J. Endotoxin and Cytokines Induce Expression of Leptin, the ob Gene Product, in Hamsters. *The Journal of Clinical Investigation*. 1996;97:2152-7.
47. Gonzalez-Torres C, Gonzalez-Martinez H, Miliar A, Najera O. Effect of malnutrition on the expression of cytokines involved in Th1 cell differentiation. *Nutrients*. 2013;5(2):579-93.
48. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular response to interferon Gamma. *Annual review immunol*. 1997;15:749-95.
49. Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocr Rev*. 2005;26(6):743-74.
50. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M. Osteoprotegerin A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density. *Cell*. 1997;89:309-19.
51. Nanes MS, Pacifici R. *Inflammatory Cytokines. Bone Resorption*: Springer London; 2005. p. 67-90.
52. Lisignoli G, Toneguzzi S, Grassi F, Piacentini A. Different Chemokines are expressed in human arthritic bone biopsies: IFN- $\gamma$  and IL-6 differently modulate IL-8, MCP-1 and RANTES production by arthritic osteoblasts. *Cytokine*. 2002;20(5):231-8.
53. RayBiotech. 2017 [10.10.2017]. Available from: <http://www.raybiotech.com/c-series-membrane-based-antibody-arrays.html>.
54. Gaffen SL, Liu KD. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine*. 2004;28(3):109-23.
55. Lamont AG, Adorini L. IL-12: a key cytokine in immune regulation. *Immunol Today*. 1996;17(5):214-7.

56. Tsukaguchi K, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Okamoto Y, et al. Interaction between nutrition and production of IL-1 beta, TNF alpha, and IL-6 by peripheral blood monocytes in patients with lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai zasshi*. 1996;34(7):778-84.
57. Shintani F, Kanba S, Nakaki T, Nibuya M, Kinoshita N, Suzuki E, et al. Interleukin-1 beta augments release of norepinephrine, dopamine, and serotonin in the rat anterior hypothalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1993;13(8):3574-81.
58. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & development*. 1998;12(9):1260-8.
59. Gesundheitsberichterstattung des bundes – gemeinsam getragen von rki und destatis. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011) 2016 [updated 05.10.2016 Die Tabelle wurde am 12.10.2017 16:30 Uhr unter [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) erstellt]. Available from: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=XWD\\_206&OPINDEX=2&HANDLER=XS\\_ROTATE\\_ADVANCED&DATA\\_CUBE=XWD\\_234&D.000=ACROSS&D.001=DOWN&D.002=PAGE&D.003=ACROSS&D.004=PAGE](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=XWD_206&OPINDEX=2&HANDLER=XS_ROTATE_ADVANCED&DATA_CUBE=XWD_234&D.000=ACROSS&D.001=DOWN&D.002=PAGE&D.003=ACROSS&D.004=PAGE).
60. McPherson K, G. Gon, Scott M. International Variations in a Selected Number of Surgical Procedures: OECD Publishing; 2013.
61. Plata-Salaman CR. Regulation of hunger and satiety in man. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 1991;9(5):253-68.
62. Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal Change in Height of Men and Women: Implications for Interpretation of the Body Mass Index: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *American Journal of Epidemiology*. 1999;150(9):969-77.
63. Leibovitz E, Giryes S, Makhline R, Zikri Ditch M, Berlovitz Y, Boaz M. Malnutrition risk in newly hospitalized overweight and obese individuals: Mr NOI. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(6):620-4.
64. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
65. Günther KP, Rataj E, Lange T, Kopkow C, Schmitt J, Jeszenszky C, et al. Persönlichkeitsprofil und Komorbidität: Gibt es den „schwierigen Patienten“ in der primären Hüftendoprothetik? 2015.
66. Tsang S-TJ, Gaston P. Adverse peri-operative outcomes following elective total hip replacement in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. 2013;95-B:1474-9.
67. Sell H, Eckel J. Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: in vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation? *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):378-84.
68. Luger T. Zytokine und ihre Bedeutung für Wundheilungsprozesse. In: Mahrle G, Schulze H-J, Krieg T, editors. *Wundheilung — Wundverschluss: Theorie und Praxis, chirurgische und konservative Maßnahmen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1994. p. 10-8.

69. Munoz C, Schlesinger L, Cavaillon J-M. Interaction between cytokines, nutrition and infection. *Nutrition Research*. 1995;15(12):1815-44.
70. Cavaillon JM. Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2001;47(4):695-702.
71. Smith M, Triantafillou S, Parker A, Youssef P. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis 1997. 365-71 p.
72. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacological Reviews*. 2004;56(3):387.
73. Stulnig TM. Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2009;2(3):17-21.
74. Wu D, Ren Z, Pae M, Guo W. Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;179(7):4829-39.
75. Matter CM, Handschin C. RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):946-8.
76. Dallongeville J, Maréceaux N, Fuchart J-C, Amouyel P. Cigarette Smoking Is Associated with Unhealthy Patterns of Nutrient Intake a Meta-analysis. *American Society for Nutritional Sciences*. 1998;128:1449-57.
77. Mehta H, Nazzari K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res*. 2008;57(11):497-503.
78. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clinical Science*. 1995;88:485-9.
79. Magram J, Connaughton SE, Warriar RR, Carvajal DM. IL-12-deficient mice are defective in IFN gamma production and type 1 cytokine responses. *Immunity*. 1996;4(5):471-81.
80. Rink L, Kruse A, Haase H. Einflüsse auf das Immunsystem. *Immunologie für Einsteiger: Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg*; 2012. p. 247-61.
81. Rink L, Kruse A, Haase H. Immungerontologie. *Immunologie für Einsteiger: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg*; 2015. p. 198-205.
82. Sherry BA, Gelin J, Fong Y, Marano M, Wei H, Cerami A, et al. Anticachectin/tumor necrosis factor-alpha antibodies attenuate development of cachexia in tumor models. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1989;3(8):1956-62.
83. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 1997;2:d12-26.
84. Maruyama Y, Stenvinkel P, Lindholm B. Role of interleukin-1beta in the development of malnutrition in chronic renal failure patients. *Blood purification*. 2005;23(4):275-81.
85. Abu Sin M, Askar M, Beermann S, Bertz J. Wie haben sich Angebot und Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung verändert? . *Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis Gesundheit in Deutschland*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2015. p. 300-72.



86. Iikuni N, Lam Q, Lu L, Matarese G. Leptin and Inflammation. *Current immunology reviews*. 2008;4(2):70-9.
87. Ostlund RE, Jr., Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(11):3909-13.
88. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*. 1996;2(5):589-93.
89. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *The Journal of experimental medicine*. 1997;185(1):171-5.
90. Haluzik M, Kabrt J, Nedvidkova J, Svobodova J. Relationship of serum leptin levels and selected nutritional parameters in patients with protein-caloric malnutrition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1999;15(11-12):829-33.
91. Amirkalali B, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirarefein M. Low serum leptin serves as a biomarker of malnutrition in elderly patients. *Nutrition research (New York, NY)*. 2010;30(5):314-9.
92. Saucillo DC, Gerriets VA, Sheng J, Rathmell JC. Leptin metabolically licenses T cells for activation to link nutrition and immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2014;192(1):136-44.
93. Halade GV, El Jamali A, Williams PJ, Fajardo RJ. Obesity-mediated inflammatory microenvironment stimulates osteoclastogenesis and bone loss in mice. *Exp Gerontol*. 2011;46(1):43-52.
94. Zhang K, Wang C, Chen Y, Ji X. Preservation of high-fat diet-induced femoral trabecular bone loss through genetic target of TNF-alpha. *Endocrine*. 2015;50(1):239-49.
95. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2009;29(6):313-26.
96. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18(3):363-74.
97. Posner LJ, Miligkos T, Gilles JA, Carnes DL. Monocyte chemoattractant protein-1 induces monocyte recruitment that is associated with an increase in numbers of osteoblasts. *Bone*. 1997;21(4):321-7.
98. Löser C. Malnutrition in Hospital: The Clinical and Economic Implications. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010;107(51-52):911-7.
99. Uster A, Ruhlmann M, Ballmer PE. Oral nutritional supplements are effective, purposeful and economic. *Therapeutische Umschau*. 2014;71(3):149-53.
100. Stratton RJ, Green CJ, Marinos EM. Disease-Related Malnutrition: An Evidence-Based Approach To Treatment *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;79(6):1128-9.
101. Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. *Annals of internal medicine*. 2006;144(1):37-48.

102. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014;33(6):929-36.
103. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *The journal of nutrition, health & aging.* 2009;13(8):717-23.
104. Grass F, Hubner M, Schafer M, Ballabeni P. Preoperative nutritional screening by the specialist instead of the nutritional risk score might prevent excess nutrition: a multivariate analysis of nutritional risk factors. *Nutr J.* 2015;14:37.
105. Evans DC, Martindale RG, Kiraly LN, Jones CM. Nutrition optimization prior to surgery. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(1):10-21.

## 6 Anhang

### 6.1 Nutritional Risk Screening (NRS2002)

**Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus**  
**Nutritional Risk Screening (NRS 2002)**  
 nach Kondrup J et al., Clinical Nutrition 2003; 22: 415-421  
 Empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)

**Vorscreening:**

- Ist der Body Mass Index < 20,5 kg/m<sup>2</sup> ? ja    nein
- Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren? ja    nein
- War die Nahrungszufuhr in der vergangenen Woche vermindert? ja    nein
- Ist der Patient schwer erkrankt? (z.B. Intensivtherapie) ja    nein

⇒ Wird eine dieser Fragen mit „**Ja**“ beantwortet, wird mit dem Hauptscreening fortgefahren  
 ⇒ Werden alle Fragen mit „**Nein**“ beantwortet, wird der Patient wöchentlich neu gescreent.  
 ⇒ Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um dem assoziierte Risiko vorzubeugen.

**Hauptscreening:**

Störung des Ernährungszustands	Punkte
<b>Keine</b>	<b>0</b>
<b>Mild</b>	<b>1</b>
Gewichtsverlust > 5% / 3 Mo. <u>oder</u> Nahrungszufuhr < 50-75% des Bedarfes in der vergangenen Woche	
<b>Mäßig</b>	<b>2</b>
Gewichtsverlust > 5% / 2 Mo. <u>oder</u> BMI 18,5-20,5 kg/m <sup>2</sup> <u>und</u> reduzierter Allgemeinzustand (AZ) <u>oder</u> Nahrungszufuhr 25-50% des Bedarfes in der vergangenen Woche	
<b>Schwer</b>	<b>3</b>
Gewichtsverlust > 5% / 1 Mo. (>15% / 3 Mo.) <u>oder</u> BMI <18,5 kg/m <sup>2</sup> und reduzierter Allgemeinzustand oder Nahrungszufuhr 0-25% des Bedarfes in der vergangenen Woche	

+

Krankheitsschwere	Punkte
<b>Keine</b>	<b>0</b>
<b>Mild</b>	<b>1</b>
z.B. Schenkelhalsfraktur, chronische Erkrankungen besonders mit Komplikationen: Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Hämodialyse, Diabetes, Krebsleiden	
<b>Mäßig</b>	<b>2</b>
z.B. große Bauchchirurgie, Schlaganfall, schwere Pneumonie, hämatologische Krebserkrankung	
<b>Schwer</b>	<b>3</b>
z.B. Kopfverletzung, Knochenmarktransplantation, intensivpflichtige Patienten (APACHE-II >10)	

+ 1 Punkt, wenn Alter ≥ 70 Jahre

<b>≥ 3 Punkte</b>	Ernährungsrisiko liegt vor, Erstellung eines Ernährungsplanes
<b>&lt; 3 Punkte</b>	wöchentlich wiederholtes Screening. Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um das assoziierte Risiko zu vermeiden

T. Schütz, L. Valentini, M. Plauth. Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002. *Aktuell Ernähr Med* 2005; 30: 99-103.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung unter Betreuung von Professor Dr. Andreas Nüssler durchgeführt.

Die Befragung der Patienten wurde von mir in Zusammenarbeit mit dem Personal des Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung durchgeführt.

Sämtliche Zytokin Arrays wurden nach Einarbeitung durch Dr. Sabrina Ehnert von mir selbst durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie nach Anleitung durch Dr. Gunnar Blumenstock durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 26.05.2018

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danke sagen, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Danke an Prof. Dr. Andreas Nüssler, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichnete Möglichkeit es zu erarbeiten.

Danke an Dr. Sabrina Ehnert, für die Hilfsbereitschaft und Geduld im Labor bei den Zytokin Arrays, der Auswertung und der Durchsicht meiner Arbeit.

Danke an Dr. Christoph Ihle, für seine freundliche und kompetente Unterstützung während der Erstellung der Arbeit.

Danke an Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für medizinische Biometrie, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Danke an alle Studienpatienten, für die Teilnahme an der Befragung,

Danke an alle Mitdoktoranden, für das freundliche Miteinander und die gute Zusammenarbeit.

Danke an meine Familie, die mich in allem unterstützt hat.

